

ISSN: 2664-472X
e-ISSN: 2664-4738
<https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026>

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

МЕДИЧНА НАУКА УКРАЇНИ

Заснований у 2005 році
Випускається 1 раз на квартал

Том 22, № 2

Київ – 2026

Засновник і видавець: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Рік заснування: 2005

*Рекомендовано до друку та поширення
через мережу Інтернет Вченою радою
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
(протокол №13 від 28.05.2026 р.)*

Ідентифікатор медіа R40-07279.

Рішення Національної ради України з питань телебачення
і радіомовлення № 1772 протокол №13 (від 25.06.2026).

Журнал «Медична наука України» включено в категорію «Б» – перелік наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та доктора філософії у галузі знань І Охорона здоров'я та соціальне забезпечення, спеціальності:

- E1 – Біологія та біохімія
- I1 – Стоматологія
- I2 – Медицина
- I3 – Педіатрія
- I4 – Медична психологія
- I6 – Технології медичної діагностики та лікування
- I7 – Терапія та реабілітація
- I9 – Громадське здоров'я

Наказ Міністерства освіти і науки України №928 від 11.06.2026.

Кластер: Біологія, біотехнології, медицина та реабілітація.

**Журнал представлено у міжнародних наукометричних базах даних,
репозитаріях та пошукових системах:**



erih+

Адреса редакції:

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
E-mail: msu@medjournal.org.ua
<https://nmuofficial.com/zhurnal-medychna-nauka-ukrayiny/>



Редакційна колегія

Головний редактор

Олександр Наumenко | доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН та НАПН України, заслужений лікар України, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

Заступники головного редактора

Сергій Зяблицев | доктор медичних наук, професор, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

Відповідальний секретар редколегії

Яна Ушко | кандидат біологічних наук, доцент, Заклад вищої освіти «Академія рекреаційних технологій і права», Україна

Наукові Редактори за Спеціальністю

I1 (221) – Стоматологія

Андрій Копчак | доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, директор Навчально-наукового інституту стоматології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

I2 (222) – Медицина

Юрій Думанський | доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, заслужений лікар України, Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Україна

I3 (228) – Педіатрія

Оксана Виговська | доктор медичних наук, професор, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

I4 (225) – Медична Психологія

Олена Хаустова | доктор медичних наук, професор, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

I6 (224) – Технології Медичної Діагностики та Лікування

Лариса Натрус | доктор медичних наук, професор, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

I7 (227) – Терапія та Реабілітація

Дарія Попович | доктор медичних наук, професор, Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського, Україна

I9 (229) – Громадське Здоров'я

Сергій Омельчук | доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

E1 (091) Біологія та біохімія

Леся Яніцька | кандидат біологічних наук, доцент, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

Національні члени редколегії

Оксана Боярчук | доктор медичних наук, професор, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна

Олена Дядик | доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна

Володимир Краснов | доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна

Сергій Могілевський | доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Україна

Сергій Павлов | доктор біологічних наук, професор, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Галина Пилягіна | доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Україна

Михайло

Мирошниченко | доктор медичних наук, професор, Харківський національний медичний університет, Україна

Микола Хайтович | доктор медичних наук, професор, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

Кирило Чалий | доктор фізико-математичних наук, PhD в інженерії (Японія), професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Україна

Сергій Штриголь | доктор медичних наук, професор, Національний фармацевтичний університет, Україна

Міжнародні члени редколегії

Коноп Марек | доктор філософії, доцент, Варшавський медичний університет, Польща

Мартін Вокурка | доктор медичних наук, професор, Карловий університет, Чеська Республіка



Зміст

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

А. Гудзь, С. Кадубець

Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв'язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні 5

Ол. Гузун, Л. Велічко

Системні біомаркери апоптозу та ендотеліальної активації у патогенезі рубеозу райдужки та іридокорнеального кута при вторинній неоваскулярній глаукомі 14

А. Григоренко

Порівняльна ефективність робот-асистованих та лапароскопічних втручань при глибокому інфільтративному ендометріозі 24

М. Коваленко, О. Грищенко

Особливості перебігу вагітності і пологів та стан новонароджених у жінок після екстракорпорального запліднення 31

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

О. Нагорний, В. Ліходієвський

Морфологічні особливості ураження клубочків нирок при експериментальному цукровому діабеті та їх корекція шляхом гальмування клітинних протеїназ 40

К. Усенко, С. Зябліцев, О. Дядик

Експресія протеїнів PMS2 і p53 у тканинах сітківці при експериментальній діабетичній ретинопатії та вплив на неї інсуліну і інгібування клітинних протеїназ 48

СТОМАТОЛОГІЯ

О. Несин, К. Печковський, І. Печковська, С. Самойленко, О. Куваєв

Клінічні особливості та діагностичні помилки при проявах *periphagus vulgaris* у порожнині рота 56

І. Заболотна, Т. Богданова

Визначення предикторів некаріозних пришийкових уражень зубів методом логістичного регресійного аналізу 66

ТЕРАПІЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ

В. Вісич, Г. Таможанська, Н. Селюкова, О. Сверчкова, В. Іванов

Особливості фізичної терапії при поперекових грижах у військовослужбовців на віддаленому етапі реабілітації 76

І. Савчук, А. Сітовський, О. Якобсон, Я. Ушко

Домашня кардіореабілітація після інфаркту міокарда в довготривалому реабілітаційному періоді: доказова база та перспективи розвитку 88

ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

А. Гринзовський, С. Калашченко, І. Кузін, Д. Бондаренко, Т. Остапчук

Система формування та підтримки компетентності груп оперативного реагування центрів контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України 104

І. Черниченко, О. Литвиченко, Д. Главачек, С. Гаркавий, В. Бабій, О. Кондратенко

Обґрунтування медико-санітарних нормативів допустимого вмісту канцерогенних речовин в атмосферному повітрі населених місць з урахуванням досвіду країн ЄС 114

А. Маранов, Т. Вежновець

Зв'язок соціально-демографічних характеристик пацієнтів з платежами з власної кишені під час хіміотерапії колоректального раку 124

ПЕДІАТРІЯ

Ю. Марушко, І. Кондратенко, О. Хомич, С. Ходаківська

Впровадження асистивних технологій для реабілітації дітей з порушенням слуху 133

ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

М. Хайтович, О. Вітюк

Динаміка споживання антимікробних препаратів в стаціонарному хірургічному відділенні при впровадженні програми адміністрування антимікробних препаратів 144

ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ

І. Шестакова, О. Гудзенко

Несприятливий перебіг COVID-19 із застосуванням молнупіравіру: клінічний випадок 152

А. Горобець, Н. Горобець, Т. Починюк, Н. Горобець, Л. Левадна

Рутинний скринінг сколіозу у дітей на первинній ланці та його значення в профілактиці та своєчасній діагностиці ускладнень 160

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

V. Zaika, Ya. Tytarenko

A review of the therapeutic and neuroprotective properties of ketamine 170

С. Земсков, Л. Натрус, М. Ткаченко, І. Красюк

Динамічна реносцинтиграфія з ^{99m}Tc-DTPA у диференційній діагностиці гострого тубулярного некрозу та гострого відторгнення ниркового трансплантата в ранньому посттрансплантаційному періоді 178

М. Цветкова, Н. Корж, П. Петрушанко

Психонейроімуннологічні механізми стрес-індукованих психічних і психосоматичних розладів 186

**Андрій Гудзь***

Доктор медичних наук, професор

ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

79010, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна

<https://orcid.org/0009-0009-0146-6367>**Соломія Кадубець**

Асистент

ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»

79010, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-6494-5594>**Вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних контактів ZO-1 у слізній рідині та їх зв'язок із перебігом бактеріального кератиту при цукровому діабеті 2 типу в умовах воєнного стану в Україні****Анотація**

Актуальність. Бактеріальний кератит є одним із найбільш поширених інфекційних захворювань рогівки та може призводити до розвитку тяжких ускладнень, стійкого зниження гостроти зору й інвалідизації пацієнтів.

Мета. Вивчити вміст інтерлейкіну-6 та білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом залежно від наявності цукрового діабету 2 типу та оцінити їх зв'язок із клінічним перебігом і розвитком ускладнень захворювання.

Матеріали та методи. Проведено проспективне порівняльне когортне мультицентрове дослідження за участю 88 осіб, серед яких пацієнти з бактеріальним кератитом за наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу, а також особи контрольної групи. Концентрації інтерлейкіну-6 та білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 у слізній рідині визначали методом імуноферментного аналізу.

Результати. Встановлено достовірне підвищення концентрацій інтерлейкіну-6 та білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 у пацієнтів із бактеріальним кератитом порівняно з контрольною групою. Найвищі значення обох показників визначалися у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу. Концентрація інтерлейкіну-6 у пацієнтів із бактеріальним кератитом без цукрового діабету становила 245 [170;390] пг/мл, тоді як у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу досягала 430 [310;610] пг/мл. Вміст білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 становив відповідно 6,8 [4,9;9,5] нг/мл та 9,6 [7,2;13,4] нг/мл. Виявлено статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між рівнями досліджуваних біомаркерів і товщиною, шириною та площею інфільтрату рогівки. Найбільш сильні кореляції встановлено між концентрацією інтерлейкіну-6 та товщиною інфільтрату ($\rho = 0,74$; $p < 0,001$), а також між рівнем білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 та товщиною інфільтрату ($\rho = 0,76$; $p < 0,001$) у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. У хворих із виразкуванням інфільтрату, уповільненою епітелізацією та стромальним помутнінням рівні обох біомаркерів були достовірно вищими порівняно з пацієнтами без ускладненого перебігу захворювання.

Висновки. Бактеріальний кератит супроводжується підвищенням вмісту інтерлейкіну-6 та білка щільних міжклітинних контактів zonula occludens-1 у слізній рідині. Встановлено зв'язок досліджуваних показників із морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки та розвитком клінічних ускладнень захворювання.

Ключові слова: інфекційне ураження рогівки; діабетична кератопатія; прозапальні цитокіни; корнеальний інфільтрат; біомаркери.

Приклад цитування:

Hudzy A, Kadubets S. Tear fluid levels of interleukin-6 and tight junction protein ZO-1 and their association with the course of bacterial keratitis in type 2 diabetes mellitus under martial law in Ukraine. Med Sci Ukr. 2026;22(2):5–13. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.01>

*Автор-кореспондент (anhudz@gmail.com)



ВСТУП

Бактеріальний кератит є одним із найбільш поширених та потенційно загрозливих для зору інфекційних захворювань рогівки, оскільки може призводити до розвитку виразкових дефектів, рубцювання, помутніння та навіть перфорації рогівки з подальшим стійким зниженням зорових функцій. Особливу клінічну проблему становлять пацієнти із цукровим діабетом 2 типу, для яких характерні порушення вуглеводного обміну, хронічне запалення та сповільнення репаративних процесів, що асоціюються з тяжчим перебігом захворювання та підвищеним ризиком розвитку ускладнень. Додаткової актуальності проблема набуває в Україні в умовах воєнного стану, оскільки обмеження доступу до своєчасної спеціалізованої офтальмологічної допомоги та патогенетичного лікування можуть негативно впливати на перебіг бактеріального кератиту, сприяти розвитку ускладнень і погіршенню функціональних результатів лікування, особливо у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2 типу. У зв'язку з цим актуальним є вивчення механізмів локального запалення та порушення цілісності епітелію рогівки, які можуть визначати особливості клінічного перебігу бактеріального кератиту та розвиток його ускладнень.

Сучасні уявлення про епідеміологію, фактори ризику та клінічні особливості інфекційного кератиту узагальнені у роботі D. Ting *et al.* [1]. Автори підкреслюють, що тяжкість перебігу захворювання визначається не лише вірулентністю збудника, а й особливостями місцевої імунної відповіді організму. Аналогічних висновків дійшли M. Cabrera-Aguas *et al.* [2], які показали, що вираженість запальної реакції безпосередньо впливає на ступінь ушкодження рогівки та ризик розвитку несприятливих клінічних наслідків. Одним із ключових механізмів ушкодження тканин при бактеріальному кератиті є локальне запалення. Важливу роль у його реалізації відіграють прозапальні цитокіни, серед яких особливе місце належить інтерлейкіну-6 (IL-6). H. Alenezi *et al.* [3], досліджуючи цитокіновий профіль слізної рідини при бактеріальному кератиті, встановили суттєве підвищення рівнів прозапальних медіаторів, включаючи IL-6. Автори дійшли висновку, що концентрація IL-6 відображає активність місцевої запальної реакції та може бути пов'язана з тяжкістю перебігу інфекційного процесу.

Не менш важливим компонентом патогенезу інфекційного ураження рогівки є стан епітеліального бар'єра. Захисна функція поверхні ока забезпечується системою щільних міжклітинних контактів (tight junctions), які регулюють проникність епітелію та підтримують його структурну цілісність. У роботі S. Kaur *et al.* [4] показано, що порушення структури tight junctions супроводжується зниженням бар'єрної функції рогівки та полегшує

проникнення патогенних агентів у її тканини. W. Kuo *et al.* [5] встановили, що білок zonula occludens-1 (ZO-1) є одним із ключових регуляторів міжклітинних контактів, який забезпечує проліферацію, виживання та функціональну активність епітеліальних клітин. Зміни рівня ZO-1 можуть свідчити про порушення структурної цілісності епітелію та ступінь його ушкодження. Особливого значення зазначені механізми набувають у пацієнтів із цукровим діабетом. L. Ladea *et al.* [6] продемонстрували, що хронічна гіперглікемія супроводжується змінами структури рогівкового епітелію, порушенням бар'єрної функції та уповільненням процесів регенерації. Подібні результати отримали F. Buonfiglio *et al.* [7], які показали, що оксидативний стрес і хронічне запалення є провідними механізмами розвитку діабетичної кератопатії та сприяють прогресуванню ушкодження тканин рогівки. Таким чином, наявність супутнього цукрового діабету може посилювати як запальні, так і структурні зміни при бактеріальному кератиті.

Значна увага приділяється пошуку неінвазивних біомаркерів захворювань поверхні ока. Перспективним середовищем для їх визначення є слізна рідина, склад якої відображає локальні патологічні процеси. M. Polkamp *et al.* [8] у систематичному огляді та метааналізі показали, що зміни складу слізної рідини можуть відображати розвиток офтальмологічних ускладнень цукрового діабету. Аналогічно N. Gospodarczyk *et al.* [9] встановили перспективність використання слізних біомаркерів для оцінки стану поверхні ока та перебігу патологічних процесів. Таким чином, сучасні наукові дані свідчать про важливу роль локального запалення та порушення бар'єрної функції рогівки у патогенезі бактеріального кератиту. Інтерлейкін-6 відображає активність запальної відповіді, тоді як білок ZO-1 характеризує стан міжклітинних контактів та структурну цілісність епітеліального бар'єра. Одночасна оцінка цих показників потенційно дозволяє комплексно охарактеризувати як інтенсивність запального процесу, так і ступінь структурного ушкодження рогівки. Водночас дані щодо їх одночасного визначення у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом є обмеженими. Недостатньо вивченими залишаються взаємозв'язок між рівнями IL-6 та ZO-1, вплив супутнього цукрового діабету 2 типу на ці показники та їх значення для прогнозування клінічного перебігу, розвитку ускладнень і результатів лікування захворювання.

Метою дослідження було визначити вміст інтерлейкіну-6 та білка ZO-1 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом за наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу, а також визначити їх зв'язок із клінічним перебігом та ускладненнями захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено проспективне порівняльне когортне мультицентрове дослідження. Клінічні дослідження виконувалися відповідно до принципів World Medical Association Declaration of Helsinki, Convention for Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Biomedicine та Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 [10-12]. Протокол дослідження був схвалений комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол №12 від 16.12.2024 р.). Усі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Діагноз бактеріального кератиту встановлювали на підставі комплексного офтальмологічного обстеження, що включало збір анамнезу, біомікроскопію переднього відрізка ока, флюоресцеїнову пробу, оцінку наявності стромального інфільтрату, епітеліального дефекту, кон'юнктивальної ін'єкції та інших клінічних ознак інфекційного процесу. Бактеріальну етіологію захворювання підтверджували бактеріоскопічним та бактеріологічним дослідженням матеріалу з поверхні виразки рогівки до початку антибактеріальної терапії.

У дослідження було включено 88 учасників (88 очей), серед яких 60 пацієнтів із бактеріальним кератитом та 28 практично здорових осіб контрольної групи. Пацієнтів було розподілено на три групи. До першої групи було включено 32 пацієнти з бактеріальним кератитом без порушень вуглеводного обміну. До другої групи увійшли 28 пацієнтів із бактеріальним кератитом та верифікованим цукровим діабетом 2 типу. Контрольну групу становили 28 практично здорових осіб без патології рогівки, цукрового діабету та інших системних захворювань. Критеріями включення були вік понад 18 років, наявність клінічно та лабораторно підтвердженого бактеріального кератиту, можливість проведення повного офтальмологічного обстеження та отримання слізної рідини для лабораторного аналізу. Для основної групи обов'язковою умовою була наявність підтвердженого цукрового діабету 2 типу. Критеріями виключення були кератити вірусної, грибкової, акантамебної або аутоімунної етіології, цукровий діабет 1 типу, тяжкі супутні системні захворювання, імуносупресивна терапія та нещодавні оперативні втручання на рогівці.

Усім пацієнтам проводили стандартне офтальмологічне обстеження, що включало визначення гостроти зору, рефракції, внутрішньоочного тиску, біомікроскопію та огляд очного дна. Для оцінки морфометричних параметрів рогівки застосовували оптичну когерентну томографію переднього відрізка ока. Визначали товщину, ширину та площу інфільтрату рогівки. Збір слізної рідини здійснювали після інстиляції 60 мкл стерильного 0,9 %

розчину натрію хлориду в кон'юнктивальний мішок. Через 30 секунд слізну рідину збирали стерильними капілярами, переносили у мікропробірки та зберігали при температурі -70 °C до проведення лабораторного аналізу. Концентрацію IL-6 визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA) із використанням набору High Sensitivity Human Interleukin 6 ELISA Kit (MyBioSource, США). Результати виражали у пг/мл. Вміст білка ZO-1 визначали методом ELISA із застосуванням набору Human Tight Junction Protein 1 (ZO-1) ELISA Kit (MyBioSource, США). Концентрацію ZO-1 виражали у нг/мл.

Для оцінки патогенетичного значення досліджуваних біомаркерів проводили аналіз їх взаємозв'язку з морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки (товщиною, шириною та площею), а також із розвитком клінічних ускладнень, зокрема уповільненої епітелізації, формування стромального помутніння та виразкування рогівки. Статистичну обробку результатів виконували з використанням програм Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 27.0. Нормальність розподілу даних перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка. Кількісні показники з ненормальним розподілом представляли у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (Me [Q1;Q3]). Для порівняння незалежних груп застосовували критерій Краскела-Уолліса з подальшим post hoc аналізом Dunn або критерій Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз виконували за методом Спірмена. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Для оцінки особливостей локальної запальної відповіді та стану епітеліального бар'єра рогівки проведено аналіз концентрацій інтерлейкіну-6 (IL-6) та білка щільних міжклітинних контактів ZO-1 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом за наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Концентрація IL-6 у слізній рідині достовірно відрізнялася між досліджуваними групами (Таблиця 1). У контрольній групі медіана вмісту IL-6 становила 18 [12;25] пг/мл. У пацієнтів із бактеріальним кератитом без супутнього цукрового діабету 2 типу вміст IL-6 становив 245 [170;390] пг/мл, що у 13,6 раза перевищувало показники контрольної групи ($p < 0,001$). У пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 медіана вмісту IL-6 досягала 430 [310;610] пг/мл, що було у 23,9 раза вище порівняно з контролем ($p < 0,001$) та у 1,8 раза вище порівняно з групою бактеріального кератиту без ЦД2 ($p = 0,02$). Найвищі значення вмісту IL-6 зареєстровано у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2.

Таблиця 1. Вміст ІЛ-6 у слізній рідині пацієнтів досліджуваних груп, Ме [Q1;Q3]

Група дослідження, (кількість очей)	ІЛ-6, пг/мл	p
Контрольна група (n = 28)	18 [12;25]	–
Бактеріальний кератит (n = 32)	245 [170;390]	p < 0.001 ¹
Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28)	430 [310;610]	p < 0.001 ¹ ; p = 0.02 ²

Примітка: перевірку нормальності розподілу проводили за критерієм Шапіро-Вілکا. У зв'язку з ненормальним характером розподілу даних застосовували непараметричні методи статистичного аналізу. Статистичний аналіз проводили за допомогою критерію Краскела-Уолліса з подальшим post hoc аналізом Dunn. Дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Ме [Q1;Q3]; ¹ – статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою; ² – статистично значущі відмінності порівняно з групою бактеріального кератиту без супутнього ЦД2

Джерело: authors' own research

Подібні зміни виявлено при аналізі вмісту ZO-1 у слізній рідині (Таблиця 2). У пацієнтів із бактеріальним кератитом без ЦД2 медіана вмісту ZO-1 становила 6,8 [4,9;9,5] нг/мл, що достовірно перевищувало показники контрольної групи (p < 0,001). У пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 вміст ZO-1 зростав до 9,6 [7,2;13,4] нг/мл, перевищуючи відповідні значення контрольної групи у 4,6 раза та показники групи без ЦД2 у 1,4 раза (p = 0,01).

Для оцінки взаємозв'язку між вмістом ІЛ-6 у слізній рідині та клінічними характеристиками

захворювання проведено кореляційний аналіз із морфометричними параметрами інфільтрату рогівки (товщина, ширина та площа) (Таблиця 3). Встановлено статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між вмістом ІЛ-6 та всіма досліджуваними параметрами. У пацієнтів із бактеріальним кератитом без ЦД2 коефіцієнти кореляції становили від 0,45 до 0,52, тоді як у групі з ЦД2 – від 0,66 до 0,74. Найбільш тісний зв'язок виявлено між вмістом ІЛ-6 та товщиною інфільтрату рогівки у пацієнтів із ЦД2 (ρ = 0,74; p < 0,001).

Таблиця 2. Вміст ZO-1 у слізній рідині пацієнтів досліджуваних груп, Ме [Q1;Q3]

Група дослідження, (кількість очей)	ZO-1, ng/mL	p
Контрольна група (n = 28)	2.1 [1.4;3.2]	–
Бактеріальний кератит (n = 32)	6.8 [4.9;9.5]	p < 0.001 ¹
Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28)	9.6 [7.2;13.4]	p < 0.001 ¹ ; p = 0.01 ²

Примітка: перевірку нормальності розподілу проводили за критерієм Шапіро-Вілکا. У зв'язку з ненормальним характером розподілу даних застосовували непараметричні методи статистичного аналізу. Статистичний аналіз проводили за допомогою критерію Краскела-Уолліса з подальшим post hoc аналізом Dunn. Дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Ме [Q1;Q3]; ¹ – статистично значущі відмінності порівняно з контрольною групою; ² – статистично значущі відмінності порівняно з групою бактеріального кератиту без супутнього ЦД2

Джерело: власні дослідження авторів

Таблиця 3. Кореляція між вмістом ІЛ-6 у слізній рідині та морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2

Морфометрична характеристика інфільтрату (μm)	Група	ІЛ-6 (пг/мл)	Значення	Spearman ρ	p
Товщина інфільтрату (μm)	Бактеріальний кератит (n = 32)	245 [170;390]	378,4 ± 83,2	0,52	0,003
	Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28)	430 [310;610]	401,8 ± 82,9	0,74	<0,001
Ширина інфільтрату (μm)	Бактеріальний кератит (n = 32)	245 [170;390]	1655,2 ± 162,1	0,48	0,006
	Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28)	430 [310;610]	1728,6 ± 168,4	0,69	<0,001
Площа інфільтрату	Бактеріальний кератит (n = 32)	245 [170;390]	0,53 ± 0,15	0,45	0,009
	Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28)	430 [310;610]	0,57 ± 0,14	0,66	<0,001

Примітка: дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Ме [Q1;Q3]; морфометричні параметри інфільтрату представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± SD). Кореляційний аналіз виконано за методом рангової кореляції Спірмена (ρ)

Джерело: власні дослідження авторів

Аналіз взаємозв'язку між вмістом ZO-1 у слізній рідині та морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки також виявив статистично значущі прямі кореляційні зв'язки (Таблиця 4). У групі бактеріального кератиту без ЦД2 коефіцієнти

кореляції варіювали від 0,47 до 0,55, тоді як у пацієнтів із ЦД2 – від 0,69 до 0,76. Максимальне значення коефіцієнта кореляції зареєстровано між вмістом ZO-1 та товщиною інфільтрату рогівки у групі бактеріального кератиту з ЦД2 (ρ = 0,76; p < 0,001).

Таблиця 4. Кореляція між вмістом ZO-1 у слізній рідині та морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки при первинному зверненні у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2

Морфометрична характеристика інфільтрату (μm)	Група	ZO-1 (нг/мл)	Значення	Spearman ρ	p
Товщина інфільтрату (μm)	Бактеріальний кератит (n = 32)	6.8 [4.9;9.5]	378,4 ± 83,2	0,55	0,002
	Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28)	9.6 [7.2;13.4]	401,8 ± 82,9	0,76	<0,001
Ширина інфільтрату (μm)	Бактеріальний кератит (n = 32)	6.8 [4.9;9.5]	1655,2 ± 162,1	0,51	0,004
	Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28)	9.6 [7.2;13.4]	1728,6 ± 168,4	0,71	<0,001
Площа інфільтрату	Бактеріальний кератит (n = 32)	6.8 [4.9;9.5]	0,53 ± 0,15	0,47	0,007
	Бактеріальний кератит + ЦД2 (n = 28)	9.6 [7.2;13.4]	0,57 ± 0,14	0,69	<0,001

Примітка: дані наведені у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Ме [Q1;Q3]; морфометричні параметри інфільтрату представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± SD). Кореляційний аналіз виконано за методом рангової кореляції Спірмена (ρ)

Джерело: власні дослідження авторів

Аналіз вмісту IL-6 у слізній рідині залежно від розвитку клінічних ускладнень показав статистично значущі відмінності між пацієнтами з наявністю та відсутністю ускладнень. У пацієнтів із розвитком ускладнень вміст IL-6 був достовірно вищим порівняно з пацієнтами без відповідних

клінічних проявів. У групі без ЦД2 максимальні значення IL-6 зареєстровано при виразкуванні інфільтрату рогівки – 420 [340;520] пг/мл проти 250 [180;345] пг/мл (p = 0,018), тоді як у групі з ЦД2 – 660 [520;780] пг/мл проти 375 [290;490] пг/мл (p < 0,001) (Таблиці 5, 6).

Таблиця 5. Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом без ЦД2 залежно від вмісту IL-6 у слізній рідині (n = 32)

Ускладнення	Наявне ускладнення	Відсутнє ускладнення	U	p
Манна-Уїтні	p	228 [170;310] (n = 24)	52,0	0,010
Уповільнена епітелізація (>10 діб)	365 [290;470] (n = 8)	228 [170;310] (n = 24)	52,0	0,010
Формування стромального помутніння	385 [300;490] (n = 11)	235 [175;325] (n = 21)	46,0	0,006
Виразкування інфільтрату	420 [340;520] (n = 5)	250 [180;345] (n = 27)	28,0	0,018

Примітка: data are presented as the median and interquartile range, Me [Q1; Q3]. Between-group comparisons were performed using the Mann-Whitney U test. Differences were considered statistically significant at p < 0.05

Джерело: authors' own research

Таблиця 6. Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 залежно від вмісту IL-6 у слізній рідині (n = 8)

Ускладнення	Наявне ускладнення	Відсутнє ускладнення	U	p
Манна-Уїтні	p	330 [250;440] (n = 16)	31,0	<0,001
Уповільнена епітелізація (>10 діб)	595 [470;710] (n = 12)	330 [250;440] (n = 16)	31,0	<0,001
Формування стромального помутніння	610 [490;735] (n = 14)	345 [260;460] (n = 14)	26,0	<0,001
Виразкування інфільтрату	660 [520;780] (n = 8)	375 [290;490] (n = 20)	19,0	<0,001

Примітка: дані наведено як медіана та міжквартильний інтервал – Ме [Q1;Q3]. Для міжгрупового порівняння використано критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при p < 0,05

Джерело: власні дослідження авторів

Аналогічна закономірність встановлена для білка ZO-1 (Таблиці 7, 8). У пацієнтів без ЦД2 найвищий вміст ZO-1 визначався при виразкуванні інфільтрату рогівки і становив 11,6 [9,4;13,8] нг/мл проти 6,1 [4,6;7,8] нг/мл у пацієнтів без

цього ускладнення (p = 0,006). У групі пацієнтів із ЦД2 максимальні значення показника також зареєстровано при виразкуванні інфільтрату – 15,8 [12,7;18,4] нг/мл проти 8,4 [6,7;10,6] нг/мл відповідно (p < 0,001).

Таблиця 7. Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом без ЦД2 залежно від вмісту ZO-1 у слізній рідині (n = 32)

Ускладнення	Наявне ускладнення	Відсутнє ускладнення	U	p
Манна-Уїтні	p	5.9 [4.3;7.6] (n = 24)	48,0	0,008
Уповільнена епітелізація (>10 діб)	8.9 [7.2;10.8] (n = 8)	5.9 [4.3;7.6] (n = 24)	48,0	0,008

Таблиця 7. Продовження

Ускладнення	Наявне ускладнення	Відсутнє ускладнення	U	p
Формування стромального помутніння	9.8 [8.0;11.9] (n = 11)	6.0 [4.5;7.8] (n = 21)	41,0	0,003
Виразкування інфільтрату	11.6 [9.4;13.8] (n = 5)	6.1 [4.6;7.8] (n = 27)	18,0	0,006

Примітка: дані наведено як медіана та міжквартильний інтервал – Ме [Q1;Q3]. Для міжгрупового порівняння використано критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$

Джерело: власні дослідження авторів

Таблиця 8. Розвиток ускладнень у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 залежно від вмісту ZO-1 у слізній рідині (n = 28)

Ускладнення	Наявне ускладнення	Відсутнє ускладнення	U	p
Манна-Уїтні	p	8.0 [6.4;10.2] (n = 16)	29.0	<0.001
Уповільнена епітелізація (>10 діб)	13.1 [10.4;15.6] (n = 12)	8.0 [6.4;10.2] (n = 16)	29,0	<0,001
Формування стромального помутніння	14.0 [11.2;16.5] (n = 15)	8.2 [6.6;10.4] (n = 13)	22,0	<0,001
Виразкування інфільтрату	15.8 [12.7;18.4] (n = 8)	8.4 [6.7;10.6] (n = 20)	12,0	<0,001

Примітка: дані наведено як медіана та міжквартильний інтервал – Ме [Q1;Q3]. Для міжгрупового порівняння використано критерій Манна-Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$

Джерело: власні дослідження авторів

Одним із головних результатів проведеного дослідження стало встановлення достовірного підвищення концентрацій IL-6 та ZO-1 у слізній рідині пацієнтів із бактеріальним кератитом, причому найвищі значення обох показників визначалися за наявності супутнього цукрового діабету 2 типу. Так, вміст IL-6 у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 був майже у 1,8 раза вищим порівняно з пацієнтами без діабету. Отримані результати свідчать про більш виражену активацію локальної запальної відповіді у хворих із метаболічними порушеннями. Подібні закономірності описані A. Konstantopoulos *et al.* [13], які продемонстрували зв'язок між цитокіновим профілем та клінічними особливостями бактеріального кератиту. Водночас K. Cheng *et al.* [14] та підкреслюють, що надмірна продукція прозапальних цитокінів є одним із ключових механізмів uszkodження тканин рогівки при інфекційному процесі. Клінічне значення виявлених імунзапальних змін підтверджується також результатами досліджень, присвячених прогнозуванню перебігу бактеріального кератиту та визначенню факторів ризику розвитку його ускладнень [15].

Важливим результатом дослідження стало встановлення позитивних кореляційних зв'язків між концентрацією IL-6 та морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки. Найбільш сильний зв'язок спостерігався між вмістом IL-6 та товщиною інфільтрату у пацієнтів із ЦД2 ($p = 0,74$; $p < 0,001$). Це свідчить про те, що інтенсивність локальної запальної відповіді безпосередньо пов'язана зі ступенем структурного uszkodження рогівки. Особливий інтерес становить той факт, що у пацієнтів із ЦД2 зазначені кореляції були сильнішими, ніж у хворих без діабету. Це може бути пов'язано з хронічним низькоінтенсивним запаленням, оксидативним стресом та порушенням репаративних процесів, характерними для діабетичної

кератопатії. Подібну точку зору висловлюють і F. Buonfiglio *et al.* [7]

Не менш важливими є результати щодо білка ZO-1. У дослідженні його концентрація була достовірно вищою у пацієнтів із бактеріальним кератитом, а максимальні значення визначалися у хворих із супутнім ЦД2. Крім того, встановлено сильні позитивні кореляції між рівнем ZO-1 та товщиною, шириною і площею інфільтрату рогівки. Отримані дані дозволяють припустити, що порушення міжклітинних контактів та uszkodження епітеліального бар'єра є важливою складовою патогенезу бактеріального кератиту. S. Alfuraih *et al.* [16] показали, що гіперглікемія негативно впливає на білки щільних міжклітинних контактів та бар'єрну функцію епітелію поверхні ока. Подібні результати також отримали S. Casarella *et al.* [17] та A. Ebrahim *et al.* [18], які продемонстрували структурні та функціональні зміни епітелію рогівки в умовах діабетичної кератопатії. Крім того, M. Yu *et al.* [19] показали, що активація прозапальних сигнальних шляхів супроводжується порушенням цілісності епітеліального бар'єра рогівки та сприяє прогресуванню її структурних uszkodжень. Клінічне значення зазначених патогенетичних змін підтверджується епідеміологічними дослідженнями, які свідчать про вищу схильність пацієнтів із цукровим діабетом до розвитку тяжких уражень рогівки [20].

Особливої уваги заслуговує встановлений зв'язок між підвищеними рівнями IL-6 та ZO-1 і розвитком клінічних ускладнень. У пацієнтів із виразкуванням інфільтрату, уповільненою епітелізацією та стромальним помутнінням концентрації обох біомаркерів були достовірно вищими порівняно з хворими без ускладненого перебігу. Найвищі значення визначалися у пацієнтів із ЦД2. Отримані результати свідчать, що локальне запалення та порушення бар'єрної функції рогівки можуть бути

взаємопов'язаними механізмами розвитку ускладнень бактеріального кератиту. Аналогічні висновки щодо факторів ризику несприятливого перебігу бактеріального кератиту наведені С. Bertret *et al.* [15], А. Nayel *et al.* [21] та Е. Österhed *et al.* [22], які продемонстрували важливість клінічних, мікробіологічних і терапевтичних факторів у прогнозуванні результатів лікування. Особливу увагу при цьому приділяють стану епітеліального бар'єра рогівки, порушення якого розглядається як один із важливих чинників прогресування захворювання та розвитку ускладнень [23].

Таким чином, результати проведеного дослідження розширюють сучасні уявлення про патогенетичні механізми бактеріального кератиту у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Встановлено, що супутній ЦД2 асоціюється з більш вираженим підвищенням вмісту ІЛ-6 та ZO-1, більшими розмірами інфільтрату рогівки та вищою частотою розвитку ускладнень. Визначення зазначених біомаркерів у слізній рідині може мати практичне значення для оцінки тяжкості перебігу бактеріального кератиту та прогнозування ризику розвитку його ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що медіана вмісту ІЛ-6 у пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 була у 1,8 раза вищою порівняно з пацієнтами без діабету та у 23,9 раза перевищувала показники контрольної групи. Вміст ZO-1 у цій групі також був достовірно вищим і перевищував показники групи бактеріального кератиту без ЦД2 у 1,4 раза та контрольної групи – у 4,6 раза. Отримані дані свідчили про більш виражене ушкодження епітеліального бар'єра рогівки та інтенсивнішу локальну запальну реакцію за наявності супутніх метаболічних порушень.

2. Виявлено статистично значущі позитивні кореляційні зв'язки між вмістом ІЛ-6, ZO-1 та морфометричними характеристиками інфільтрату рогівки. У пацієнтів із бактеріальним кератитом та ЦД2 встановлено сильні кореляційні зв'язки між досліджуваними біомаркерами та товщиною, шириною і площею інфільтрату ($p = 0,66-0,76$; $p < 0,001$), тоді як у пацієнтів без діабету виявлено кореляції помірної сили ($p = 0,45-0,55$; $p < 0,01$). Це свідчить про

тісний взаємозв'язок між вираженістю локального запалення, ступенем порушення міжклітинних контактів та тяжкістю структурних змін рогівки.

3. Показано, що підвищення вмісту ІЛ-6 та ZO-1 асоціюється з розвитком клінічних ускладнень бактеріального кератиту. Найвищі значення обох біомаркерів зареєстровано у пацієнтів із виразкуванням інфільтрату рогівки, тоді як нижчі показники визначалися за відсутності ускладнень. Аналогічні закономірності встановлено для уповільненої епітелізації та формування стромального помутніння. Виявлені зміни були більш вираженими у пацієнтів із ЦД2, що підтверджує негативний вплив метаболічних порушень на перебіг інфекційного процесу та репаративні властивості рогівки.

4. Отримані результати дають підстави розглядати ІЛ-6 та ZO-1 як перспективні біомаркери активності запального процесу, ушкодження епітеліального бар'єра та ризику розвитку ускладненого перебігу бактеріального кератиту, особливо у пацієнтів із ЦД2.

5. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні динаміки змін ІЛ-6 та ZO-1 під впливом лікування, оцінці їх прогностичної цінності щодо віддалених функціональних результатів захворювання, а також у розробці моделей раннього прогнозування ускладнень бактеріального кератиту на основі комплексу клінічних і лабораторних показників.

6. Обмеження дослідження. Отримані результати слід інтерпретувати з урахуванням відносно невеликої чисельності досліджуваних груп та відсутності довготривалого спостереження за динамікою досліджуваних біомаркерів.

ПОДЯКИ

Автори не мають окремих подяк щодо виконання даного дослідження.

ФІНАНСУВАННЯ

Відсутнє.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Ting DSJ, Ho CS, Deshmukh R, Said DG, Dua HS. Infectious keratitis: An update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye*. 2021;35:1084–101. DOI: [10.1038/s41433-020-01339-3](https://doi.org/10.1038/s41433-020-01339-3)
- [2] Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(5):543–62. DOI: [10.1111/ceo.14113](https://doi.org/10.1111/ceo.14113)
- [3] Alenezi H, Parnell G, Schibeci S, Ozkan J, Willcox M, White AJR, et al. Ocular surface immune transcriptome and tear cytokines in corneal infection patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1346821. DOI: [10.3389/fcimb.2024.1346821](https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1346821)
- [4] Kaur S, Sohnen P, Swamynathan S, Du Y, Espana EM, Swamynathan SK. Molecular nature of ocular surface barrier function, diseases that affect it, and its relevance for ocular drug delivery. *Ocul Surf*. 2023;30:3–13. DOI: [10.1016/j.jtos.2023.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.08.001)

- [5] Kuo WT, Odenwald MA, Turner JR, Zuo L. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival. *Ann NY Acad Sci.* 2022;1514(1):21–33. DOI: [10.1111/nyas.14798](https://doi.org/10.1111/nyas.14798)
- [6] Ladea L, Zemba M, Calancea MI, Călțaru MV, Dragosloveanu CDM, Coroleucă R, et al. Corneal epithelial changes in diabetic patients: A review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3471. DOI: [10.3390/ijms25063471](https://doi.org/10.3390/ijms25063471)
- [7] Buonfiglio F, Wasieleca-Poslednik J, Pfeiffer N, Gericke A. Diabetic keratopathy: Redox signaling pathways and therapeutic prospects. *Antioxidants.* 2024;13(1):120. DOI: [10.3390/antiox13010120](https://doi.org/10.3390/antiox13010120)
- [8] Polkamp M, Pham NHT, Wong WKM, Hardikar HP, Kunte PS, Cameron MA, et al. Tear-fluid-derived biomarkers of ocular complications in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2025;23:84. DOI: [10.1186/s12916-025-03855-z](https://doi.org/10.1186/s12916-025-03855-z)
- [9] Gospodarczyk N, Martyka A, Błaszczuk U, Czuj W, Piekarska J, Wylęgała E, et al. Tear fluid biomarkers in diabetic ocular surface disease: A systematic review. *J Clin Med.* 2025;14(19):6958. DOI: [10.3390/jcm14196958](https://doi.org/10.3390/jcm14196958)
- [10] World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4. DOI: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
- [11] Convention for Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Biomedicine: Convention of Human Rights and Biomedicine. *Kennedy Inst Ethics J.* 1997;7(3):277–90. DOI: [10.1353/ken.1997.0021](https://doi.org/10.1353/ken.1997.0021)
- [12] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690. On Approval of the Procedure for Conducting Clinical Trials of Medicinal Products and the Expert Evaluation of Clinical Trial Materials, and the Standard Regulations on Ethics Committees [Internet]. 2009 September 23 [cited 2025 November 11]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>
- [13] Konstantopoulos A, Cendra MDM, Tsatsos M, Elabiary M, Christodoulides M, Hossain P. Morphological and cytokine profiles as key parameters to distinguish between Gram-negative and Gram-positive bacterial keratitis. *Sci Rep.* 2020;10:20092. DOI: [10.1038/s41598-020-77088-w](https://doi.org/10.1038/s41598-020-77088-w)
- [14] Cheng KKW, Fingerhut L, Duncan S, Prajna NV, Rossi AG, Mills B. *In vitro* and *ex vivo* models of microbial keratitis: Present and future. *Prog Retin Eye Res.* 2024;102:101287. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2024.101287](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101287)
- [15] Bertret C, Knoeri J, Leveziel L, Bourcier T, Brignole-Baudouin F, Merabet L, et al. Predisposing factors, clinical and microbiological insights of bacterial keratitis: Analysis of 354 cases from a leading French academic centre. *Br J Ophthalmol.* 2025;109(1):15–20. DOI: [10.1136/bjo-2024-325261](https://doi.org/10.1136/bjo-2024-325261)
- [16] Alfuraih S, Barbarino A, Ross C, Shamloo K, Jhanji V, Zhang M, et al. Effect of high glucose on ocular surface epithelial cell barrier and tight junction proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(11):3. DOI: [10.1167/iovs.61.11.3](https://doi.org/10.1167/iovs.61.11.3)
- [17] Casarella S, Palmeri N, D'Amico AG, Virtuoso A, Saccone S, Pricoco E, et al. Evaluation of dECM hydrogel-NAP on 3D organotypic human corneal epithelium in diabetic keratopathy model. *Sci Rep.* 2026;16:5221. DOI: [10.1038/s41598-026-36316-5](https://doi.org/10.1038/s41598-026-36316-5)
- [18] Ebrahim AS, Carion TW, Ebrahim T, Win J, Kani H, Wang Y, et al. A novel combination therapy Tβ4/VIP protects against hyperglycemia-induced changes in human corneal epithelial cells. *Biosensors.* 2023;13(11):974. DOI: [10.3390/bios13110974](https://doi.org/10.3390/bios13110974)
- [19] Yu M, Li L, Liu Y, Wang T, Li H, Shi C, et al. Pathogenesis and treatment strategies for infectious keratitis: Exploring antibiotics, antimicrobial peptides, nanotechnology, and emerging therapies. *J Pharm Anal.* 2025;15(9):101250. DOI: [10.1016/j.jpha.2025.101250](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2025.101250)
- [20] Chang YS, Tai MC, Ho CH, Chu CC, Wang JJ, Tseng SH, et al. Risk of corneal ulcer in patients with diabetes mellitus: A retrospective large-scale cohort study. *Sci Rep.* 2020;10:7388. DOI: [10.1038/s41598-020-64489-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-64489-0)
- [21] Nayel AA, Hamdy NA, Massoud TH, Mohamed NM. A comparison of antimicrobial regimen outcomes and antibiogram development in microbial keratitis: A prospective cohort study in Alexandria, Egypt. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2024;262:1865–82. DOI: [10.1007/s00417-023-06362-0](https://doi.org/10.1007/s00417-023-06362-0)
- [22] Österherd E, Oldberg K, Gustafsson I. Aetiology and antibiotic susceptibility of bacterial keratitis at a referral centre in southern Sweden. *Sci Rep.* 2025;15:20123. DOI: [10.1038/s41598-025-04404-7](https://doi.org/10.1038/s41598-025-04404-7)
- [23] Shen S, Zhang Y. Restoration of corneal epithelial barrier function: A possible target for corneal neovascularization. *Ocul Surf.* 2024;34:38–49. DOI: [10.1016/j.jtos.2024.06.003](https://doi.org/10.1016/j.jtos.2024.06.003)

Andrii Hudz

Doctor of Medical Sciences, Professor
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
79010, 69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0009-0146-6367>

Solomiia Kadubets

Assistant
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
79010, 69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-6494-5594>

Tear fluid levels of interleukin-6 and tight junction protein ZO-1 and their association with the course of bacterial keratitis in type 2 diabetes mellitus under martial law in Ukraine

Abstract

Relevance. Bacterial keratitis is one of the most common infectious diseases of the cornea and may lead to severe complications, persistent visual impairment, and disability.

Aim. To investigate the levels of interleukin-6 and the tight junction protein zonula occludens-1 in the tear fluid of patients with bacterial keratitis according to the presence of type 2 diabetes mellitus and to assess their association with the clinical course and development of disease complications.

Materials and methods. A prospective comparative multicentre cohort study involving 88 participants was conducted, including patients with bacterial keratitis with and without type 2 diabetes mellitus, as well as healthy controls. Concentrations of interleukin-6 and the tight junction protein zonula occludens-1 in tear fluid were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. Significantly elevated concentrations of interleukin-6 and zonula occludens-1 were detected in patients with bacterial keratitis compared with the control group. The highest levels of both biomarkers were observed in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus. The concentration of interleukin-6 in patients with bacterial keratitis without diabetes mellitus was 245 [170;390] pg/mL, whereas in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus it reached 430 [310;610] pg/mL. The level of zonula occludens-1 was 6.8 [4.9;9.5] ng/mL and 9.6 [7.2;13.4] ng/mL, respectively. Statistically significant positive correlations were found between the levels of the investigated biomarkers and the thickness, width, and area of corneal infiltrates. The strongest correlations were observed between interleukin-6 concentration and infiltrate thickness ($\rho = 0.74$; $p < 0.001$), as well as between zonula occludens-1 level and infiltrate thickness ($\rho = 0.76$; $p < 0.001$) in patients with type 2 diabetes mellitus. Patients with infiltrate ulceration, delayed epithelialisation, and stromal opacity demonstrated significantly higher levels of both biomarkers compared with those without a complicated disease course.

Conclusions. Bacterial keratitis is associated with increased levels of interleukin-6 and the tight junction protein zonula occludens-1 in tear fluid. The investigated biomarkers were associated with morphometric characteristics of corneal infiltrates and the development of clinical complications of the disease.

Keywords: infectious corneal disease; diabetic keratopathy; proinflammatory cytokines; corneal infiltrate; biomarkers.

**Ольга Гузун***

Кандидат медичних наук, старший науковий співробітник
ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»
65061, бульв. Французький, 49/51, м. Одеса, Україна
<https://orcid.org/0009-0003-6873-8503>

Людмила Велічко

Доктор медичних наук
ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України»
65061, бульв. Французький, 49/51, м. Одеса, Україна
<https://orcid.org/0009-0008-8485-3698>

Системні біомаркери апоптозу та ендотеліальної активації у патогенезі рубеозу райдужки та іридокорнеального кута при вторинній неоваскулярній глаукомі

Анотація

Мета. Оцінити системні рівні CD95 (Fas) та ICAM-1 (CD54) у пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою (НВГ), визначити їх зв'язок із тяжкістю рубеозу райдужки та іридокорнеального кута, а також оцінити роль апоптоз-ендотеліальних порушень у неоваскулярному ремоделюванні переднього сегмента ока.

Матеріали та методи. В одноцентрове перехресне дослідження включено 186 очей із вторинною НВГ (96 – на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії та 90 – після оклюзії вен сітківки) і 34 ока контрольної групи. Тяжкість рубеозу оцінювали за шкалою Weiss. Рівні CD95 та ICAM-1 у периферичній крові визначали імуноцитохімічним методом.

Результати дослідження. У пацієнтів із НВГ рівні CD95 та ICAM-1 були достовірно вищими порівняно з контролем ($p < 0,001$). Обидва маркери позитивно корелювали з тяжкістю рубеозу за Weiss (CD95: $rs = 0,46$; ICAM-1: $rs = 0,45$; $p < 0,001$) та рівнем внутрішньоочного тиску. У багатфакторній ordinal logistic regression моделі CD95 та ICAM-1 залишалися незалежно асоційованими з більш тяжким рубеозом після корекції на етіологію та внутрішньоочний тиск (CD95: OR = 2,31; 95 % CI 1,27-4,18; $p = 0,006$; ICAM-1: OR = 2,48; 95 % CI 1,56-3,95; $p < 0,001$). ROC-аналіз показав помірну дискримінаційну здатність маркерів щодо виявлення клінічно значущого рубеозу (Weiss $\geq$ II): AUC = 0,729 для CD95 та AUC = 0,730 для ICAM-1. Порогові значення становили 687 кл/мкл та 542 кл/мкл відповідно.

Висновок. CD95 (Fas) та ICAM-1 (CD54) асоціюються з тяжкістю рубеозу при вторинній НВГ і можуть розглядатися як системні біомаркери неоваскулярного ремоделювання та стратифікації ризику прогресування захворювання.

Ключові слова: CD95 (Fas); ICAM-1 (CD54); ангиогенез; неоваскулярне ремоделювання; ендотеліальна дисфункція; апоптоз; стратифікація ризику

ВСТУП

Вторинна неоваскулярна глаукома належить до найбільш тяжких форм глаукомного ураження ока та залишається однією з провідних причин необоротної втрати зору у пацієнтів з ішемічними захворюваннями сітківки. Найчастіше захворювання розвивається на тлі проліферативної діабетичної

ретинопатії (ПДР) та оклюзії вен сітківки (ОВС), для яких характерні хронічна тканинна гіпоксія, активація ангиогенезу та формування патологічних новоутворених судин у передньому/задньому сегменті ока. Рубеоз райдужки та іридокорнеального кута є ключовими клінічними проявами цього

Приклад цитування:

Гузун О, Велічко Л. Системні біомаркери апоптозу та ендотеліальної активації у патогенезі рубеозу райдужки та іридокорнеального кута при вторинній неоваскулярній глаукомі. Med Sci Ukr. 2026;22(2):14–23. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.02>

*Автор-кореспондент (olga.v.guzun@gmail.com)



процесу, оскільки саме вони визначають подальше прогресування офтальмогіпертензії та формування рефрактерної глаукоми. Незважаючи на впровадження інгібіторів судинного ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor, VEGF) та сучасних лазерних технологій, клінічний перебіг захворювання залишається вкрай варіабельним, що свідчить про залучення додаткових патофізіологічних механізмів, які виходять за межі локального ангіогенного процесу.

S. Gerçeker Demircan & A. Şanal Doğan [1] у сучасному огляді НВГ підкреслили, що клінічний перебіг захворювання визначається складною взаємодією ретинальної ішемії, патологічного ангіогенезу, запалення та ремоделювання тканин переднього сегмента ока. S. Senthil *et al.* [2] зазначили, що прогресування рубеозу райдужки та неоваскуляризації кута передньої камери залежить не лише від VEGF-опосередкованих механізмів, але й від супутньої активації запальних і судинних сигнальних шляхів, які впливають на тяжкість перебігу захворювання та результати лікування. D. Urbonavičiūtė *et al.* [3] також показали, що неоваскулярна глаукома має багатокомпонентний патогенез, у якому ішемія, ангіогенез, запалення та фіброзно-судинне ремоделювання формують єдиний патологічний каскад.

Особливу увагу привертає роль ендотеліальної активації як одного з ключових механізмів неоваскулярного ремоделювання. M. Lendzioszek *et al.* [4], аналізуючи сучасні уявлення про патогенез ОВГ, показали, що ішемічне ушкодження супроводжується активацією прозапальних сигнальних шляхів, порушенням ендотеліального гомеостазу та ремоделюванням судинної стінки. Автори підкреслили, що ендотеліальна дисфункція є не лише наслідком ретинальної ішемії, але й активним учасником подальшого прогресування патологічного процесу. J. Tang & T.S. Kern [5] відзначили, що хронічна ретинальна гіпоксія стимулює продукцію VEGF та інших проангіогенних медіаторів, які підтримують розвиток рубеозу райдужки, неоваскуляризацію іридокорнеального кута та патологічне судинне ремоделювання.

Значний інтерес у цьому аспекті становить молекула міжклітинної адгезії ICAM-1 (CD54), яка відображає активацію ендотелію та посилення лейкоцитарно-ендотеліальної взаємодії. D.R. Yang *et al.* [6] у комплексному огляді судинних ускладнень цукрового діабету показали, що ендотеліальна дисфункція супроводжується підвищенням експресії молекул адгезії, зокрема ICAM-1, розвитком мікросудинного запалення та порушенням судинного гомеостазу. Автори підкреслили, що активація ендотелію є важливим механізмом прогресування судинного ремоделювання та тканинної ішемії. Аналогічні результати дослідження отримали

S.F. Abcouwer [7], де активація прозапальних цитокінів і адгезивних молекул є важливою складовою ішемічного ушкодження сітківки та патологічного ангіогенезу, сприяючи підтриманню хронічного запалення і судинного ремоделювання.

Паралельно з ендотеліальною активацією важливе значення мають апоптоз-асоційовані механізми. L. Hu *et al.* [8] показали, що система CD95 (Fas) є не лише одним із ключових регуляторів програмованої клітинної смерті, але й бере участь у підтриманні запалення, міжклітинної сигналізації та тканинного ремоделювання. Автори підкреслили, що Fas-опосередковані сигнальні шляхи можуть впливати на перебіг хронічних судинно-запальних захворювань через поєднання апоптотичних та імунорегуляторних ефектів. Такі дані розширюють уявлення про можливу роль CD95 не лише як маркера клітинного ушкодження, але і як потенційного учасника патологічного ангіогенезу та неоваскулярного ремоделювання тканин.

C. Mishra & J.J. Meyer [9], аналізуючи механізми неоваскуляризації райдужки, дійшли висновку, що взаємодія ішемії, запалення, ендотеліальної активації та тканинного ремоделювання формує біологічне підґрунтя прогресування рубеозу. Автори підкреслили необхідність пошуку системних біомаркерів, здатних відображати активність цих процесів. У роботі O.V. Guzun *et al.* [10] було показано, що підвищені рівні ICAM-1 асоціюються з тяжчим перебігом діабетичної НВГ та менш сприятливою відповіддю на лікування. В іншому дослідженні E. Doğan *et al.* [11] встановили підвищення системних запальних біомаркерів, зокрема NLR, SIІ та TuG, у пацієнтів із неоваскулярною глаукомою, що підтвердило доцільність подальшого вивчення системних біологічних механізмів розвитку та прогресування захворювання.

Незважаючи на накопичені дані щодо ролі запалення, ендотеліальної дисфункції та апоптозу при ішемічних захворюваннях ока, взаємозв'язок між системними рівнями CD95 (Fas), ICAM-1 (CD54) та тяжкістю рубеозу райдужки й іридокорнеального кута при вторинній НВГ залишається недостатньо вивченим. Це обумовлює необхідність подальшого дослідження системних механізмів неоваскулярного ремоделювання переднього сегмента ока та пошуку біомаркерів, здатних відображати біологічну активність рубеозу і тяжкість перебігу захворювання. Тому метою дослідження було кількісно оцінити системні рівні CD95 (Fas) та ICAM-1 (CD54) у пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії та оклюзії вен сітківки, визначити їхній зв'язок із тяжкістю рубеозу райдужки та іридокорнеального кута, а також оцінити можливу роль системних апоптоз-ендотеліальних порушень у неоваскулярному ремоделюванні переднього сегмента ока.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження та етичні аспекти. Було проведено одноцентрове перехресне обсерваційне дослідження, до якого було включено 186 пацієнтів (186 очей) із вторинною неоваскулярною глаукомою. Робота проводилася на базі Державної установи «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» протягом 2018-2024 років. Дослідження виконано відповідно до World Medical Association Declaration of Helsinki [12] та стандартів International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [13] та схвалено комісією з біоетики ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова» (протокол №4, 2024). Усі учасники надали письмову інформовану згоду. Дані були деперсоналізовані відповідно до вимог конфіденційності. Маніпуляції не виходили за межі стандартної офтальмологічної практики.

Учасники та групи. До дослідження було включено 186 очей із НВГ: 96 – НВГ на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії (НВГ/ПДР) та 90 – НВГ після оклюзії вен сітківки (НВГ/ОВС). Контрольну групу становили 34 ока осіб відповідного віку без рубеозу райдужки та глаукоми. Критерії включення: підтверджений діагноз НВГ на тлі ПДР або ОВС; наявність рубеозу райдужки; неконтрольований внутрішньоочний тиск (ВОТ) ≥ 30 мм рт. ст. Критерії виключення: вторинна НВГ іншого генезу; тяжка загальносоматична патологія, що могла впливати на імунні показники; відсутність клінічних ознак неоваскуляризації переднього сегмента.

Клінічне обстеження. Усім учасникам виконували стандартне офтальмологічне обстеження (візометрія, біомікроскопія, офтальмоскопія, гоніоскопія). ВОТ вимірювали апланацийною тонометрією за Голдманом. Ступінь неоваскуляризації райдужної оболонки оцінювали за класичною шкалою Weiss (1971), яка включає чотири стадії: Стадія I – розсіяні неоваскулярні судини, розташовані поблизу краю зіниці; Стадія II – неоваскулярна проліферація, що поширюється на середню периферію райдужної оболонки; Стадія III – судинна мережа, пов'язана з передніми синехіями та неповним закриттям кута; Стадія IV –

щільна неоваскулярна мережа з передніми синехіями та повним закриттям кута райдужної оболонки [14]. Пацієнтів зі стадією Weiss IV у досліджуваній когорті не було. Шкалу (Weiss $\geq$ II) використовували як кількісну міру клінічно значущого рубеозу.

Визначення біомаркерів. У зразках периферичної венозної крові визначали експресію CD95 (Fas) та ICAM-1 (CD54) на лімфоцитах методом непрямой імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл до відповідних антигенів (Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна). Для візуалізації імунологічної реакції застосовували флюоресцеїнізотіюанат (ФІТЦ) того ж виробника. Лімфоцитарну суспензію отримували шляхом центрифугування периферичної крові на градієнті густини фіколу (1,076 г/см³; Сіместа, Україна) з подальшим дворазовим відмиванням клітин. Після приготування та фіксації мазків проводили інкубацію зі специфічними моноклональними антитілами, промивання та подальшу інкубацію з ФІТЦ протягом 3 годин. Після завершення промивання препарати досліджували за допомогою флуоресцентного мікроскопа iSCOPE (Euromex, Нідерланди). Під час аналізу визначали частку позитивно забарвлених клітин серед 100 лімфоцитів. Для стандартизації результатів отримані значення перераховували в абсолютну кількість CD95⁺ та CD54⁺ клітин на 1 мкл периферичної крові (клітин/мкл) з урахуванням абсолютної кількості лімфоцитів у загальному аналізі крові. Усі дослідження виконувалися в одній лабораторії за уніфікованим протоколом із використанням однакових реагентів та умов аналізу [15].

Кінцеві точки. Первинною кінцевою точкою була тяжкість рубеозу райдужки та іридокорнеального кута за шкалою Weiss як порядкова клінічна характеристика активності неоваскулярного процесу. Вторинною – наявність клінічно значущого рубеозу (Weiss $\geq$ II) для ROC-аналізу та стратифікації активності неоваскулярного процесу. Клінічні характеристики та рівні біомаркерів у пацієнтів із неоваскулярною глаукомою та в контрольній групі представлені в Таблиці 1.

Таблиця 1. Клінічні характеристики та рівні біомаркерів у пацієнтів із неоваскулярною глаукомою та в контрольній групі

Параметри	НВГ/ПДР (n = 96)	НВГ/ОВС (n = 90)	Контроль (n = 34)
	Me (Q1-Q3), n (%)		
Чоловік/жінка	42 (44 %) / 54 (56 %)	40 (44 %) / 50 (56 %)	13 (38 %) / 21 (62 %)
Вік, роки	66 (62-68.5)* ‡	63 (61-66)	63.5 (60-66)
Внутрішньоочний тиск, мм рт. ст.	36 (33-40)*	34 (33-40)*	15 (14-17)
Рубеоз райдужної оболонки (Weiss)			
● I ступінь	50 (52 %)	52 (58 %)	–
● II ступінь	28 (29 %)	29 (32 %)	–
● III ступінь	18 (19 %)	9 (10 %)	–

Таблиця 1. Продовження

Параметри	НВГ/ПДР (n = 96)	НВГ/ОВС (n = 90)	Контроль (n = 34)
	Me (Q1-Q3), n (%)		
CD95 (Fas), клітин/мкл	653 (610-832)*	612 (553-691)*	263.5 (220-283)
ICAM-1 (CD54), клітин/мкл	373 (345-566)*	368 (339-542)*	190.5 (186-197)
Тривалість ПДР/ ОВС, місяці	132 (84-168)* ‡	15 (12-18)*	–
Серцево-судинні захворювання	56 (58 %)*	53 (59 %)*	15 (44 %)

Примітки: дані подані як медіана (міжквартильний інтервал) або кількість (%). * – $p < 0,05$ між контролем та групою ПДР/ОВС; ‡ – $p < 0,05$ між групою НВГ/ПДР та НВГ/ОВС на відповідній стадії Weiss. НВГ – неоваскулярна глаукома; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ОВС – оклюзія вен сітківки; ICAM-1 – міжклітинна адгезійна молекула-1. Рівні CD95 та ICAM-1 наведені як абсолютна кількість позитивних лімфоцитів на мікролітр периферичної крові

Джерело: розроблено авторами

Статистичну обробку виконували у програмному середовищі JASP (версія 0.19.2) та Python. Нормальність розподілу біомаркерів була відхилена за тестом Shapiro-Wilk (CD95: $p < 0,001$; ICAM-1: $p < 0,001$), що обґрунтовує застосування непараметричних методів (Mann-Whitney для міжгрупових порівнянь, для багатогрупових порівнянь – критерій Kruskal-Wallis та коефіцієнта Spearman (r_s) для кореляцій). Кількісні змінні подавали як медіану та міжквартильний розмах (Q1-Q3). Для забезпечення статистичної незалежності спостережень від кожного пацієнта до аналізу включали лише одне око. У випадках двобічного ураження для дослідження відбирали око з більш вираженими проявами рубеозу райдужки та іридокорнеального кута за шкалою Weiss.

Для визначення незалежних предикторів тяжкості рубеозу виконували багатофакторний регресійний аналіз з корекцією на етіологію НВГ (ПДР/ОВС) та ВОТ. Діагностичну здатність CD95 та ICAM-1 щодо клінічно значущого рубеозу (Weiss $\geq$ II) оцінювали за допомогою ROC-аналізу з розрахунком площі під кривою (AUC), оптимального порогового значення за Youden index, чутливості та специфічності. Для виявлення дозалежних ефектів виконували квартильний аналіз із розрахунком частоти Weiss $\geq$ II у кожному квартилі. Статистично значущими вважали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Рівні CD95 та ICAM-1 у пацієнтів із НВГ. З огляду на передбачувану роль апоптоз-асоційованих та ендотеліально-запальних механізмів у розвитку неоваскулярного процесу було проведено оцінку системних рівнів CD95 (Fas) та ICAM-1 (CD54). У пацієнтів із НВГ встановлено достовірне підвищення рівнів CD95 та ICAM-1 порівняно з контролем ($p < 0,001$). Найвищі рівні CD95 визначались у групі НВГ/ПДР, що може свідчити про більш виражену активацію апоптоз-асоційованих механізмів при діабетичному ішемічному ураженні. Рівні ICAM-1 також були вищими у групах НВГ порівняно з контролем, відображаючи активацію системного ендотеліального запалення.

Асоціація біомаркерів із тяжкістю рубеозу. У загальній когорті НВГ встановлено достовірні позитивні кореляції між тяжкістю рубеозу за Weiss та рівнями біомаркерів: для CD95 $r_s = 0,46$, для ICAM-1 $r_s = 0,45$ (обидва $p < 0,001$). Також виявлено значущі зв'язки з ВОТ: CD95 $r_s = 0,58$ та ICAM-1 $r_s = 0,61$ ($p < 0,001$).

Багатофакторний аналіз. У багатофакторному ordinal logistic regression аналізі встановлено, що підвищення рівнів CD95 та ICAM-1 було незалежно асоційоване з більш тяжким рубеозом райдужки. Найбільш виражений зв'язок визначався для ICAM-1 (OR = 2,48; 95 % CI 1,56-3,95; $p < 0,001$) (Таблиця 2), що свідчить про важливу роль ендотеліальної активації та судинного запалення у формуванні неоваскулярного ремоделювання переднього сегмента ока.

Таблиця 2. Багатофакторний ordinal logistic regression аналіз асоціації CD95 та ICAM-1 із клінічно значущим рубеозом (Weiss $\geq$ II) при вторинній НВГ

Показник	β	SE	OR (95 % CI)	Wald χ^2	p
CD95	0,84	0,31	2,31 (1,27-4,18)	7,41	0,006
ICAM-1 (CD54)	0,91	0,24	2,48 (1,56-3,95)	14,36	<0,001
ВОТ	0,07	0,03	1,07 (1,01-1,14)	5,12	0,024
НВГ/ПДР (проти НВГ/ОВС)	0,42	0,28	1,52 (0,88-2,64)	2,21	0,137
Серцево-судинна патологія	0,29	0,25	1,34 (0,82-2,20)	1,37	0,241

Примітки: залежна змінна: ступінь рубеозу за Weiss; OR – odds ratio; CI – довірчий інтервал; НВГ – неоваскулярна глаукома; ВОТ – внутрішньоочний тиск; ПДР – проліферативна діабетична ретинопатія; ОВС – оклюзія вен сітківки

Джерело: розроблено авторами

Підвищення CD95 також асоціювалося зі зростанням ймовірності тяжкості рубцевої (OR = 2,31; 95 % CI 1.27-4.18; $p = 0,006$), відображаючи участь апоптоз-асоційованої сигналізації у прогресуванні ішемічно-репаративних процесів. Після корекції на ВОТ, етіологію НВГ та супутню серцево-судинну патологію етіологічний фактор (ПДР/ОВС) втрачав статистичну значущість, що може свідчити про більшу

роль системної біологічної активності процесу порівняно з нозологічною належністю захворювання.

Стратифікація клінічно значущого рубцевої.

ROC-аналіз продемонстрував співставну дискримінаційну здатність CD95 (Fas) та ICAM-1 (CD54) щодо виявлення клінічно значущого рубцевої (Weiss $\geq$ II) у пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою (Рис. 1).

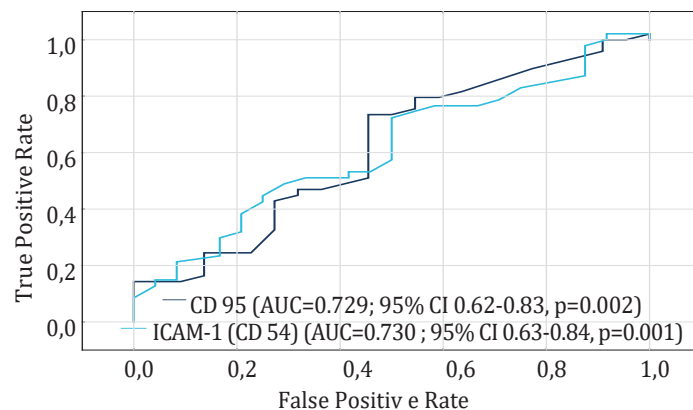


Рисунок 1. ROC-криві для диференціації клінічно значущого рубцевої (Weiss $\geq$ II)

Примітки: криві робочих характеристик приймача (ROC), що показують діагностичну ефективність CD95 (Fas) та ICAM-1 (CD54) для виявлення клінічно значущого рубцевої райдужної оболонки (Weiss $\geq$ II) у пацієнтів з неоваскулярною глаукомою. Діагональна пунктирна лінія свідчить про випадковий рівень

Джерело: розроблено авторами

Рисунок 1 демонструє, що площі під ROC-кривими становили 0,729 для CD95 та 0,730 для ICAM-1, це відповідає помірній прогностичній точності обох маркерів. Близькі значення AUC свідчать про порівнянний внесок апоптоз-асоційованих та ендотеліально-запальних механізмів у прогресування неоваскулярних змін переднього сегмента ока. Додатково було виконано непараметричний ранговий аналіз Kruskal-Wallis для оцінки зв'язку рівнів біомаркерів із градаціями рубцевої за шкалою Weiss у когорті НВГ ($n = 186$). Для CD95 виявлено високодостовірні міжгрупові відмінності між ступенями рубцевої ($H(2) = 43,149$; $p < 0,001$): середні ранги послідовно зростали від Weiss I ($n = 102$; середній ранг 74,26) до Weiss II ($n = 57$; 101,57) і Weiss III ($n = 27$; 149,13), що відображає монотонне підвищення рівнів CD95 зі зростанням тяжкості неоваскулярних змін. Аналогічну градієнтну залежність продемонстрував ICAM-1 (CD54): $H(2) = 42,30$; $p < 0,001$, із середніми рангами 74,20 для Weiss I ($n = 102$), 102,23 для Weiss II ($n = 57$)

та 147,98 для Weiss III ($n = 27$). Отримані результати підтверджують дозозалежний характер асоціації CD95 та ICAM-1 зі ступенем рубцевої та узгоджуються з даними регресійного аналізу, додатково підкреслюючи їхню патогенетичну значущість у формуванні активної неоваскуляризації переднього сегмента. Рівні біомаркерів прогресивно зростали зі збільшенням тяжкості рубцевої райдужки (p -trend $< 0,001$).

Для стратифікації клінічно значущого рубцевої (Weiss $\geq$ II) було виконано ROC-аналіз із розрахунком оптимальних порогових значень за Youden index. Для CD95 оптимальний cut-off становив 687 кл/мкл, що відповідало чутливості 63,1 % та специфічності 83,3 % при площі під кривою AUC = 0,729. Для ICAM-1 (CD54) оптимальний cut-off дорівнював 542 кл/мкл із чутливістю 59,5 % та специфічністю 85,3 % при AUC = 0,730. Отримані показники підтверджують клінічну придатність обох маркерів для кількісної ідентифікації клінічно значущого рубцевої (Таблиця 3).

Таблиця 1. Оптимальні порогові значення (Youden index) та діагностична ефективність CD95 і ICAM-1

Біомаркер	AUC (95 % CI)	Оптимальний поріг (Youden)	Чутливість, %	Специфічність, %
CD95 (Fas)	0,729 (0,62-0,83)	687,0	63,1	83,3
ICAM-1 (CD54)	0,730 (0,63-0,84)	542,0	59,5	85,3

Примітки: значення отримано за результатами ROC-аналізу для диференціації клінічно значущого рубцевої райдужки (Weiss $\geq$ II). Оптимальні порогові значення визначалися за Youden index ($J = \text{чутливість} + \text{специфічність} - 1$). AUC – площа під ROC-кривою

Джерело: розроблено авторами

При квартильному аналізі встановлено дозозалежне зростання частоти тяжкого рубеозу райдужки зі збільшенням рівнів CD95 та ICAM-1. Частка пацієнтів із рубеозом Weiss II-III зростала від 12,5 % у найнижчому квартилі CD95 до 71,2 % у найвищому

квартилі. Аналогічна тенденція спостерігалась для ICAM-1 – від 15,1 % до 74,5 % відповідно. Отримані результати свідчать про градієнтне посилення неоваскулярної активності при зростанні системної апоптоз-ендотеліальної сигналізації (Рис. 2).

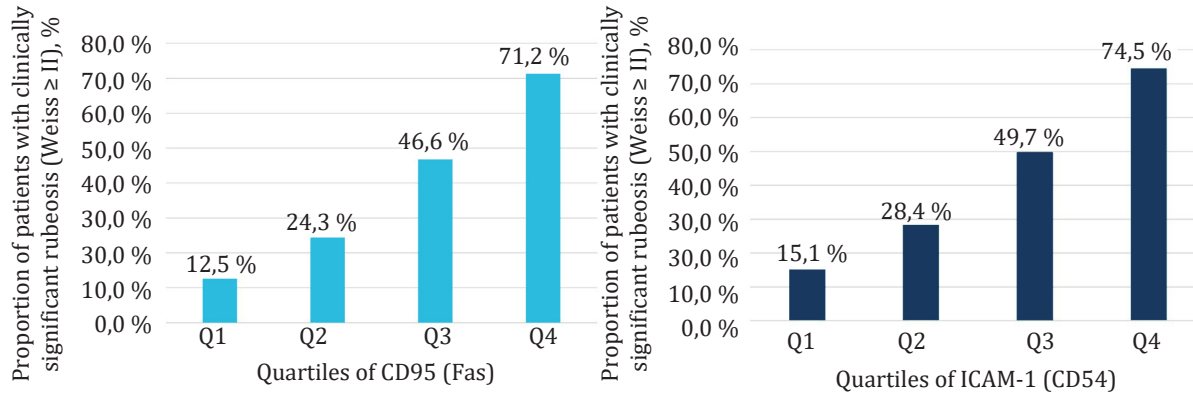


Рисунок 2. Частота клінічно значущого рубеозу Weiss $\geq$ II залежно від квартилів рівнів CD95 (a) та ICAM-1 (CD54) (b)

Примітки: Q1 – найнижчий квартиль (25 % пацієнтів із найнижчими значеннями маркера); Q4 – найвищий квартиль (25 % пацієнтів із найвищими значеннями маркера). Виявлено статистично значущий дозозалежний тренд для обох біомаркерів (p -trend < 0,001)

Джерело: розроблено авторами

Квартильний аналіз продемонстрував чіткий дозозалежний зв'язок між рівнями CD95 (Fas), ICAM-1 (CD54) та частотою клінічно значущого рубеозу (Weiss $\geq$ II) (Рис. 2). У міру переходу від найнижчого квартиля (Q1) до найвищого (Q4) спостерігалось послідовне зростання частоти виражених неоваскулярних змін переднього сегмента ока для обох біомаркерів. Найвищі показники рубеозу реєструвалися у пацієнтів із рівнями CD95 та ICAM-1, що відповідали четвертому квартилю, тоді як у групах із найнижчими концентраціями маркерів частота клінічно значущого рубеозу була мінімальною. Статистично значущий тренд (p -trend < 0,001) підтверджує наявність градієнтного зв'язку між посиленням системної апоптоз-ендотеліальної активації та прогресуванням неоваскулярного процесу. Отримані дані свідчать, що підвищення рівнів CD95 та ICAM-1 асоціюється з більш високою біологічною активністю рубеозу райдужки та іридокорнеального кута і може відображати наростання патологічного неоваскулярного ремоделювання при вторинній НВГ.

Отримані результати свідчать про важливу роль системної апоптоз-ендотеліальної активації у формуванні та прогресуванні рубеозу райдужки й іридокорнеального кута при вторинній неоваскулярній глаукомі. Відомо, що розвиток НВГ є наслідком складної взаємодії ретинальної ішемії, патологічного ангиогенезу, запалення та ремоделювання тканин переднього сегмента ока [1, 2]. Хронічна гіпоксія сітківки стимулює продукцію VEGF та інших

проангіогенних медіаторів, які підтримують формування рубеозу райдужки та неоваскуляризацію кута передньої камери [3, 5]. Однак сучасні уявлення про патогенез НВГ виходять за межі виключно VEGF-залежних механізмів і передбачають участь ендотеліальної дисфункції, системного запалення та імунної активації [4].

У проведеному дослідженні системні маркери ендотеліальної активації (ICAM-1/CD54) та апоптозу (CD95/Fas) були не лише достовірно підвищені у пацієнтів із вторинною НВГ, але й незалежно асоційовані з тяжкістю рубеозу. При цьому після корекції на внутрішньоочний тиск та етіологію захворювання обидва показники зберігали статистично значущий зв'язок із вираженістю неоваскулярних змін. Такі результати свідчать, що біологічна активність процесу визначається не лише локальними гемодинамічними змінами або рівнем офальмотонусу, а й системними механізмами судинного та клітинного ремоделювання.

Отримані дані узгоджуються із сучасною концепцією НВГ як мультифакторного судинно-запального захворювання, у якому неоваскуляризація переднього сегмента відображає інтегрований ішемічно-запальний каскад [2, 3]. S. Gerçeker Demircan & A. Şanal Doğan [1] підкреслюють, що клінічний перебіг НВГ визначається не лише ступенем ретинальної ішемії, але й вираженістю запальної відповіді, судинного ремоделювання та ендотеліальної дисфункції. Аналогічно, M. Lendzioszek *et al.* [4] розглядають ендотеліальну дисфункцію як один із ключових

механізмів підтримання ішемічно-неоваскулярного процесу при судинних захворюваннях сітківки.

Особливу увагу привертає ICAM-1 (CD54) як маркер активації ендотелію та міжклітинної адгезії. D.R. Yang *et al.* [6] показали, що при діабетичній мікроангіопатії ендотеліальна дисфункція супроводжується підвищенням експресії ICAM-1, розвитком мікросудинного запалення та порушенням судинного гомеостазу. S.F. Abscouwer [7] також наголошує на важливій ролі адгезивних молекул у підтриманні ішемічного запалення та патологічного ангіогенезу. Отримані результати підтверджують ці спостереження, оскільки незалежний зв'язок ICAM-1 із тяжкістю рубеозу зберігався навіть після врахування внутрішньоочного тиску. Додатковим підтвердженням цього є дані K. Siddiqui *et al.* [16] і метааналіз Y. Yao *et al.* [17], які продемонстрували системне підвищення рівнів ICAM-1 при діабетичній ретинопатії та інших ішемічних ретинальних захворюваннях. Отримані результати також узгоджуються з попередніми даними авторів, які продемонстрували асоціацію підвищених рівнів ICAM-1 із тяжчим клінічним перебігом діабетичної неоваскулярної глаукоми та менш сприятливою відповіддю на лікування [10]. Сукупність цих спостережень свідчить, що ендотеліальна активація є не лише маркером ішемічного ушкодження, але й потенційним компонентом прогресування неоваскулярного процесу.

Отримані результати також добре узгоджуються з даними щодо локального цитокінового мікросередовища при НВГ. S. Ohira *et al.* [18] продемонстрували значне підвищення рівнів IL-6, IL-8, CCL2, TNF- α та VEGF у водянистій волозі очей із НВГ, яке частково зберігалось навіть після анти-VEGF терапії. T. Kokubun *et al.* [19] виявили характерні профілі прозапальних цитокінів у пацієнтів із різними формами глаукоми, включно з НВГ. Ці дані свідчать, що порушення відтоку водянистої вологи при НВГ слід розглядати не лише як механічний наслідок неоваскуляризації, а і як прояв персистуючого запально-ендотеліального ремоделювання тканин переднього сегмента ока.

Поряд із ендотеліальною активацією важливу роль у формуванні неоваскулярного фенотипу відіграють апоптоз-асоційовані механізми. K. Seyrek *et al.* [20] і L. Hu *et al.* [8] показали, що система CD95/Fas є багатофункціональною сигнальною платформою, яка регулює не лише програмовану клітинну смерть, але й процеси запалення, клітинного виживання та тканинного ремоделювання. За умов хронічного ушкодження тканин активація CD95 може супроводжуватися залученням неапоптотичних сигнальних шляхів, включаючи NF- κ B, MAPK та PI3K/Akt, що підтримують прозапальне мікросередовище та патологічне ремоделювання. Виявлене у дослідженні підвищення системних рівнів CD95 у пацієнтів із більш тяжким рубеозом узгоджується з

цими уявленнями та свідчить про можливу участь Fas-опосередкованої сигналізації у підтриманні неоваскулярного процесу.

M. Lendzioszek *et al.* [4] відзначили, що ішемічні захворювання сітківки супроводжуються складною взаємодією гіпоксії, запалення, ендотеліальної дисфункції та судинного ремоделювання. Автори підкреслили, що прогресування ретинальної ішемії асоціюється з активацією прозапальних і проангіогенних сигнальних шляхів, які здатні підтримувати неоваскулярний процес навіть після усунення первинного судинного ушкодження. Отримані результати узгоджуються з цими уявленнями та свідчать про можливий внесок системних механізмів у підтримання патологічного ангіогенезу при вторинній НВГ. Додатковим підтвердженням ролі системного запалення є результати E.W. Böhm *et al.* [21], які встановили зв'язок між підвищеними показниками системного запалення та тяжкістю клінічних проявів оклюзії вен сітківки, а також їхнім впливом на функціональні результати захворювання. Вищі рівні ICAM-1 і CD95 при НВГ на тлі проліферативної діабетичної ретинопатії порівняно з постоклюзійною НВГ можуть відображати хронічний системний характер діабетичної мікроангіопатії, що супроводжується тривалою ендотеліальною активацією та запаленням [6, 10]. Подібні висновки отримали M. Kozman *et al.* [22], які показали, що ризик розвитку НВГ при проліферативній діабетичній ретинопатії визначається не лише локальною ішемією сітківки, а й системними метаболічними факторами, включаючи недостатній глікемічний контроль та супутні прояви діабетичної мікроангіопатії. Натомість при оклюзіях вен сітківки більшою мірою домінують гострі ішемічні та VEGF-опосередковані механізми [5].

Дозозалежний зв'язок CD95 та ICAM-1 із тяжкістю рубеозу підтверджує системний характер патологічних процесів, що лежать в основі неоваскулярного ремоделювання переднього сегмента ока при вторинній НВГ. Сукупність отриманих результатів свідчить про доцільність включення маркерів апоптозу та ендотеліальної активації до комплексної оцінки пацієнтів для підвищення об'єктивності прогнозування перебігу захворювання та обґрунтування персоналізованих лікувальних стратегій.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із вторинною НВГ встановлено достовірне підвищення системних рівнів CD95 (Fas) та ICAM-1 (CD54) порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), що свідчить про активацію апоптоз-асоційованих та ендотеліально-запальних механізмів при неоваскулярному ремоделюванні переднього сегмента ока. В роботі виявлено достовірний позитивний зв'язок рівнів обох біомаркерів із тяжкістю рубеозу райдужки та іридокорнеального кута за шкалою Weiss, а також із рівнем внутрішньоочного

тиску, що підтверджує їхню асоціацію з активністю неоваскулярного процесу.

2. У багатофакторному ordinal logistic regression аналізі CD95 та ICAM-1 залишалися незалежними предикторами більш тяжкого рубеоу після корекції на етіологію захворювання та внутрішньоочний тиск (для CD95: OR = 2,31; 95 % CI 1,27-4,18; $p = 0,006$; для ICAM-1: OR = 2,48; 95 % CI 1,56-3,95; $p < 0,001$), що свідчить про самостійний внесок апоптоз-ендотеліальних механізмів у прогресування неоваскулярних змін. ROC-аналіз продемонстрував помірну дискримінаційну здатність обох маркерів щодо виявлення клінічно значущого рубеоу (AUC = 0,729 для CD95 та AUC = 0,730 для ICAM-1), а визначені порогові значення 687 кл/мкл та 542 кл/мкл відповідно можуть бути використані для стратифікації ризику тяжкого перебігу захворювання.

3. Квартильний аналіз виявив статистично значущий дозозалежний зв'язок між зростанням рівнів CD95 та ICAM-1 і частотою клінічно значущого рубеоу ($p\text{-trend} < 0,001$), що додатково підтверджує роль системної апоптоз-ендотеліальної активації у патогенезі вторинної НВГ. Отримані результати свідчать про доцільність використання CD95 та ICAM-1 як додаткових біомаркерів для оцінки біологічної активності рубеоу, об'єктивізації ризику прогресування захворювання та вдосконалення персоналізованих підходів до ведення пацієнтів.

4. Перспективним напрямом подальших досліджень є вивчення прогностичної цінності цих

біомаркерів у довготривалому спостереженні та їх інтеграція до багатофакторних моделей прогнозування перебігу і результатів лікування вторинної НВГ.

ПОДЯКИ

Автори висловлюють щиру подяку заступнику директора з наукової роботи ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України», доктору медичних наук Олегу Задорожню за наукове консультування, цінні методологічні рекомендації та підтримку на всіх етапах виконання дослідження. Його професійний досвід, критичний аналіз отриманих результатів і наукові поради сприяли вдосконаленню дизайну дослідження, статистичної обробки даних та інтерпретації отриманих результатів. Автори також висловлюють щиру подяку кандидату біологічних наук Олександрі Богдановій за проведення імунологічних досліджень, методичну допомогу при визначенні експресії CD95 (Fas) та ICAM-1 (CD54), а також за високий професіоналізм під час виконання лабораторного етапу роботи. Її участь забезпечила належну якість і відтворюваність отриманих імунологічних даних, що стали важливою складовою представленого дослідження.

ФІНАНСУВАННЯ

Немає.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Gerçeker Demircan S, Şanal Doğan A. Neovascular glaucoma: Comprehensive evaluation of etiology, treatment modalities, and visual prognosis. *BMC Ophthalmol.* 2025;25:540. DOI: [10.1186/s12886-025-04389-x](https://doi.org/10.1186/s12886-025-04389-x)
- [2] Senthil S, Dada T, Das T, Kaushik S, Puthuran GV, Philip R, et al. Neovascular glaucoma – a review. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(3):525–34. DOI: [10.4103/ijo.ijo_1591_20](https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_1591_20)
- [3] Urbonavičiūtė D, Buteikienė D, Janulevičienė I. A review of neovascular glaucoma: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Medicina.* 2022;58(12):1870. DOI: [10.3390/medicina58121870](https://doi.org/10.3390/medicina58121870)
- [4] Lendzioszek M, Bryl A, Poppe E, Zorena K, Mrugacz M. Retinal vein occlusion-background knowledge and foreground knowledge prospects – a review. *J Clin Med.* 2024;13(13):3950. DOI: [10.3390/jcm13133950](https://doi.org/10.3390/jcm13133950)
- [5] Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(5):343–58. DOI: [10.1016/j.preteyeres.2011.05.002](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.05.002)
- [6] Yang DR, Wang MY, Zhang CL, Wang Y. Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: A comprehensive review of mechanisms and implications. *Front Endocrinol.* 2024;15:1359255. DOI: [10.3389/fendo.2024.1359255](https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359255)
- [7] Abcouwer SF. Angiogenic factors and cytokines in diabetic retinopathy. *J Clin Cell Immunol.* 2013;1(11):1–12. DOI: [10.4172/2155-9899](https://doi.org/10.4172/2155-9899)
- [8] Hu L, Lu J, Fan H, Niu C, Han Y, Caiyin Q, et al. FAS mediates apoptosis, inflammation, and treatment of pathogen infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1561102. DOI: [10.3389/fcimb.2025.1561102](https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1561102)
- [9] Mishra C, Meyer JJ. *Neovascular glaucoma*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [10] Guzun OV, Zadorozhnyy OS, Velychko LM, Bogdanova OV, Dumbrăveanu LG, Cuşnir VV, et al. The effect of the intercellular adhesion molecule-1 and glycated haemoglobin on the management of diabetic neovascular glaucoma. *Rom J Ophthalmol.* 2024;68(2):135–42. DOI: [10.22336/rjo.2024.25](https://doi.org/10.22336/rjo.2024.25)
- [11] Doğan E, Aydemir S, Özata Gündoğdu K, Alagöz G. Assessment of systemic inflammatory biomarkers in neovascular glaucoma. *Ocul Immunol Inflamm.* 2025;33(9):2022–8. DOI: [10.1080/09273948.2025.2547909](https://doi.org/10.1080/09273948.2025.2547909)
- [12] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4. DOI: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)

- [13] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). [ICH Harmonised Guideline E6\(R3\): Guideline for Good Clinical Practice](#). Geneva: ICH; 2025. 86 P.
- [14] Teich SA, Walsh JB. A grading system for iris neovascularization. Prognostic implications for treatment. *Ophthalmology*. 1981;88(11):1102–6. DOI: [10.1016/s0161-6420\(81\)34900-8](#)
- [15] Velychko LM, Bogdanova OV. [A method for assessing the receptor-modifying effect of pharmacological immunotropic drugs on markers of cell activation](#). Patent of Ukraine № 103483. 2015: 24.
- [16] Siddiqui K, George TP, Mujammami M, Isnani A, Alfadda AA. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study. *Front Endocrinol*. 2023;14:1072288. DOI: [10.3389/fendo.2023.1072288](#)
- [17] Yao Y, Du J, Li R, Zhao L, Luo N, Zhai JY, et al. Association between ICAM-1 level and diabetic retinopathy: A review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2019;95(1121):162–8. DOI: [10.1136/postgradmedj-2018-136102](#)
- [18] Ohira S, Inoue T, Shobayashi K, Iwao K, Fukushima M, Tanihara H. Simultaneous increase in multiple proinflammatory cytokines in the aqueous humor in neovascular glaucoma with and without intravitreal bevacizumab injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):3541–8. DOI: [10.1167/iops.14-15918](#)
- [19] Kokubun T, Tsuda S, Kunikata H, Yasuda M, Himori N, Kunimatsu-Sanuki S, et al. Characteristic profiles of inflammatory cytokines in the aqueous humor of glaucomatous eyes. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(8):1177–88. DOI: [10.1080/09273948.2017.1327605](#)
- [20] Seyrek K, Espe J, Reiss E, Lavrik IN. The crosstalk of apoptotic and non-apoptotic signaling in CD95 system. *Cells*. 2024; 13(21):1814. DOI: [10.3390/cells13211814](#)
- [21] Böhm EW, Wolfrum P, Welzel AM, Schuster AK, Wagner FM, Gericke A, et al. Systemic inflammation in retinal vein occlusion and its role in clinical outcomes of secondary macular edema. *J Clin Med*. 2026;15(2):407. DOI: [10.3390/jcm15020407](#)
- [22] Kozman M, Nyalakonda R, Farson L, Hunt M, Chuang A, Movahedan A, et al. [Risk factors associated with neovascular glaucoma in eyes with proliferative diabetic retinopathy](#). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2025;66(8):1660.

Olga Guzun

PhD in Medical Sciences, Senior Research Fellow
 State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
 65061, 49/51 Frantsuzskiy Blvd., Odesa, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0003-6873-8503>

Liudmyla Velychko

Doctor of Medical Sciences
 State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
 65061, 49/51 Frantsuzskiy Blvd., Odesa, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0008-8485-3698>

Systemic biomarkers of apoptosis and endothelial activation in the pathogenesis of rubeosis iridis and iridocorneal angle neovascularisation in secondary neovascular glaucoma

Abstract

Aim. To assess systemic levels of CD95 (Fas) and ICAM-1 (CD54) in patients with secondary neovascular glaucoma (NVG), to determine the relationship with the severity of iris rubeosis and the iridocorneal angle, and to evaluate the role of endothelial apoptosis in neovascular remodelling of the anterior segment of the eye.

Materials and methods. A single-centre cross-sectional study included 186 eyes with secondary NVG (96 associated with proliferative diabetic retinopathy and 90 following retinal vein occlusion) and 34 eyes in the control group. The severity of rubeosis was assessed using the Weiss grading scale. CD95 and ICAM-1 levels in peripheral blood were measured using an immunocytochemical method.

Results. In patients with NVG, CD95 and ICAM-1 levels were significantly higher compared with controls ($p < 0.001$). Both markers positively correlated with the severity of rubeosis according to Weiss (CD95: $rs = 0.46$; ICAM-1: $rs = 0.45$; $p < 0.001$) and with intraocular pressure. In a multivariable ordinal logistic regression model, CD95 and ICAM-1 remained independently associated with more severe rubeosis after adjustment for aetiology and intraocular pressure (CD95: OR = 2.31; 95% CI 1.27-4.18; $p = 0.006$; ICAM-1: OR = 2.48; 95% CI 1.56-3.95; $p < 0.001$). ROC analysis demonstrated moderate discriminative ability of the markers for detecting clinically significant rubeosis (Weiss $\geq$ II): AUC = 0.729 for CD95 and AUC = 0.730 for ICAM-1. Cut-off values were 687 cells/ μ L and 542 cells/ μ L, respectively.

Conclusions. CD95 (Fas) and ICAM-1 (CD54) are associated with the severity of rubeosis in secondary NVG and may serve as systemic biomarkers for neovascular remodelling and risk stratification of disease progression.

Keywords: CD95 (Fas); ICAM-1 (CD54); angiogenesis; neovascular remodelling; endothelial dysfunction; apoptosis; risk stratification.

**Андрій Григоренко***

Доктор медичних наук, професор

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

21018, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-8843-9995>**Порівняльна ефективність робот-асистованих та лапароскопічних втручань при глибокому інфільтративному ендометріозі****Анотація**

Актуальність. Значущість дослідження зумовлена високою поширеністю ендометріозу серед жінок репродуктивного віку та суттєвим негативним впливом глибокого інфільтративного ендометріозу на функціональний стан органів малого таза, якість життя пацієнток і результати лікування. Незважаючи на активний розвиток малоінвазивної гінекологічної хірургії, питання вибору оптимального оперативного підходу при складних інфільтративних формах захворювання залишається дискусійним. Особливої актуальності набуває аналіз сучасних наукових даних щодо ефективності робот-асистованих і лапароскопічних втручань.

Мета. Узагальнити сучасні наукові дані щодо застосування робот-асистованих і лапароскопічних оперативних втручань при глибокому інфільтративному ендометріозі та проаналізувати їх клінічні результати й особливості використання в малоінвазивній гінекологічній хірургії.

Матеріали та методи. У роботі використано методи аналізу, систематизації та узагальнення сучасних наукових джерел, присвячених проблемі хірургічного лікування глибокого інфільтративного ендометріозу. Проведено аналіз результатів клінічних досліджень, систематичних оглядів і метааналізів щодо ефективності та безпеки робот-асистованих і лапароскопічних втручань. Застосовано підходи аналітичного узагальнення периопераційних показників і клінічних результатів лікування.

Результати. Проаналізовано сучасні підходи до хірургічного лікування глибокого інфільтративного ендометріозу та визначено місце лапароскопічних і робот-асистованих технологій у структурі малоінвазивної гінекологічної хірургії. Узагальнення наукових даних засвідчило, що лапароскопічні втручання залишаються основним методом оперативного лікування цієї патології, тоді як робот-асистовані технології розширюють можливості виконання складних операцій при глибокій інфільтрації тканин і залученні суміжних органів малого таза. Встановлено, що за такими периопераційними показниками, як інтраопераційна крововтрата, частота ускладнень і тривалість госпіталізації, результати обох підходів у більшості досліджень були співставними. Водночас роботизовані системи можуть забезпечувати покращену візуалізацію операційного поля та вищу точність маніпуляцій під час лікування складних анатомічних локалізацій патологічного процесу.

Висновки. Аналіз сучасних наукових джерел засвідчив, що ефективність лікування глибокого інфільтративного ендометріозу значною мірою залежить від правильного вибору хірургічної тактики та індивідуалізації оперативного підходу. Лапароскопічна хірургія залишається базовим методом оперативного лікування, тоді як робот-асистовані технології доцільно використовувати у складних клінічних випадках, що потребують високої точності хірургічних маніпуляцій. Отримані результати підтверджують необхідність подальшого накопичення доказової бази щодо довгострокових результатів застосування різних малоінвазивних хірургічних технологій при глибокому інфільтративному ендометріозі

Ключові слова: малоінвазивна гінекологічна хірургія; тазовий больовий синдром; хірургічна дисекція тканин; периопераційні показники; післяопераційне відновлення.

Приклад цитування:

Hryhorenko A. Comparative effectiveness of robot-assisted and laparoscopic procedures in deep infiltrating endometriosis. Med Sci Ukr. 2026;22(2):24–30. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.03>

*Автор-кореспондент (nickonpn1@gmail.com)



Copyright © The Author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ВСТУП

Ендометріоз належить до найбільш поширених гінекологічних захворювань жінок репродуктивного віку та характеризується хронічним перебігом, складним патогенезом і значним негативним впливом на репродуктивне здоров'я та якість життя пацієнток. Особливо складною клінічною формою є глибокий інфільтративний ендометріоз, який супроводжується проникненням ендометрію в шари м'язової тканини із залученням кишечника, сечового міхура, сечоводів та інших структур малого таза. Висока частота болювого синдрому, порушень функції суміжних органів і рецидивів захворювання обумовлює необхідність удосконалення підходів до хірургічного лікування цієї патології. Активний розвиток малоінвазивної хірургії сприяв широкому впровадженню лапароскопічних та робот-асистованих технологій, однак питання вибору оптимальної оперативної тактики при складних формах захворювання досі залишається дискусійним.

Проблематика хірургічного лікування глибокого інфільтративного ендометріозу широко висвітлюється у сучасній науковій літературі. Автори Н. Ong *et al.* [1] у систематичному огляді, присвяченому лікуванню глибокого інфільтративного ендометріозу з ураженням кишечника, дійшли висновку, що робот-асистована хірургія є безпечним і технічно здійсненним методом лікування, який забезпечує високу точність маніпуляцій та покращену візуалізацію операційного поля у складних анатомічних ділянках. Своєю чергою М. Koteliukh [2] наголошує на важливості прогнозування клінічних результатів та використання доказових підходів при виборі лікувальної тактики, що підкреслює актуальність оцінювання довгострокових результатів сучасних хірургічних технологій. Науковці М. Cherniak & О. Korchynska [3] зазначають, що при поширених формах ендометріозу оперативне лікування часто є найбільш ефективним способом усунення симптомів та відновлення функціонального стану органів малого таза. А. Balan & L. Yurieva [4] підкреслюють, що глибокий інфільтративний ендометріоз характеризується складністю діагностики, значною варіабельністю клінічних проявів і високою частотою залучення суміжних органів, що потребує індивідуалізованого підходу до лікування. Автори М. Le Gac *et al.* [5] під час порівняння роботизованої та традиційної лапароскопії при колоректальному ендометріозі встановили, що обидва підходи демонструють співставні клінічні результати, тоді як роботизована хірургія може забезпечувати додаткові технічні переваги під час виконання складних оперативних втручань.

У дослідженні А. Osaki & М. de Oliveira [6] виявлено, що наявність кишкового або яєчникового ура-

ження суттєво впливає на тривалість оперативного втручання незалежно від обраного хірургічного підходу, що підтверджує важливість ретельного передопераційного планування та індивідуалізації хірургічної тактики. У метааналізі сучасних досліджень М. Ravone *et al.* [7] встановили, що робот-асистовані втручання характеризуються високою ефективністю та безпекою, проте за більшістю періопераційних показників не мають суттєвих переваг над лапароскопічною хірургією. Подібних висновків дійшли Х. Zhang & Х. Zhang [8], які продемонстрували співставні результати роботизованих і лапароскопічних операцій при колоректальному ендометріозі та відсутність істотних відмінностей за основними клінічними показниками. Автор Т. Hebert [9] зазначає, що використання роботизованих систем розширює можливості малоінвазивної хірургії завдяки покращеній ергономії роботи хірурга, тривимірній візуалізації та високоточному контролю інструментів під час лікування складних форм глибокого інфільтративного ендометріозу. Водночас А. Csirzó *et al.* [10] у систематичному огляді та метааналізі не виявили переконливих доказів суттєвих клінічних переваг робот-асистованої хірургії над традиційною лапароскопією. Автори дійшли висновку, що наявні результати залишаються неоднорідними, а доказова база потребує подальшого розширення шляхом проведення якісних багатоцентрових досліджень. Таким чином, сучасні наукові дослідження підтверджують перспективність використання роботизованих технологій у лікуванні глибокого інфільтративного ендометріозу, проте питання їх клінічних переваг над традиційною лапароскопією залишається остаточно не вирішеним. Неоднозначність отриманих результатів, відмінності в дизайні досліджень та недостатня кількість довгострокових клінічних спостережень зумовлюють необхідність подальшого узагальнення сучасних наукових даних щодо застосування різних малоінвазивних хірургічних технологій.

Метою дослідження був аналіз сучасних наукових даних щодо ефективності та безпеки робот-асистованих і лапароскопічних оперативних втручань при глибокому інфільтративному ендометріозі та визначення особливостей їх застосування в сучасній малоінвазивній гінекологічній хірургії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було виконано у форматі огляду наукової літератури, присвяченої застосуванню лапароскопічних та робот-асистованих хірургічних втручань при глибокому інфільтративному ендометріозі. Пошук літератури здійснювали в міжнародних наукометричних та бібліографічних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect

і Google Scholar. Для пошуку використовували комбінації таких ключових слів англійською мовою: «deep infiltrating endometriosis», «robot-assisted surgery», «robotic surgery», «laparoscopic surgery», «minimally invasive gynecologic surgery», «colorectal endometriosis», «surgical treatment of endometriosis», «robotic-assisted laparoscopy», «perioperative outcomes» та «clinical effectiveness». Пошук проводили із застосуванням логічних операторів AND та OR для розширення або уточнення результатів.

Критеріями включення до огляду були: наявність повного тексту публікації; відповідність тематиці дослідження; публікація у рецензованих наукових виданнях; висвітлення результатів лапароскопічних або робот-асистованих оперативних втручань при ендометріозі; наявність даних щодо клінічної ефективності, безпеки, периопераційних показників або технічних особливостей виконання операцій. До аналізу включали систематичні огляди, метааналізи, клінічні дослідження, рандомізовані контрольовані дослідження та протоколи клінічних випробувань, опубліковані переважно протягом 2020-2025 років. Критеріями виключення були дублікати публікацій, тези конференцій без повного тексту, статті з недостатнім описом результатів лікування, дослідження, присвячені виключно медикаментозній терапії ендометріозу, а також роботи, що не містили інформації щодо застосування лапароскопічних або робот-асистованих хірургічних технологій.

На початковому етапі пошуку було виявлено 86 наукових публікацій. Після видалення дублікатів, аналізу назв, анотацій і повних текстів на відповідність визначеним критеріям до підсумкового огляду включено 20 найбільш релевантних джерел, які безпосередньо стосувалися сучасних підходів до хірургічного лікування глибокого інфільтративного ендометріозу та порівняння лапароскопічних і робот-асистованих технологій. Для опрацювання відібраних матеріалів застосовано

методи систематизації, критичного аналізу, порівняння та логічного узагальнення наукової інформації. Основну увагу приділено аналізу даних щодо технічних характеристик оперативних втручань, периопераційних результатів, частоти ускладнень, тривалості госпіталізації та особливостей післяопераційного відновлення пацієнток. Узагальнення результатів здійснювали шляхом якісного синтезу наявних доказів із виявленням спільних тенденцій та розбіжностей між дослідженнями. Метааналіз у межах даного дослідження не проводився через неоднорідність доступних публікацій, відмінності у дизайні досліджень, характеристиках клінічних вибірок, локалізації ендометріюїдних уражень та підходах до оцінювання результатів лікування. Саме тому отримані результати представлені у формі якісного огляду та аналітичного узагальнення сучасних наукових даних.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У гінекологічній хірургії лікування глибокого інфільтративного ендометріозу базується на застосуванні малоінвазивних оперативних технологій, які забезпечують можливість точного видалення ендометріюїдних вогнищ із мінімальною травматизацією тканин та збереженням функціональної цілісності органів малого таза. Найбільш поширеним методом оперативного лікування залишається лапароскопічна хірургія, яка протягом останніх десятиліть сформувала основу малоінвазивної гінекології. Водночас розвиток високотехнологічної медичної техніки сприяв активному впровадженню робот-асистованих інструментів, що відкривають нові перспективи у виконанні складних оперативних втручань при поширених формах ендометріозу. У клінічній практиці ці підходи розглядають як взаємодоповнювальні елементи малоінвазивної хірургії, вибір яких залежить від анатомічних особливостей ураження та технічного потенціалу медичного закладу (Таблиця 1).

Таблиця 1. Сучасні хірургічні підходи до лікування глибокого інфільтративного ендометріозу в малоінвазивній гінекологічній хірургії

Хірургічний підхід	Основні технологічні характеристики	Клінічне значення в лікуванні
Традиційна лапароскопічна хірургія	Використання лапароскопічних інструментів та відеооптичної системи для малоінвазивного доступу	Забезпечує ефективне видалення ендометріюїдних вогнищ, зменшує травматичність операції та сприяє швидшому післяопераційному відновленню
Робот-асистована лапароскопічна хірургія	Тривимірна візуалізація операційного поля та застосування роботизованих інструментів із високою точністю рухів	Дає змогу виконувати складні дисекції у важкодоступних анатомічних зонах та підвищує точність маніпуляцій
Мультидисциплінарні малоінвазивні втручання	Комбіноване використання гінекологічної, колоректальної та урологічної хірургії	Передбачає комплексне лікування поширених форм інфільтративного ендометріозу із залученням суміжних органів

Джерело: сформовано автором на основі [3, 4, 9]

Вибір хірургічної технології визначається насамперед анатомічною локалізацією та глибиною інфільтрації ендометріюїдних вогнищ. W. Huang

et al. [11] зазначають, що при виконанні складних малоінвазивних втручань вирішальне значення мають технічні можливості операційної системи

та здатність забезпечувати точність маніпуляцій у важкодоступних анатомічних ділянках. Подібну позицію висловлюють С. Alboni *et al.* [12], які розглядають робот-асистовану хірургію як перспективний напрям лікування поширених форм глибокого інфільтративного ендометріозу із залученням суміжних органів малого таза. За даними J. Hiltunen *et al.* [13], робот-асистована лапароскопія є технічно здійсненним та безпечним методом лікування глибокого інфільтративного ендометріозу, особливо при локалізації патологічного процесу в ректосигмоїдній ділянці. Z. Song *et al.* [14] у метааналізі повідомляють, що в більшості досліджень роботизовані та лапароскопічні втручання демонструють співставні результати щодо крововтрати, частоти ускладнень і тривалості госпіталізації.

М. Renso *et al.* [15] наголошують на необхідності проведення рандомізованих клінічних досліджень для більш об'єктивного порівняння робот-асистованих та лапароскопічних підходів при лікуванні складних форм ендометріозу. У систематичному огляді S. Di Michele *et al.* [16] зазначається, що роботизовані технології можуть бути корисними під час реконструктивних втручань на сечовидільній системі завдяки високій точності виконання хірургічних маніпуляцій. К. Kanno *et al.* [17] повідомляють про позитивні результати застосування робот-асистованих нервозберігаючих оперативних втручань при глибокому ендометріозі. Водночас Е. Kivekäs *et al.* [18] звертають увагу на важливість оцінювання віддалених клінічних результатів малоінвазивних

технологій, оскільки саме вони дозволяють об'єктивно визначити ефективність хірургічного підходу. У метааналізі S. Restaino *et al.* [19] зазначається, що роботизовані та лапароскопічні втручання характеризуються загалом співставними клінічними результатами, тоді як А. Terho *et al.* [20] підкреслюють необхідність подальшого накопичення доказової бази щодо оптимального вибору малоінвазивної технології при тяжких формах глибокого інфільтративного ендометріозу.

Так, лапароскопічні та робот-асистовані технології розглядаються як взаємодоповнювальні інструменти сучасної малоінвазивної хірургії, а вибір між ними визначається локалізацією патологічного процесу, складністю оперативного втручання та технічними можливостями спеціалізованого медичного центру. Клініко-хірургічна характеристика робот-асистованих та лапароскопічних втручань при глибокому інфільтративному ендометріозі базується на аналізі периопераційних показників, які відображають технічну складність операції, рівень інтраопераційної безпеки та швидкість післяопераційного відновлення пацієнтів. До основних параметрів належать тривалість оперативного втручання, обсяг крововтрати, частота інтраопераційних ускладнень, термін госпіталізації та функціональне відновлення організму. Саме ці показники використовують у клінічних дослідженнях для порівняльного оцінювання ефективності різних малоінвазивних хірургічних технологій (Таблиця 2).

Таблиця 2. Периопераційні клінічні показники оцінювання робот-асистованих та лапароскопічних втручань при глибокому інфільтративному ендометріозі

Периопераційний показник	Клінічна характеристика	Практичне значення для оцінювання результатів
Тривалість операції	Час від початку оперативного доступу до завершення основного хірургічного етапу	Відображає технічну складність втручання та ефективність організації операційного процесу
Інтраопераційна крововтрата	Обсяг крові, втраченої під час оперативного втручання	Характеризує ступінь травматизації тканин і точність хірургічних маніпуляцій
Частота інтраопераційних ускладнень	Пошкодження судин, кишечника, сечового міхура або нервових структур	Дає змогу оцінити безпечність операційної техніки
Термін госпіталізації	Кількість днів перебування пацієнтки в стаціонарі після операції	Відображає швидкість післяопераційної стабілізації та відновлення
Функціональне післяопераційне відновлення	Відновлення кишкової функції, зменшення больового синдрому, повернення до фізичної активності	Характеризує клінічну ефективність лікування та якість реабілітації

Джерело: сформовано автором на основі [7, 8, 10, 14]

У сучасних клінічних дослідженнях периопераційні показники розглядаються як основні критерії оцінювання результатів малоінвазивного хірургічного лікування глибокого інфільтративного ендометріозу. М. Ravone *et al.* [7] зазначають, що тривалість операції, обсяг інтраопераційної крововтрати та частота ускладнень належать до найбільш інформативних показників під час порівняння робот-асистованих і лапароскопічних втручань. Аналогічний підхід використовували Х. Zhang &

Х. Zhang [8], які під час аналізу результатів лікування колоректального ендометріозу оцінювали насамперед крововтрату, тривалість оперативного втручання та термін госпіталізації.

За даними А. Csirzó *et al.* [10], важливим критерієм клінічної ефективності є не лише безпосередній результат операції, а й швидкість функціонального післяопераційного відновлення. Z. Song *et al.* [14] повідомляють, що в більшості проаналізованих досліджень показники крововтрати, частоти усклад-

нень та тривалості госпіталізації були співставними для роботизованих і лапароскопічних втручань. S. Restaino *et al.* [19] наголошують, що успішність лікування визначається не лише радикальністю видалення ендометріюїдних вогнищ, а й швидкістю відновлення пацієнток після оперативного втручання. Подібну позицію займають A. Terho *et al.* [20], які підкреслюють необхідність стандартизованого оцінювання як періопераційних, так і довгострокових результатів лікування. Отже, тривалість операції, інтраопераційна крововтрата, частота ускладнень, тривалість госпіталізації та функціональне відновлення залишаються ключовими показниками оцінювання ефективності та безпеки робот-асистованих і лапароскопічних втручань при глибокому інфільтративному ендометріозі.

Порівняльне оцінювання робот-асистованих і лапароскопічних втручань при глибокому інфільтративному ендометріозі базується на аналізі

періопераційних показників, що відображають технічні особливості оперативного втручання, рівень інтраопераційної безпеки та динаміку післяопераційного відновлення. Узагальнення результатів клінічних досліджень свідчить, що обидва підходи демонструють ефективність за головними критеріями, однак відрізняються за технологічними характеристиками виконання операцій, що визначає їх доцільність залежно від складності анатомічної локалізації патологічного процесу [3]. За даними сучасних наукових оглядів, робот-асистована хірургія забезпечує більш точну візуалізацію операційного поля та стабільність інструментів, що має значення під час резекції інфільтративних уражень кишечника або ретроцервікального простору [12]. Водночас результати метааналізів свідчать, що загальні клінічні показники ефективності обох методів здебільшого є співставними (Таблиця 3).

Таблиця 3. Порівняльна характеристика ефективності та безпеки робот-асистованих і лапароскопічних втручань при глибокому інфільтративному ендометріозі

Критерій оцінювання	Робот-асистована хірургія	Лапароскопічна хірургія
Візуалізація операційного поля	Тривимірна, стабільна	Двовимірна
Точність хірургічних маніпуляцій	Висока завдяки роботизованим інструментам	Залежить від мануальної техніки хірурга
Інтраопераційна крововтрата	Низька або співставна	Низька
Частота ускладнень	Низька в спеціалізованих центрах	Низька за умови достатнього досвіду хірурга
Післяопераційне відновлення	Швидко	Порівнянне з роботизованими втручаннями

Джерело: сформовано автором на основі [7, 10, 12, 13]

Оцінювання результатів хірургічного лікування глибокого інфільтративного ендометріозу виходить за межі суто технічних характеристик оперативного втручання. У сучасних дослідженнях дедалі більша увага приділяється не лише тривалості операції чи обсягу крововтрата, а й швидкості функціонального відновлення пацієнток та їхній якості життя після лікування. Автори M. Ravone *et al.* [7] зазначають, що тривалість операції, інтраопераційна крововтрата та частота ускладнень належать до найбільш інформативних критеріїв оцінювання ефективності малоінвазивних втручань. Подібний підхід використовували X. Zhang & X. Zhang [8], які під час аналізу результатів лікування колоректального ендометріозу оцінювали насамперед крововтрату, тривалість оперативного втручання та термін госпіталізації. Водночас проведений аналіз літературних джерел дає підстави стверджувати, що ізольоване оцінювання окремих періопераційних показників не завжди дозволяє об'єктивно визначити переваги певної хірургічної технології. У більшості досліджень роботизовані та лапароскопічні втручання демонструють співставні результати за основними клінічними параметрами, тоді як відмінності найчастіше стосуються технічних аспектів виконання операції та складності конкретного клінічного випадку [10, 14].

Особливого значення набуває оцінювання післяопераційного відновлення пацієнток. Саме швидкість повернення до звичної фізичної активності, зменшення больового синдрому та відновлення функції суміжних органів значною мірою визначають клінічну ефективність проведеного лікування. На це звертають увагу S. Restaino *et al.* [19] та A. Terho *et al.* [20], які наголошують на необхідності комплексного аналізу як безпосередніх, так і віддалених результатів оперативного втручання. Узагальнюючи результати досліджень, можна відзначити, що сучасна тенденція розвитку малоінвазивної хірургії ендометріозу полягає не у протиставленні лапароскопічних і робот-асистованих технологій, а у пошуку найбільш доцільної сфери застосування кожного підходу залежно від клінічної ситуації. Саме тому при оцінюванні ефективності оперативного лікування доцільно враховувати не лише періопераційні показники, а й особливості локалізації патологічного процесу, складність втручання та прогнозовані функціональні результати. На авторську думку, вибір хірургічної тактики при глибокому інфільтративному ендометріозі повинен базуватися не лише на характеристиках оперативної технології, а й на комплексному врахуванні локалізації патологічного процесу, функціонального стану суміжних

органів та можливостей спеціалізованого центру. Рациональне поєднання лапароскопічних і робот-асистованих підходів дозволяє індивідуалізувати лікування, підвищити безпечність оперативного втручання та покращити довгострокові клінічні результати. Особливого значення набуває розвиток мультидисциплінарної моделі лікування, що забезпечує комплексне ведення пацієнток зі складними формами захворювання.

ВИСНОВКИ

1. У результаті дослідження встановлено, що малоінвазивні хірургічні технології є основою сучасного лікування глибокого інфільтративного ендометріозу. Лапароскопічна хірургія залишається базовим стандартом оперативного втручання завдяки ефективності та відпрацьованості методики, тоді як робот-асистовані технології розширюють можливості виконання складних операцій при поширених інфільтративних ураженнях малого таза.

2. Порівняльний аналіз клінічних досліджень показав, що за головними периопераційними показниками – крововтратою, частотою ускладнень та тривалістю госпіталізації – результати робот-асистованих і лапароскопічних операцій у більшості випадків є співставними, однак роботизовані системи можуть забезпечувати вищу точність маніпуляцій у складних анатомічних зонах.

3. Визначено, що вибір оптимальної хірургічної тактики створює труднощі через технічну

складність операцій при глибокій інфільтрації тканин, варіабельність клінічних результатів та обмеженість доказової бази щодо довгострокової ефективності робот-асистованих втручань.

4. Обґрунтовано доцільність індивідуалізованого підходу до вибору оперативної технології з урахуванням локалізації патологічного процесу, клінічних особливостей захворювання та технічних можливостей медичного закладу.

Обмеженнями даного дослідження були переважно оглядовий характер аналізу, неоднорідність включених клінічних досліджень щодо дизайну, обсягу вибірок і критеріїв оцінки результатів. Перспективи подальших наукових пошуків пов'язані з проведенням багатоцентрових клінічних досліджень і розробленням стандартизованих алгоритмів вибору малоінвазивної хірургічної тактики при глибокому інфільтративному ендометріозі.

ПОДЯКИ

Автор висловлює вдячність науковцям, чиї дослідження стали теоретичною основою проведеного огляду літератури.

ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження виконано без залучення зовнішнього фінансування.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Ong HI, Shulman N, Nugraha P, Wrenn S, Nally D, Peirce C, et al. Role of robot-assisted laparoscopy in deep infiltrating endometriosis with bowel involvement: A systematic review and application of the IDEAL framework. *Int J Colorectal Dis.* 2024;39:98. DOI: [10.1007/s00384-024-04669-w](https://doi.org/10.1007/s00384-024-04669-w)
- [2] Koteliukh MY. A model for predicting late complications of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Balk Med Union.* 2022;57(1):36–44. DOI: [10.31688/ABMU.2022.57.1.05](https://doi.org/10.31688/ABMU.2022.57.1.05)
- [3] Cherniak MM, Korczynska OO. Modern views on endometriosis surgery: Literature review. *Reprod Endocrinol.* 2021;58:45–52. DOI: [10.18370/2309-4117.2021.58.45-52](https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.45-52)
- [4] Balan AR, Yurieva LM. Endometriosis: Current state of the problem, diagnosis, differential diagnosis and treatment prospects. *Colloq J.* 2025;52(245):11–5. DOI: [10.5281/zenodo.15650176](https://doi.org/10.5281/zenodo.15650176)
- [5] Le Gac M, Ferrier C, Touboul C, Owen C, Arfi A, Boudy AS, et al. Comparison of robotic versus conventional laparoscopy for the treatment of colorectal endometriosis: Pilot study of an expert center. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020;49(10):101885. DOI: [10.1016/j.jogoh.2020.101885](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101885)
- [6] Osaki AJD, de Oliveira MAP. Laparoscopy and robotic-assisted surgery for endometriosis: How intestinal and ovarian involvement impact operative time. *J Robot Surg.* 2025;19:417. DOI: [10.1007/s11701-025-02588-8](https://doi.org/10.1007/s11701-025-02588-8)
- [7] Pavone M, Baroni A, Campolo F, Goglia M, Raimondo D, Carcagni A, et al. Robotic assisted versus laparoscopic surgery for deep endometriosis: A meta-analysis of current evidence. *J Robot Surg.* 2024;18:212. DOI: [10.1007/s11701-024-01954-2](https://doi.org/10.1007/s11701-024-01954-2)
- [8] Zhang X, Zhang X. Comparison of perioperative outcomes between robotic surgery and traditional laparoscopy for colorectal endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg.* 2025;19:239. DOI: [10.1007/s11701-025-02374-6](https://doi.org/10.1007/s11701-025-02374-6)
- [9] Hebert T. Robotic assisted laparoscopy for deep infiltrating endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2024;92:102422. DOI: [10.1016/j.bpobgyn.2023.102422](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2023.102422)
- [10] Csirzö Á, Kovács DP, Szabó A, Fehérvári P, Jankó Á, Hegyi P, et al. Robot-assisted laparoscopy does not have demonstrable advantages over conventional laparoscopy in endometriosis surgery: A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2024;38:529–39. DOI: [10.1007/s00464-023-10587-9](https://doi.org/10.1007/s00464-023-10587-9)
- [11] Huang WR, Ou XY, Fang XZ, Tang XX, Chen L, Ling J, et al. Comparing robotic, laparoscopic, and laparotomy in endometrial cancer: A network meta-analysis. *Int J Surg.* 2025;111(2):2208–15. DOI: [10.1097/JS9.0000000000002175](https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002175)
- [12] Alboni C, Mattos LC, La Marca A, Raimondo D, Casadio P, Seracchioli R, et al. Robotic surgery and deep infiltrating endometriosis treatment: The state of art. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2023;50(1):13. DOI: [10.31083/j.ceog5001013](https://doi.org/10.31083/j.ceog5001013)

- [13] Hiltunen J, Eloranta ML, Lindgren A, Keski-Nisula L, Anttila M, Sallinen H. Robotic-assisted laparoscopy is a feasible method for resection of deep infiltrating endometriosis, especially in the rectosigmoid area. *J Int Med Res.* 2021;49(8). DOI: [10.1177/03000605211032788](https://doi.org/10.1177/03000605211032788)
- [14] Song Z, Li S, Luo M, Li H, Zhong H, Wei S. Assessing the role of robotic surgery versus laparoscopic surgery in patients with a diagnosis of endometriosis: A meta-analysis. *Medicine.* 2023;102(50):e33104. DOI: [10.1097/md.00000000000033104](https://doi.org/10.1097/md.00000000000033104)
- [15] Renso M, Bendifallah S, Estrade JP, Merlot B, Roman H, Vidal F, et al. Robot-assisted versus standard laparoscopic approach of total hysterectomy for deep infiltrating endometriosis and adenomyosis (ENDORAS trial): Study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2025;15(11):e108125. DOI: [10.1136/bmjopen-2025-108125](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-108125)
- [16] Di Michele S, Bramante S, Rosati M. A systematic review of ureteral reimplantation techniques in endometriosis: Laparoscopic versus robotic-assisted approach. *J Clin Med.* 2024;13(19):5677. DOI: [10.3390/jcm13195677](https://doi.org/10.3390/jcm13195677)
- [17] Kanno K, Yanai S, Masuda S, Ochi Y, Sawada M, Sakate S, et al. Comparison of surgical outcomes between robot-assisted and conventional laparoscopic nerve-sparing modified radical hysterectomy for deep endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;310:1677–85. DOI: [10.1007/s00404-024-07674-0](https://doi.org/10.1007/s00404-024-07674-0)
- [18] Kivekäs E, Staff S, Huhtala HSA, Mäenpää JU, Nieminen K, Tomás EI, et al. Robotic-assisted versus conventional laparoscopic surgery for endometrial cancer: Long-term results of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2025;232(3):304.e1–8. DOI: [10.1016/j.ajog.2024.08.028](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.08.028)
- [19] Restaino S, Mereu L, Finelli A, Spina MR, Marini G, Catena U, et al. Robotic surgery vs laparoscopic surgery in patients with diagnosis of endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg.* 2020;14:687–94. DOI: [10.1007/s11701-020-01061-y](https://doi.org/10.1007/s11701-020-01061-y)
- [20] Terho AM, Mäkelä Kaikkonen J, Ohtonen P, Uimari O, Puhto T, Rautio T, et al. Robotic versus laparoscopic surgery for severe deep endometriosis: Protocol for a randomised controlled trial (ROBEndo trial). *BMJ Open.* 2022;12(7):e063572. DOI: [10.1136/bmjopen-2022-063572](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-063572)

Andrii Hryhorenko

Doctor of Medical Sciences, Professor
National Pirogov Memorial Medical University
21018, 56 Pyrohov Str., Vinnytsya, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-8843-9995>

Comparative effectiveness of robot-assisted and laparoscopic procedures in deep infiltrating endometriosis

Abstract

Relevance. The importance of the study is determined by the high prevalence of endometriosis among women of reproductive age and by the substantial negative effect of deep infiltrating endometriosis on the functional state of the pelvic organs, the quality of life of patients, and treatment outcomes. Despite the active development of minimally invasive gynaecological surgery, the choice of the optimal surgical approach for complex infiltrative forms of the disease remains debatable. An analysis of current scientific data on the effectiveness of robot-assisted and laparoscopic procedures is therefore especially relevant.

Aim. To summarise current scientific data on the use of robot-assisted and laparoscopic surgical procedures in deep infiltrating endometriosis and to analyse their clinical outcomes and features of use in minimally invasive gynaecological surgery.

Materials and methods. The study used methods of analysis, systematisation, and generalisation of current scientific sources devoted to the problem of surgical treatment of deep infiltrating endometriosis. The results of clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses concerning the effectiveness and safety of robot-assisted and laparoscopic procedures were analysed. Approaches to analytical generalisation of perioperative indicators and clinical treatment outcomes were applied.

Results. Current approaches to the surgical treatment of deep infiltrating endometriosis were examined, and the role of laparoscopic and robot-assisted technologies in minimally invasive gynaecological surgery was determined. A generalisation of scientific data indicated that laparoscopic procedures remain the main method of surgical treatment for this pathology, whereas robot-assisted technologies broaden the possibilities for performing complex operations in cases of deep tissue infiltration and involvement of adjacent pelvic organs. It was established that, according to perioperative indicators such as intraoperative blood loss, complication rate, and length of hospitalisation, the results of both approaches were similar in most studies. Robotic systems may provide improved visualisation of the surgical field and greater precision of manipulation during treatment of complex anatomical localisations of the pathological process.

Conclusions. The analysis of the contemporary scientific sources indicated that the effectiveness of treatment for deep infiltrating endometriosis depends largely on the correct choice of surgical tactics and on individualisation of the surgical approach. Laparoscopic surgery remains the basic method of surgical treatment, whereas robot-assisted technologies should be used in complex clinical cases requiring high precision of surgical manipulation. The results obtained confirm the need for further accumulation of evidence on the long-term outcomes of different minimally invasive surgical technologies in deep infiltrating endometriosis.

Keywords: minimally invasive gynaecological surgery; pelvic pain syndrome; surgical tissue dissection; perioperative indicators; postoperative recovery.

**Микола Коваленко***

Аспірант

Товариство з обмеженою відповідальністю «Лелека»

04057, вул. Квітки Цісик, 56, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0009-0002-1191-6834>**Ольга Грищенко**

Доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

61022, майдан Свободи, 6, м. Харків, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-2410-861X>**Особливості перебігу вагітності і пологів та стан новонароджених у жінок після екстракорпорального запліднення**

Актуальність. Проблема неплідності залишається актуальною в репродуктивній медицині, а вагітність після ЕКЗ потребує особливого медичного супроводу через відмінність її перебігу від фізіологічної.

Ціль. Визначити особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у жінок, вагітність яких настала в результаті застосування екстракорпорального запліднення.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз 318 історій вагітності і пологів, а також медичних карт новонароджених у жінок, вагітність яких настала в результаті застосування ЕКЗ (Група І) і 137 історій вагітності і пологів жінок, вагітність яких виникла самостійно (Група ІІ), які знаходились на лікуванні та розродженні в акушерському відділенні багатoproфільного медичного центру «Лелека» (м. Київ) в період з 2020 по 2024 роки.

Результати. Для жінок Групи І виявилась характерною більша кількість випадків помірної прееклампсії – 94 (29,6 %), Група ІІ – 21 (15,3 %, $p < 0,05$), плацентарної дисфункції – 198 (62,3 %), Група ІІ – 43 (31,4 %, $p < 0,05$), що супроводжувалась затримкою росту плоду – 99 (31,1 %), Група ІІ – 19 (13,9 %) аномальної кількості амніотичної рідини – 141 (44,3 %), Група ІІ – 14 (10,2 %, $p < 0,05$), а також вагінітами – 177 (55,7 %), Група ІІ – 29 (21,1 %, $p < 0,05$). Кількість випадків тяжкої прееклампсії, Група І – 19 (5,9 %), Група ІІ – 2 (2,1 %) при $p > 0,05$ не мала достовірних відмінностей. Для термінів розродження жінок Групи І було характерним зменшення кількості термінових пологів – 186 (58,5 %), Група ІІ – 107 (78,1 %, $p < 0,05$), на фоні збільшення кількості передчасних – 87 (27,4 %), Група ІІ – 14 (10,2 %, $p < 0,05$) та запізнених – 45 (14,1 %), Група ІІ – 16 (11,7 %, $p > 0,05$) пологів. В структурі передчасних пологів серед жінок групи І відзначено 10 (3,1 %) в 22-27 тижнів + 6 днів при відсутності різниці в кількості передчасних пологів в 28-33 тижнів + 6 днів (Група І – 26 (8,2 %), Група ІІ – 4 (2,9 %) при $p > 0,05$) та в 34-36 тижнів + 6 днів (Група І – 51 (16,0 %), Група ІІ – 10 (7,3 %) при $p > 0,05$). Аналізуючи перебіг пологів серед жінок групи І відзначено більшу кількість випадків аномалій пологової діяльності – 94 (29,6 %), Група ІІ – 19 (13,8 %, $p < 0,05$), переважно, за рахунок слабкості пологової діяльності – 66 (20,7 %), Група ІІ – 7 (5,1 %, $p < 0,05$) з успішною медикаментозною корекцією в 59 (62,7 %) випадках, Група ІІ – 16 (84,2 %, $p < 0,05$).

Висновки. У 2022-2024 роках кількість вагітностей і пологів після ЕКЗ зросла на 56 %, а їх ускладнений перебіг може бути пов'язаний з анамнезом, порушеннями плацентації та особливостями вагітності після ЕКЗ.

Ключові слова: акушерські ускладнення, гестація, гестаційний перебіг, допоміжні репродуктивні технології, стан новонароджених

Приклад цитування:

Kovalenko M, Hryshchenko O. Features of the course of pregnancy and labour and the condition of newborns in women after *in vitro* fertilisation. Med Sci Ukr. 2026;22(2):31–39. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.04>

*Автор-кореспондент (niko_pm@ukr.net)



ВСТУП

Проблема неплідності є однією з найбільш дискусійних тем у сучасному акушерстві, гінекології та репродуктивній медицині. Аналіз сучасних джерел доводить, що кожній шостій подружній парі в Україні не вдається завагітніти упродовж року регулярного статевого життя, при цьому в окремих регіонах України питома вага непліддя сягає 20 % [1-2]. Слід зазначити, що однією з основних причин неплідності в Україні вважається порушення функції репродуктивної системи як у жінок, так і у чоловіків, особливо тоді, коли пізніше виконання репродуктивної функції поєднується з пізнім репродуктивним віком батьків [3-4]. У світовій практиці, зокрема, і в Україні спостерігається тенденція до відтермінування народження першої дитини. Це пов'язується зі зміщенням пріоритетів від батьківства на кар'єрне зростання, що визначає більш старший вік обох батьків на етапі планування народження першої дитини. Також не менш важливими факторами є погіршення загального здоров'я жінок та чоловіків, стресові ситуації, в тому числі й на фоні війни в Україні, що змушує подружні пари відтермінувати реалізацію репродуктивних планів в молодому віці, і в подальшому призводить до репродуктивних невдач та втрат вагітностей [2-4]. Найбільш розповсюдженими причинами неплідності серед українських подружніх пар, як було зазначено О.І. Krotik [3] та А.Г. Salmanov *et al.* [4], є ендометріоз, гострі та хронічні запальні захворювання органів малого таза, особливо спричинені специфічними збудниками і вірусами та пов'язані з ними злукові процеси, аборти в анамнезі, а також зниження оваріального резерву. В сучасних умовах одним з основних шляхів подолання проблеми неплідності є застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), використання яких прогресивно збільшується за останні десятиліття, як підкреслювали А.Г. Salmanov *et al.* [4] та С.А. Carson & А.Н. Kallen [5]. За даними V.L. Baker *et al.* [6], лише на початок 2017 року кількість виконаних ДРТ в усьому світі становила близько трьох мільйонів циклів, а на кінець 2018 року – вже сягала трьох з половиною мільйонів, що вказує на значну розповсюдженість і поширеність проблеми неплідності. А.Г. Salmanov *et al.* [2, 4] зазначали, що в Україні станом на 2021 рік з 21 тисячі вагітностей майже 1,5 тисячі вагітностей (близько 6,7 %) виникли внаслідок застосування ДРТ. За даними авторів, близько 1,6 % новонароджених в Україні станом на 2018 рік народились завдяки використанню ДРТ. Однак ефективність репродуктивних циклів в Україні майже на 20 % нижче рівня багатьох країн центральної Європи.

Процедури ДРТ зазнавали змін і якісно змінювалися, а саме, пройшли значний шлях від отримання яйцеклітин під час лапароскопічного втручання до застосування трансвагітального доступу, від отримання яйцеклітин в природних циклах, до

запровадження протоколів стимуляції овуляції, що дозволило значно підвищити їх ефективність [7-8]. У сучасній репродуктивній медицині значно розширено спектр можливостей для майбутніх батьків з проблемою неплідності. Як підкреслювали С.М. Cox *et al.* [9] та V.N. Varlas *et al.* [10], Це стало можливим завдяки успішному використанню донорських репродуктивних клітин, сурогатного материнства, екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), лапароскопічно-/сонографічно-контрольовані методики перенесення чоловічих та жіночих гамет, а також зигот безпосередньо в маткові труби, тестикулярної екстракції сперматозоїдів та методика інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів. Разом із тим, слід підкреслити, що вагітність, яка виникла в результаті застосування ДРТ перебігає в специфічних умовах, які значно відрізняються від фізіологічних, що вимагає від лікарів особливої уваги та турботи про стан вагітної, а також про анте- та інтранатальний стан плода. Дослідники вважають, що вагітні жінки, яким з метою настання вагітності застосовували ЕКЗ мають бути віднесені до групи підвищеного ризику, що обумовлюється, в першу чергу, самим фактом ДРТ, а також у зв'язку з обтяженістю соматичного і гінекологічного анамнезів, більш старшого віку та тривалого періоду неплідності [9, 11]. Наявні наукові результати щодо особливостей перебігу вагітності, пологів, а також стану плодів і новонароджених мають досить суперечливий характер. Попри наявність достатньо значної кількості наукових публікацій, в яких порівнюється перебіг гестації та пологів жінок зі спонтанним настанням вагітності та в результаті застосування ЕКЗ, існують лише низка досліджень, зокрема [6, 12], в яких здійснено порівняння особливостей перебігу вагітності і пологів, а також стану плодів і новонароджених в залежності від застосованої методики ЕКЗ. Мета – проаналізувати характер перебігу вагітності й пологів, а також оцінити стан новонароджених у пацієнток, вагітність яких настала після застосування екстракорпорального запліднення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективне когортне дослідження 318 історій вагітності і пологів, а також медичних карт новонароджених жінок вагітність яких настала в результаті застосування ЕКЗ (Група І) і 137 історій вагітності і пологів жінок, вагітність яких виникла самостійно (Група ІІ), які знаходились на лікуванні та розродженні в акушерському відділенні багатопрофільного медичного центру «Лелека» (м. Київ) в період з 2020 по 2024 роки. Збір даних здійснювався шляхом суцільного ретроспективного аналізу медичної документації: історії вагітності та пологів (форма 111/о) та медичних карт новонароджених (форма 097/о). Валідацію даних

виконували шляхом подвійної незалежної перевірки внесених показників. Група I формувалась шляхом суцільної вибірки всіх випадків пологів жінок після ЕКЗ за період 2020-2024 роки. Група II формувалась методом систематичної випадкової вибірки серед жінок, вагітність яких виникла самостійно, які народжували в період 2020-2024 роки в багатопрофільному медичному центрі «Лелека» (м. Київ). Співвідношення груп становило 2,3:1, що є прийнятним для ретроспективних когортних досліджень. Критерії включення в дослідження для групи I: історії вагітності та пологів жінок, вагітність яких настала внаслідок ЕКЗ, одноплідна вагітність. Для Групи II: одноплідна вагітність. Критерії включення в дослідження для групи II – одноплідна вагітність. Критерії виключення для обох груп: багатоплідна вагітність, вагітність після інших методів ДРТ (внутрішньоматкової інсемінації та інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда як самостійної процедури без ЕКЗ). Визначення та класифікація акушерських ускладнень виконувалась у відповідності до чинних стандартів та настанов Міністерства охорони здоров'я України: клінічної настанови, заснована на доказах «Гіпертензивні розлади у вагітних» №151 від 24.01.2022 року [13], стандарту медичної допомоги «Затримка росту плода» №1718 від 02.10.2023 року [14], уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Кесарів розтин» № 8 від 05.01.2022 року [15], клінічної настанови, заснованої на доказах «Нормальна вагітність» №1437 від 09.08.2022 року [16], стандарту медичної допомоги «Передчасний розрив плодових оболонок» №1533 від 25.08.2023 року [17] та клінічної настанови, заснованої на доказах «Фізіологічні пологи» №170 від 26.01.2022 року [18].

В даному дослідженні використовувались категоріальні змінні – наявність або відсутність акушерських ускладнень, спосіб розродження, оцінка за шкалою Апгар у градаціях, а також кількісні – вік пацієнток, гестаційний термін розродження. Потенційними конфаундерами визначено вік жінок, наявність екстрагенітальної патології, та обтяженість анамнезу. Слід відзначити, що в рамках даного ретроспективного дослідження їх статистичне коригування не проводилось. Також варто зазначити, що характеристики протоколів ЕКЗ (типи циклів, типи ембріонів) не були систематично доступні в медичній документації. Саме дослідження акушерських та перинатальних ускладнень у жінок після застосування ЕКЗ в залежності від типу протоколів і є предметом подальших проспективних досліджень. Аналіз оцінки стану новонароджених ґрунтувався на даних, отриманих з історій новонароджених, який виконувався за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині після народження відпо-

відно до загальноприйнятої методики. Шкала вміщує п'ять клінічних параметрів – частоту серцевих скорочень, характер дихання, м'язовий тонус, рефлекторну збудливість та колір шкірних покривів. Кожний показник оцінювався від 0 до 2 балів, максимальна сума балів становила – 10. Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням критерію χ^2 (з поправкою Єйтса при необхідності). Точний критерій Фішера використовувався лише у випадках, коли очікувана частота хоча б в одній клітинці таблиці спряженості була меншою за 5 (вручення плаценти, передчасні пологи 22-27 тижнів); обчислення – за допомогою програмних засобів Statistica 14.0.1 для Windows і Microsoft Excel 2019 (версія 16.0). Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$. Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації [19] та законодавства України і погоджено Комісією з питань етики та біоетики при Харківському національному університеті імені В.Н. Каразіна (протокол №3/1 від 07.01.2026 року). Висловлені у статті думки є авторськими, а не офіційними позиціями установи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В період з 2020 по 2024 роки в багатопрофільному медичному центрі «Лелека» відбулось 7492 пологів, з яких 728, що становить 9,7 % є пологами у жінок, вагітність яких виникла в результаті застосування ДРТ. В структурі жінок, які завагітніли після застосування ДРТ, вагітність 318 пацієнток, що складає 43,7 % настала в результаті застосування ЕКЗ. Середній вік жінок групи I знаходився в межах $34,1 \pm 3,4$ роки, що на 22,3 % більше за середній вік жінок групи II ($26,3 \pm 3,7$ років, $p < 0,05$). В структурі вікового розподілу в групі I переважали жінки віком 30-35 років – 148 (46,6 %), Група II – 30 (21,9 %, $p < 0,05$), а серед жінок групи II – пацієнтки у віці 25-30 – 63 (45,9 %), Група I – 43 (13,5 %, $p < 0,05$). Старший вік батьків, відповідно до сучасних літературних джерел, необхідно розглядати як один з основних чинників невдалих спроб ЕКЗ, а також як один з провідних факторів реалізації акушерських і перинатальних ускладнень [20]. В структурах інфекційного та соматичного анамнезів у жінок групи I переважали герпесвірусна інфекція – 110 (34,6 %), Група II – 22 (16,1 %), $p < 0,05$, вітряна віспа – 164 (51,6 %), Група II – 52 (37,9 %, $p < 0,05$), ГРВІ – 100 (31,4 %), Група II – 15 (10,9 %, $p < 0,05$), захворювання серцево-судинної системи – 89 (40,6 %), Група II – 14 (22,2 %), $p < 0,05$ та патологія ендокринної системи – 61 (27,8 %), Група II – 9 (12,7 %, $p < 0,05$), що співпадає з результатами сучасних дослідників, які наголошують на необхідності віднесення жінок, вагітність яких виникла в результаті застосування ЕКЗ до групи високого ризику розвитку акушерської патології на підставі

наявності патології серцево-судинної системи [21-22]. У достовірній більшості жінок групи I в структурі гінекологічного анамнезу встановлювались запальні захворювання органів малого тазу – 199 (67,0 %), Група II – 34 (38,2 %, $p < 0,05$), а також стани, пов'язані з ендометріозом – 207 (69,7 %), Група II – 14 (15,7 %), $p < 0,05$. У майже половини жінок визначалась патологія ендометрію у вигляді поліпів та гіперплазій – 148 (49,8 %), Група II – 22 (24,7 %, $p < 0,05$), що ставало причиною достовірно більшої кількості оперативних втручань на органах малого тазу – 181 (60,9 %), Група II – 19 (21,3 %, $p < 0,05$). В той же час, не відзначено достовірної різниці в кількості випадків фонових захворювань шийки матки (Група I – 174 (58,6 %), Група II – 41 (46,1 %), $p > 0,05$) та зареєстрованих випадків інфекцій, що передаються статевим шляхом (Група I – 39 (13,1 %), Група II – 6 (6,7 %), $p > 0,05$) на тлі більшої кількості випадків передракових захворювань шийки матки серед вагітних групи I – 68 (22,9 %), Група II – 8 (8,9 %), $p < 0,05$. Хронічні запальні стани органів малого тазу, які спричинені

ендометріозом та інфекційними процесами є провідними факторами, що обумовлюють виникнення спайкового процесу органів малого тазу і вкрай негативно впливають на якість яєчників, ооцитів та на імплантацію ембріона. Дані особливості мають негативний вплив на процеси імплантації ембріонів збільшуючи вірогідність ранніх репродуктивних втрат [3, 23]. У достовірній більшості жінок групи I неплідність мала вторинний тип – 194 (61,1 %), а одними з провідних причин неплідності виявились трубно-перитонеальний – 251 (78,9 %) та інфекційний – 214 (67,3 %) фактори, що безпосередньо пов'язуються зі структурою гінекологічної захворюваності та розповсюдженістю запальних та ендометріоз-асоційованих факторів неплідності. Кількість жінок з тривалістю неплідності в 3-6 років складає 109, що становить 34,3 % та більше 6 років відповідно 130 (40,6 %) не мала достовірної відмінності, $p > 0,05$, проте у достовірній більшості з них для настання вагітності необхідно було виконувати 2 спроби ЕКЗ – 163 (51,3 %), що представлено на Рисунок 1.

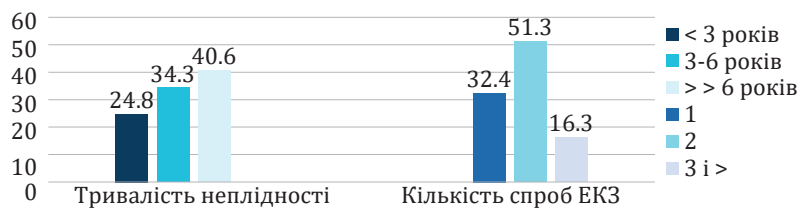


Рисунок 1. Тривалість неплідності та кількість спроб ЕКЗ у обстежених жінок групи I (%)

Джерело: розроблено авторами

Відповідно до даних G. Mbugu *et al.* [24], тривалість періоду неплідності є прогностичною ознакою негативних спроб та наслідків ЕКЗ не залежно від віку вагітної та обраного протоколу, а також відображає тяжкість фактору, який був безпосередньою причиною неплідності. При оцінці перебігу теперішньої вагітності встановлено, що для жінок групи I виявилась характерною більша кількість

випадків помірної преєклампсії – 94 (29,6 %), Група II – 21 (15,3 %), $p < 0,05$, плацентарної дисфункції – 198 (62,3 %), Група II – 43 (31,4 %), $p < 0,05$, що супроводжувалась затримкою росту плоду – 99 (31,1 %), Група II – 19 (13,9 %) аномальною кількістю амніотичної рідини – 141 (44,3 %), Група II – 14 (10,2 %), $p < 0,05$, а також вагінітів – 177 (55,7 %), Група II – 29 (21,1 %), $p < 0,05$ (Таблиця 1).

Таблиця 1. Відомості про перебіг даної вагітності у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Група I (n=318)	Група II (n=137)
Гестаційна гіпертензія	67 (21.1)	17 (12.4)
Преєклампсія:		
○ помірна	94 (29.6)*	21 (15.3)
○ тяжка	19 (5.9)	3 (2.1)
Порушення плацентації:		
○ передлежання плаценти	39 (12.3)	14 (10.2)
○ низька плацентація	69 (21.7)	33 (24.1)
○ вращення плаценти	10 (3.1)	0 (0.0)
Кровотечі під час вагітності	89 (27.9)*	21 (15.3)
Плацентарна дисфункція	198 (62.3)*	43 (31.4)
ЗРП	99 (31.1)*	19 (13.9)

Таблиця 1. Продовження

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Група I (n = 318)	Група II (n = 137)
Аномальна кількість амніотичної рідини:		
○ олігогідрамніон	141 (44.3)*	14 (10.2)
○ полігідрамніон	24 (7.5)	13 (9.4)
Загрозливий самовільний викидень	241 (75.7)*	69 (50.4)
Хибні перейми до 37 тижнів	216 (67.9)	51 (37.2)
ПРПО:		
○ ПДРПО	67 (21.1)	7 (5.1)
○ ДРПО	27 (8.5)	31 (22.6)
ІЦН	49 (15.4)	16 (11.7)
Метаболічні ускладнення	59 (18.6)	11 (8.0)
Анемія вагітних	131 (41.2)	49 (35.8)
Вагініти	177 (55.7)*	29 (21.1)

Примітки: * – статистично достовірні відмінності; ПРОПО – передчасний розрив оболонок при доношеній вагітності; ПДРПО – передчасний допологовий розрив плодових оболонок; ДРПО – допологовий розрив плодових оболонок

Джерело: складено та розраховано автором

Кількість випадків тяжкої прееклампсії (Група I – 19 (5,9 %), Група II – 2 (2,1 %), $p > 0,05$) не мала достовірних відмінностей, проте для жінок групи I виявилась характерною саме рання маніфестація даного ускладнення, що ставало підставою для передчасного, а тому числі й оперативного розродження і співпадало з висновками сучасних дослідників, які відзначали наявність взаємозв'язку між вагітностями, що настали внаслідок застосування ЕКЗ та ранніми і тяжкими варіантами перебігу прееклампсії, порівняно зі спонтанними вагітностями [25]. Викликає зацікавленість відсутність достовірної різниці в кількості випадків передчасного розриву плодових оболонок серед вагітних досліджуваних груп (групи I – 94 (29,6 %), Група II – 38 (27,7 %), $p > 0,05$). Проте, необхідно відзначити, що для жінок групи I в більшій кількості випадків був характерний ПДРПО, тоді як для жінок групи II – терміновий ДРПО. Плаценти-асоційовані ускладнення вагітності у вагітних після ЕКЗ можуть бути наслідком порушення інвазії екстравілозного трофобласту, неповноцінності ремоделювання спіральних артерій, зміни рецептивності ендометрію і обумовлюють ранні порушення процесів плацентації з атиповою її локалізацією з трофобластичною дисфункцією судин [25-27]. Для

термінів розродження жінок групи I було характерним зменшення кількості термінових пологів – 186 (58,5 %), Група II – 107 (78,1 %), $p < 0,05$, на фоні збільшення кількості передчасних – 87 (27,4 %), Група II – 14 (10,2 %), $p < 0,05$ та запізнілих – 45 (14,1 %), Група II – 16 (11,7 %), $p > 0,05$ пологів. В структурі передчасних пологів серед жінок групи I відзначено 10 (3,1 %) в 22-27 тижнів + 6 днів при відсутності різниці в кількості передчасних пологів в 28-33 тижнів + 6 днів (Група I – 26 (8,2 %), Група II – 4 (2,9 %), $p > 0,05$) та в 34-36 тижнів + 6 днів (Група I – 51 (16,0 %), Група II – 10 (7,3 %), $p > 0,05$). Початок пологів характеризувався зменшенням кількості випадків самостійного початку пологової діяльності у жінок групи I – 188 (59,1 %), Група II – 99 (72,3 %), $p > 0,05$, здебільшого у зв'язку з випадками їх індукції – 67 (21,1 %), Група II – 9 (6,6 %), $p < 0,05$ та планових кесаревих розтинів (КР) – 63 (19,8 %), Група II – 29 (21,2 %), $p > 0,05$. Аналізуючи перебіг пологів серед жінок групи I відзначено більшу кількість випадків аномалій пологової діяльності – 94 (29,6 %), Група II – 19 (13,8 %), $p < 0,05$, переважно, за рахунок слабкості пологової діяльності – 66 (20,7 %), Група II – 7 (5,1 %), $p < 0,05$ з успішною медикаментозною корекцією в 59 (62,7 %) випадках, Група II – 16 (84,2 %), $p < 0,05$ (Таблиця 2).

Таблиця 2. Аналіз перебігу пологів у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Група I (n = 318)	Група II (n = 137)
Аномалій пологової діяльності:		
○ первинна	66 (20.7)	7 (5.1)
○ вторинна	28 (8.8)	12 (8.7)
Дистрес плода:		
○ в першому періоді	19 (5.9)	6 (4.3)
○ в другому періоді	10 (3.1)	4 (1.2)
Передчасне відшарування плаценти:		
○ в першому періоді	22 (6.9)	4 (2.9)
○ в другому періоді	6 (1.9)	0 (0.0)

Таблиця 2. Продовження

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)	
	Група I (n = 318)	Група II (n = 137)
Клінічно вузький таз	18 (5.7)	7 (5.1)
Затримка плаценти	19 (5.9)	7 (5.1)
Дефект посліду	33 (10.4)	9 (6.5)
Травми пологових шляхів	37 (11.6)	16 (11.7)
Епізіо/-перинеотомія	66 (20.7)	21 (15.3)
Кровотеча в післяпологовому періоді	64 (20.1)	10 (7.2)

Примітки: * – статистично достовірні відмінності

Джерело: складено та розраховано автором

Кількість випадків оперативного розродження шляхом КР виявилась майже вдвічі більшою серед вагітних групи I – 129 (40,5 %), в групі II – 39 (28,4 %), $p < 0,05$. Отримані результати збігаються з результатами дослідження N.A. Lodge-Tulloch *et al.* [28], в якому на підставі систематичного огляду та метааналізу 34 когортних досліджень наведено дані про те, що вагітність після ЕКЗ або ІКСІ асоціюється з практично двократним збільшенням вірогідності кесаревого розтину, порівняно з вагітністю, що настала спонтанно. Дані обставини стосуються як планового, так і невідкладного кесаревого розтину. Встановлені патологічні стани в пологах можуть бути наслідком порушення скоротливої діяльності матки на тлі клінічної та субклінічної плацентарної дисфункції, яка здебільшого є характерною для вагітностей, що виникли внаслідок ЕКЗ. Отримані дані збігаються з результатами когортного популяційного дослідження F. Kong *et al.* [29], яке засвідчило наявність порушення розвитку та функції плаценти у жінок, вагітність яких настала в наслідок ЕКЗ і супроводжується більшою частотою передчасного відшарування плаценти, прееклампсії, дистресу плодів, затримки росту плодів. Для вагітностей, що настали в штучному циклі з імплантацією замороженого ембріону є характерним відсутність жовтого тіла, що обумовлює зміни естроген-гестагенного співвідношення і супроводжується порушенням процесів дозрівання шийки матки. В той же час, плацентарна дисфункція обумовлює несвоєчасність активації простагландинівих і окситоцинових рецепторів у міометрії, що виступає однією з основних причин маніфестації слабкості пологової діяльності. Отримані дані частково збігаються з результатами F. Waschkies *et al.* [30], отриманими в результаті аналізу вагітностей після кріоперенесення ембріонів у штучному циклі без жовтого тіла. В публікації стверджується, що відсутність жовтого тіла може розглядатись як незалежний предиктор несприятливих материнських та неонатальних наслідків, в тому числі – збільшеного ризику гіпертензивних розладів під час вагітності.

У жінок групи I живими народилось 311 (97,5 %) новонароджених, а показник перинатальної смертності становив 22,0%. Випадки мертвонародження обумовлювались антенатальною асфіксією

плодів, причиною яких стали гнійно-деструктивні зміни в плаценті, інтранатальна загибель глибоко недоношених плодів, а також гострий дистрес плодів, спричинений передчасним відшарування нормально розташованої плаценти. Аналізуючи оцінку новонароджених за шкалою Апгар, на першій та п'ятій хвилині встановлено достовірно меншу кількість дітей, оцінених у 9 балів серед жінок групи I – 79 (22,6 %), в групі II – 57 (41,6 %), $p < 0,05$, на фоні збільшення кількості новонароджених, оцінених у 7 – 67 (21,6 %), в групі II – 11 (8,0 %), $p < 0,05$, та у 6 балів і менше – 59 (19,0 %), в групі II – 8 (5,9 %), $p < 0,05$. На п'ятій хвилині після народження відзначено недостовірну тенденцію до зменшення кількості новонароджених, оцінених за шкалою Апгар у 6 балів та менше серед жінок групи I (перша хвилина – 59 (19,0 %, п'ята хвилина – 27 (8,7 %), $p > 0,05$). Втім, їх кількість недостовірно перевищувала аналогічний показник жінок групи II – 3 (2,2 %), $p > 0,05$. Кількість новонароджених, оцінених у 10 балів (Група I – 37 (11,9 %), в групі II – 49 (35,8 %), $p < 0,05$) та у 9 балів (Група I – 89 (28,7 %), в групі II – 65 (47,4 %), $p < 0,05$) виявилась достовірно більшою серед жінок групи II на тлі недостовірної тенденції до зменшення кількості новонароджених, що оцінені у 8 та 7 балів.

ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного ретроспективного дослідження історій вагітності і пологів та медичних карт новонароджених засвідчують збільшення випадків вагітностей і пологів у жінок після застосування ЕКЗ з 85 у 2022 році до 133 у 2024 році.

2. Обтяження перебігу вагітності (більша кількість випадків помірної прееклампсії – 94 (29,6 %), Група II – 21 (15,3 %), $p < 0,05$), плацентарної дисфункції – 198 (62,3 %), Група II – 43 (31,4 %), $p < 0,05$), що супроводжувалась затримкою росту плоду – 99 (31,1 %), Група II – 19 (13,9 %) аномальною кількістю амніотичної рідини – 141 (44,3 %), Група II – 14 (10,2 %), $p < 0,05$), а також вагінітів – 177 (55,7 %), Група II – 29 (21,1 %), $p < 0,05$).

3. Обтяження перебігу пологів (більша кількість випадків аномалій пологової діяльності – 94 (29,6 %), Група II – 19 (13,8 %), $p < 0,05$) за рахунок слабкості пологової діяльності – 66 (20,7 %),

Група II – 7 (5,1 %), $p < 0,05$) з успішною медикаментозною корекцією в 59 (62,7 %) випадках (Група II – 16 (84,2 %), $p < 0,05$) та випадків кесаревого розтину серед вагітних групи I – 129 (40,5 %), в групі II – 39 (28,4 %), $p < 0,05$).

4. Більш важкий стан новонароджених (достовірно менша кількість дітей, оцінених у 9 балів серед жінок групи I – 79 (22,6 %), в групі II – 57 (41,6 %), $p < 0,05$) на фоні збільшення кількості новонароджених, оцінених у 7 – 67 (21,6 %), в групі II – 11 (8,0 %), $p < 0,05$) та у 6 балів і менше – 59 (19,0 %), в групі II – 8 (5,9 %), $p < 0,05$) у жінок, вагітність яких виникла внаслідок застосування екстракорпорального запліднення в певній мірі обумовлюються обтяженим інфекційним, соматичним та гінекологічним анамнезом та є наслідками порушення інвазії трофобласту, неповноцінності ремоделювання спіральних артерій, змінами рецептивності ендометрію, що мають вкрай негативний вплив на процеси плацентації, і, відповідно до результатів дослідження, може обумовлюватись фактом настання вагітності в наслідок ЕКЗ.

Обмеження дослідження. Інтерпретацію отриманих результатів дослідження слід проводити з урахуванням обмежень дослідження, а саме: його ретроспективного одноцентрового характеру, нерівнозначної чисельності груп порівняння та відсутність стратифікації за типом протоколу ЕКЗ, що

може обумовлювати певну обмеженість під час узагальнення результатів.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи відсутність відомостей про типи застосованих протоколів, а також типи ембріонів, які використовувалися під час екстракорпорального запліднення, визначено доцільним продовжити дослідження в напрямку вивчення особливостей клінічних, лабораторних, імунологічних, гормональних, ультразвукових та доплерометричних показників, що дозволить встановити особливості перебігу вагітності, пологів, стану плодів і новонароджених у жінок в залежності від застосованої методики екстракорпорального запліднення та типу ембріонів з метою оптимізації діагностичних заходів, прогнозування ускладнень, а також покращення ante- та інтранатального супроводу жінок, вагітність яких настала після застосування екстракорпорального запліднення.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Немає.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Bondarenko NP, Nikitin OD, Osadchuk SV, Yasynetskyi MO, Hrytsai VS, Samchuk PO. Clinical and statistical characteristics of patients with infertility against the background of chronic inflammatory diseases of the genital organs. *Women Reprod Health*. 2024;(5):32–44. DOI: [10.30841/2708-8731.5.2024.310393](https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2024.310393)
- [2] Salmanov AG, Yuzko OM, Tofan BYu, Artyomenko VV, Korniyenko SM, Rud VO, et al. Factors associated with female infertility in Ukraine: Results a multicenter study. *Wiad Lek*. 2024;77(4):790–9. DOI: [10.36740/WLek202404127](https://doi.org/10.36740/WLek202404127)
- [3] Krotik OI. Features of the functional state of the fetoplacental complex in pregnant women with a history of urogenital infections. *Women Reprod Health*. 2021;(5):43–7. DOI: [10.30841/2708-8731.5.2021.240025](https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2021.240025)
- [4] Salmanov AG, Korniyenko SM, Pavlyk UV, Paliga I, Padchenko AS, Berestovoy OA, et al. Pregnancy and birth outcomes in female with and without assisted reproductive technology in Ukraine. *Wiad Lek*. 2023;76(4):695–702. DOI: [10.36740/WLek202304101](https://doi.org/10.36740/WLek202304101)
- [5] Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: A review. *JAMA*. 2021;326(1):65–76. DOI: [10.1001/jama.2021.4788](https://doi.org/10.1001/jama.2021.4788)
- [6] Baker VL, Dyer S, Chambers GM, Keller E, Banker M, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART): World report for cycles conducted in 2017–2018. *Hum Reprod*. 2025;40(6):1110–26. DOI: [10.1093/humrep/deaf049](https://doi.org/10.1093/humrep/deaf049)
- [7] Hussain A, Abbas M, Zain-ul-Abideen, Mustafa G, Lateef M, Mansoor A, et al. Innovations and challenges in modern infertility treatment: Bridging technology and psychosocial care. *Middle East Fertil Soc J*. 2025;30:44. DOI: [10.1186/s43043-025-00257-2](https://doi.org/10.1186/s43043-025-00257-2)
- [8] Ingold C, Navarro PA, de Oliveira R, Barbosa CP, Sadalla JC, Bedoschi G. Feasibility and safety of combined laparoscopic and transvaginal oocyte retrieval in a woman with vaginal recurrence of cervical adenocarcinoma: A case report. *Front Reprod Health*. 2024;5:1295939. DOI: [10.3389/frph.2023.1295939](https://doi.org/10.3389/frph.2023.1295939)
- [9] Cox CM, Thoma ME, Tchangalova N, Mburu G, Bornstein MJ, Johnson CL, et al. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(4):hoac051. DOI: [10.1093/hropen/hoac051](https://doi.org/10.1093/hropen/hoac051)
- [10] Varlas VN, Bohilțea R, Gheorghe G, Bostan G, Angelescu GA, Penes ON, et al. State of the art in hepatic dysfunction in pregnancy. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(11):1481. DOI: [10.3390/healthcare9111481](https://doi.org/10.3390/healthcare9111481)

- [11] Siargkas A, Tsakiridis I, Giouleka S, Chaveeva P, Gil MM, Plasencia W, et al. The association of assisted reproductive technology with placental and umbilical abnormalities. *J Pers Med*. 2025;15(5):176. DOI: [10.3390/jpm15050176](https://doi.org/10.3390/jpm15050176)
- [12] Chang CT, Weng SF, Chuang HY, Hsu CY, Tsai EM. Impact of embryo transfer strategies on children health outcomes: A retrospective national cohort study in Taiwan. *Front Endocrinol*. 2025;16:1630293. DOI: [10.3389/fendo.2025.1630293](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1630293)
- [13] Ministry of Health of Ukraine, State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Hypertensive disorders in pregnant women: Evidence-based clinical guideline [Internet]. 2021 [cited 2025 November 8]. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_151_kn_giprozlvagitn.pdf
- [14] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1718. Standard of Medical Care “Fetal Growth Restriction” [Internet]. 2023 October 2 [cited 2025 November 8]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-02102023--1718-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-zatrimka-rostu-ploda>
- [15] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 8. Unified Clinical Protocol of Primary, Secondary (Specialized) and Tertiary (Highly Specialized) Medical Care “Caesarean Section” [Internet]. 2022 January 5 [cited 2025 November 8]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-05012022--8-pro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-vtorinnoi-specializovanoi-ta-tretinnoi-visokospecializovanoi-medichnoi-dopomogi-kesariv-roztin>
- [16] Ministry of Health of Ukraine, State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Association of Obstetricians and Gynaecologists of Ukraine. Normal pregnancy: Evidence-based clinical guideline [Internet]. 2022 [cited 2025 November 8]. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1437_kn-normalna-vagitnist.pdf
- [17] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1533. On Approval of the Standard of Medical Care “Preterm Prelabour Rupture of Membranes” [Internet]. 2023 August 25 [cited 2025 November 8]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-25082023--1533-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-peredchasnij-rozriv-plidnih-obolonok>
- [18] Ministry of Health of Ukraine, State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Association of Obstetricians and Gynaecologists of Ukraine. Physiological childbirth: Evidence-based clinical guideline [Internet]. 2021 [cited 2025 November 8]. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_170_kn_fizpologiy.pdf
- [19] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4. DOI: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
- [20] Harvey AJ, Willson BE, Surrey ES, Gardner DK. Ovarian stimulation protocols: impact on oocyte and endometrial quality and function. *Fertil Steril*. 2025;123(3):393–407. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2024.08.340](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.08.340)
- [21] Liu Z, Yu Y, Zhang X, Wang C, Pei J, Gu W. Transcriptomic profiling in hypoxia-induced trophoblast cells for preeclampsia. *Placenta*. 2023;136:8–17. DOI: [10.1016/j.placenta.2023.03.005](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.03.005)
- [22] Rezaei M, Moghoofei M. The role of viral infection in implantation failure: Direct and indirect effects. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024;22:142. DOI: [10.1186/s12958-024-01303-w](https://doi.org/10.1186/s12958-024-01303-w)
- [23] Yuzko OM, Tofan BY. Prediction of pregnancy onset in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Clin Exp Pathol*. 2022;21(2):65–9. DOI: [10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.11](https://doi.org/10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.11)
- [24] Mburu G, Kiarie J, Allotey P. WHO guideline on infertility: An opportunity to reduce global health inequalities. *Lancet Glob Health*. 2026;14(1):e12–3. DOI: [10.1016/S2214-109X\(25\)00227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(25)00227-X)
- [25] Ginström Ernstad E, Wennerholm UB, Khatibi A, Petzold M, Bergh C. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: increased risks in programmed cycles. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(2): 126.e1–18. DOI: [10.1016/j.ajog.2019.03.010](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.010)
- [26] Manna C, Lacconi V, Rizzo G, De Lorenzo A, Massimiani M. Placental dysfunction in assisted reproductive pregnancies: Perinatal, neonatal and adult life outcomes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):659. DOI: [10.3390/ijms23020659](https://doi.org/10.3390/ijms23020659)
- [27] Conrad KP, von Versen-Höynck F, Baker VL. Risk of preeclampsia in artificial frozen embryo transfer as a result of insufficient corpus luteum hormone levels: a response. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(4):676–7. DOI: [10.1016/j.ajog.2022.06.011](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.011)
- [28] Lodge-Tulloch NA, Elias FTS, Pudwell J, Gaudet L, Walker M, Smith GN, et al. Caesarean section in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: A systematic review and meta-analysis. *BMC Preg Childbirth*. 2021;21:244. DOI: [10.1186/s12884-021-03711-x](https://doi.org/10.1186/s12884-021-03711-x)
- [29] Kong F, Fu Y, Shi H, Li R, Zhao Y, Wang Y, et al. Placental abnormalities and placenta-related complications following in-vitro fertilization: Based on national hospitalized data in China. *Front Endocrinol*. 2022;13:924070. DOI: [10.3389/fendo.2022.924070](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.924070)

- [30] Waschkies F, Kroning L, Schill T, Chandra A, Schippert C, Töpfer D, et al. Pregnancy outcomes after frozen-thawed embryo transfer in the absence of a corpus luteum. *Front Med.* 2021;8:727753. DOI: [10.3389/fmed.2021.727753](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.727753)

Mykola Kovalenko

Postgraduate Student
Limited Liability Company "Leleka"
04057, 56 Kvitky Tsisyk Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0002-1191-6834>

Olha Hryshchenko

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honoured Worker of Science and Technology of Ukraine
V.N. Karazin Kharkiv National University
61022, 6 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-2410-861X>

Features of the course of pregnancy and labour and the condition of newborns in women after *in vitro* fertilisation

Abstract

Background. Infertility remains a significant issue in reproductive medicine, and pregnancy following IVF requires specialised medical supervision due to differences in its course compared with physiological pregnancy.

Aim. To determine the characteristics of pregnancy, labour, and neonatal outcomes in women whose pregnancies resulted from *in vitro* fertilisation.

Materials and methods. A retrospective clinical and statistical analysis was conducted of 318 pregnancy and delivery records, as well as medical records of newborns of women whose pregnancies resulted from IVF (Group I), and 137 pregnancy and delivery records of women who conceived spontaneously (Group II). All patients received treatment and delivery care in the obstetric department of the multidisciplinary medical centre "Leleka" (Kyiv) during the period from 2020 to 2024.

Results. Women in Group I were characterised by a higher incidence of moderate pre-eclampsia – 94 cases (29.6%), compared with 21 cases (15.3%) in Group II ($p < 0.05$), placental dysfunction – 198 cases (62.3%) versus 43 cases (31.4%) in Group II ($p < 0.05$), which was accompanied by foetal growth restriction – 99 cases (31.1%) compared with 19 cases (13.9%), abnormal amniotic fluid volume – 141 cases (44.3%) versus 14 cases (10.2%) in Group II ($p < 0.05$), and vaginitis – 177 cases (55.7%) compared with 29 cases (21.1%) in Group II ($p < 0.05$). The incidence of severe pre-eclampsia, 19 cases (5.9%) in Group I and 2 cases (2.1%) in Group II, showed no statistically significant difference ($p > 0.05$). Regarding the timing of delivery, women in Group I had a lower rate of term births – 186 cases (58.5%) compared with 107 cases (78.1%) in Group II ($p < 0.05$), against a background of an increased number of preterm births – 87 cases (27.4%) versus 14 cases (10.2%) ($p < 0.05$), and post-term births – 45 cases (14.1%) compared with 16 cases (11.7%) in Group II ($p > 0.05$). Within the structure of preterm births among women in Group I, 10 cases (3.1%) occurred at 22-27 weeks + 6 days. There was no significant difference in the number of preterm births at 28-33 weeks + 6 days (Group I – 26 cases (8.2%), Group II – 4 cases (2.9%), $p > 0.05$) or at 34-36 weeks + 6 days (Group I – 51 cases (16.0%), Group II – 10 cases (7.3%), $p > 0.05$). Analysis of labour demonstrated a higher incidence of abnormalities of labour activity among women in Group I – 94 cases (29.6%) compared with 19 cases (13.8%) in Group II ($p < 0.05$), mainly due to uterine inertia – 66 cases (20.7%) versus 7 cases (5.1%) ($p < 0.05$), with successful medical correction achieved in 59 cases (62.7%) in Group I and 16 cases (84.2%) in Group II ($p < 0.05$).

Conclusions. During 2022-2024, the number of pregnancies and births following IVF increased by 56%, and their complicated course may be associated with obstetric history, impaired placentation, and the specific characteristics of pregnancy after IVF.

Keywords: obstetric complications, gestation, course of pregnancy, assisted reproductive technologies, condition of newborns.

**Олександр Нагорний***

Старший викладач

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-8271-5151>**Володимир Ліходієвський**

Кандидат медичних наук, асистент

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-7596-1207>**Морфологічні особливості ураження клубочків нирок при експериментальному цукровому діабеті та їх корекція шляхом гальмування клітинних протеїніназ****Анотація**

Актуальність. Діабетична нефропатія належить до критичних ускладнень, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів, призводить до втрати працездатності та високої летальності. Сучасні наукові тренди демонструють перехід від класичного підходу, зосередженого виключно на нормалізації рівня глюкози, до розробки комплексних стратегій профілактики, які базуються на блокуванні патогенетичних механізмів безпосередньо на молекулярному рівні.

Мета. Визначити вплив інгібітора протеїніназ (сорафенібу) на гістологічну структуру нирки при експериментальному моделюванні цукрового діабету другого типу та його лікуванні.

Матеріали та методи. Проведено експериментальне дослідження на лабораторних тваринах (щурах) із моделюванням діабету шляхом використання гіперкалорійної, високожирової дієти протягом 150 діб та подальшої індукції цукрового діабету стрептозотоцином. Тварини були розділені на такі дослідні групи та підгрупи: I група – нормокалорійна дієта; II група – моделювання діабету, підгрупа IIa (лікування плацебо); IIb (лікування сорафенібом), IIc (лікування інсуліном), IId (лікування інсуліном і сорафенібом). Тривалість лікування після індукції діабету становила 30 діб. Нирки тварин забирали для загальногістологічного і морфометричного дослідження. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном-еозинном, підраховували площу ниркових тілець, площу клубочків, питому кількість клітин у складі клубочка.

Результати. У тварин експериментальних підгруп IIa, IIb, IIc відзначалися помірні зміни переважно у клубочках у вигляді збільшення їх площі, у порівнянні із інтактними тваринами. Для тварин IIa групи більше була характерна наявність як облітерованих, так і розширених капілярів у складі петель клубочків. Для тварин підгруп IIb та IIc поруч із збільшенням у розмірах, відзначалося розширених капілярних петель. Гістологічна структура та морфометричні параметри клубочків нирок у тварин підгрупи IId наближалися до таких у тварин I групи. Виявлені у тварин підгруп IIa, IIb, IIc морфологічні зміни були характерними для початкових стадій діабетичної нефропатії і свідчили як про здавлення капілярів за рахунок розширення мезангіуму, так і перерозширення інших капілярів внаслідок гіперфільтрації.

Висновки. Застосування інгібітора протеїніназ сорафенібу як доповнення до стандартної схеми інсулінотерапії попереджало появу характерних для діабетичної нефропатії ознак ураження ниркових клубочків.

Ключові слова: діабетична нефропатія; інгібітори протеїніназ; сорафеніб; мезангіум клубочка; сигнальні шляхи.

Приклад цитування:

Nahornyi O, Likhodievskiy V. Morphological features of renal glomerular injury in experimental diabetes mellitus and their correction through the inhibition of cellular protein kinases. Med Sci Ukr. 2026;22(2):40–47. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.05>

*Автор-кореспондент (doctorsanches94@gmail.com)

ВСТУП

Діабетична нефропатія є одним із найбільш грізних та клінічно значущих ускладнень цукрового діабету, що виступає провідною причиною інвалідизації, суттєвого зниження якості життя та високого рівня смертності пацієнтів у всьому світі. Традиційний підхід до профілактики цього стану тривалий час базувався виключно на інтенсивному контролі рівня глікемії, проте накопичені клінічні дані свідчать, що цього недостатньо для того, щоб повністю зупинити прогресування ниркової недостатності та запобігти фібротичній трансформації паренхіми органа. У зв'язку з цим у сучасній патофізіології відбувся суттєвий зсув парадигми від суто глюкозоцентричної моделі до пошуку та розробки патогенетично обґрунтованих тактик таргетного впливу на молекулярні й клітинні каскади ураження нирок. Хронічна гіперглікемія запускає складний каскад внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, ключову роль у яких відіграє надмірна активація протеїнкіназ, що індукує оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію та експансію позаклітинного матриксу. Дослідження морфологічних особливостей ураження ниркових клубочків за умов моделювання цукрового діабету другого типу та пошук засобів їх медикаментозної корекції за допомогою інгібіторів клітинних протеїнкіназ є актуальним завданням сучасної фундаментальної медицини, оскільки може відкрити нові перспективи для створення комбінованих терапевтичних схем захисту нирок.

Аналіз наукової літератури останніх років демонструє глибокий інтерес дослідників до вивчення конкретних молекулярних механізмів, які опосередковують пошкодження ниркової тканини при цукровому діабеті. Так, Н. Xu *et al.* [1] у своїй роботі детально охарактеризували роль сигнального шляху ERK1/2 при цукровому діабеті, вказавши на його патогенетичне значення та терапевтичний потенціал як мішені для зниження клітинного стресу. Досліджуючи цей же каскад, Y. Hu *et al.* [2] дійшли висновку, що активація сигнального шляху RAF/MEK/ERK у тубулярному епітелії безпосередньо стимулює процеси епітеліально-мезенхімального переходу, посилюючи фіброзування паренхіми. С. Lavozy *et al.* [3] у своєму експериментальному дослідженні встановили, що блокада рецепторів VEGFR2 дозволяє суттєво зменшити ступінь пошкодження нирок при діабетичній нефропатії за рахунок пригнічення патологічного ангиогенезу та нормалізації проникності гломерулярного бар'єру. Важливе значення стану мезангіуму приділили L. Feng *et al.* [4], які довели, що проліферація мезангіальних клітин та надмірний синтез матриксу під впливом протеїнкіназ становлять морфологічну основу ранніх гломерулярних змін. На системному рівні S. Hu *et al.* [5] сформували перелік

терапевтичних мішеней, зазначивши, що саме молекулярне таргетування внутрішньоклітинних кіназ є найбільш перспективним вектором подолання резистентності до стандартної терапії.

Сорафеніб як мультикіназний інгібітор, що пригнічує ключові компоненти шляхів RAF/MEK/ERK, VEGFR та PDGFR, становить інтерес щодо вивчення впливу на патогенетичні ланки діабетичних ускладнень. Зокрема, К. Usenko *et al.* [6] у своїх експериментах виявили, що фармакологічна блокада протеїнкіназ за допомогою сорафенібу в комбінації з інсуліном ефективно запобігає патологічній експресії факторів росту VEGF та HIF-1 α , знижуючи рівень нейродегенерації при ретинопатії. Також у роботі К. Usenko *et al.* [7] продемонстрували, що використання сорафенібу суттєво зменшує активацію глії та пригнічує проліферативні процеси, викликані тривалим метаболічним стресом. Окрім того, Y. Chen *et al.* [8] підтвердили високу біологічну ефективність новітніх наночастинкових форм сорафенібу у збереженні гістологічної структури тканин за умов експериментального діабету.

Перспективність використання інших інгібіторів кіназ для захисту нирок підтверджується паралельними дослідженнями. Зокрема, J. Wang *et al.* [9] у моделі діабету на щурах довели, що застосування селективного інгібітора протеїнкінази C α і β здатне зупинити прогресуюче зниження функції нирок та суттєво зменшити вираженість морфологічних змін у клубочках. Водночас X. Zhu *et al.* [10] встановили, що комбіноване використання мультикіназного інгібітора дазатинібу з кверцетином захищає нирки від діабетичного ураження шляхом активації автофагії та відновлення структури подоцитів, що прямо корелює із покращенням загальних гістологічних параметрів органа. К. Matoba [11] у своєму дослідженні визначив, що пригнічення Rho-асоційованої протеїнкінази (ROCK) забезпечувало стабілізацію архітектоніки гломерулярних капілярів на тканинному рівні.

Ціль дослідження полягала у визначенні характеру та ступеня морфологічних змін ниркових клубочків щурів при довготривалому моделюванні цукрового діабету 2-го типу та в оцінці ефективності їхньої терапевтичної корекції за допомогою ізолюваного та поєднаного з інсуліном застосування мультикіназного інгібітора сорафенібу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар, віком 3 місяці, що утримувалися за стандартних умов експериментальної клініки-віварію з температурою повітря 20-24 °C та відносною вологістю 45-65 %, за природної тривалості світлового дня і вільного доступу до води та їжі. Усі експериментальні процедури,

маркування, утримання та догляд проводилися у відповідності до Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council [12] та згідно з нормами Law of Ukraine No. 3447-IV [13]. Протокол дослідження був розглянутий та схвалений Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (№204 від 23.03.2026). Розрахунок обсягу вибірки було проведено за допомогою програмного забезпечення G*Power v.3.1.9.7 (Heinrich Heine University Düsseldorf) з використанням статистичного тесту ANOVA: Fixed effects, omnibus, one-way для порівняння середніх значень між 5 групами. Для power-аналізу було прийнято рівень значущості $\alpha = 0,05$ та статистичну потужність 80 %.

Дослідних тварин розподіляли на групи методом простої рандомізації. Перед початком дослідження всім щурам присвоїли індивідуальні номери шляхом маркування на хвості. За допомогою генератора випадкових чисел (функція RANDBETWEEN, MS Excel) тварин було рандомізовано на такі групи: I ($n = 9$, нормокалорійна дієта) – до та після досягнення 3 місячного віку отримувати стандартний гранульований корм (ПК 120-1, ПП «Резон», Україна). Даний корм містив 3295 ккал на кілограм, 23 % сирого протеїну, 6,6 % клітковини, 6 % жиру. II ($n = 36$, висококалорійна дієта, індукція інсулінорезистентності) – після досягнення 3 місячного віку, отримували протягом 150 днів висококалорійний корм, збагачений жирами та фруктозою, який містив 5260 ккал на кілограм та мав вищий вміст жирів (56,7 %). По закінченні даного терміну тварини отримували одноразову внутрішньоочеревинну ін'єкцію стрептозоточину у дозі 25 мг/кг, після чого протягом 30 діб вони продовжували отримувати висококалорійне харчування та були розділені на підгрупи: IIa ($n = 9$, лікування плацебо) – щоденно отримували по 5 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу перорально; IIb ($n = 9$, сорафеніб) – отримували перорально суспензію сорафенібу у 5 мл фізіологічного розчину в дозі 50 мг/кг (Sorafenib, Cipla, Індія); IIc ($n = 9$, інсулін) – отримували інсулін ультракороткої дії внутрішньоочеревинно в дозі 30 IU/кг (Актрапід НМ, Novo Nordisk, Данія) через день; IId ($n = 9$, сорафеніб + інсулін) – отримували інсулін і сорафеніб за протоколами підгруп IIb і IIc.

На 180 день всіх тварин виводили з експерименту шляхом передозування тіопенталу (75 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Для світлооптичного дослідження забирали фрагменти нирки, фіксували шляхом занурення у 10 % забуферений формалін (Ph 7,2 PBS, Sigma-Aldrich, США) протягом 72 годин, зневоднювали у батареї ізопропілового спирту зростаючої концентрації, заливали у парапласт (Paraplast+ McCormick, США). Виготовляли зрізи на мікротомі Accu-cut Sakura SRM-200

(Sakura, США). Отримані зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Зафарбовані мікропрепарати фотографували на мікроскопі MicroMed Evolution ES-4130 (MicroMed, КНР) з програмним забезпеченням для аналізу біомедичних зображень ImageJ ver. 1.50 (NIH, США). Для морфометричного аналізу на випадково обраних полях зору обраховували показники площі ниркового тільця, площі клубочка, показник питомої кількості клітин у складі клубочків. Отримані числові дані аналізували на нормальність розподілу критерієм Д'Агостіно-Пірсона. Для міжгрупового порівняння використовували критерії Крускала-Уолліса у статистичному пакеті Prizm ver 11.0.0 (GraphPad, США). Статистично достовірними вважали відмінності при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При світлооптичному дослідженні зрізів, забарвлених гематоксиліном і еозином у тварин I групи (нормокалорійна дієта) відзначалося збереження гістоархітекτονіки органа, що складався із паренхіми та строми. Паренхіма органа була представлена нирковими тільцями та канальцями, що належали до різних відділів нефрону (Рис. 1А). Ниркові тільця склалися із клубочків капілярів та капсули. Наявний чітко видимий, широкий сечовий простір. Капсула у вигляді тонкої смужки, має округлу форму, представлена плоскими епітеліоцитами. На поперечному перерізі просвіт капілярів округлої або трикутної форми, чітко візуалізувався. Виявлялися канальці різного діаметру. Епітеліоцити канальців мали еозинофільну, рівномірно профарбовану цитоплазму та центрально розташоване ядро. В деяких канальцях епітеліоцити мали облямівку на поверхні, що відповідало мікроворсинкам епітеліоцитів проксимального канальця.

У тварин IIa підгрупи (висококалорійна дієта, індукування діабету, лікування плацебо) гістоархітектоніка органа була збережена аналогічно до попередньої групи: до складу паренхіми нирки входили ниркові тільця, канальці різних діаметрів. Ниркові тільця склалися із капсули та клубочка капілярів. Клубочки помітно збільшені. На відміну від тварин I групи, у даній групі тварин більшість клубочків або містили капіляри без чітко видимого простору (Рис. 1В) або мали розширені, збільшені у діаметрі капіляри у складі петель клубочка (Рис. 1С). Мезангіум у вигляді гомогенної маси містив помірну кількість клітин. Канальці містили еозинофільно забарвлені злуцнені епітеліоцити.

У тварин IIb підгрупи (висококалорійна дієта, індукування діабету, лікування сорафенібом) структура нирки була збережена і мала паренхіму, що складалася із ниркових тілець та канальців, що відповідали різним відділам нефрону. У більшій половині ниркових тілець був чітко видимий

сечовий простір по периферії клубочка. Більшість клубочків збільшені, із звуженим сечовим простором, склалися із капілярів, із звуженим просвітом, більше половини капілярів не мали чітко видимого просвіту (Рис. 1D). Кількість клітин у складі мезангіума була помірною, проте, відзначалася нерівномірність розподілу клітин у складі клубочка із наявними безклітинними зонами. Канальці містили еозинотично забарвлені зрушені епітеліоцити. У тварин Іс підгрупи (висококалорійна дієта, індукування діабету, лікування інсуліном) структура нирки була подібна до такої у попередній підгрупі, із збільшеними у розмірах клубочками, проте, більше капілярів у складі клубочків мали видимий просвіт округлої або лінійної форми в залежності від їх орієнтації до площини зрізу. Деякі з клубочків

містили петлі із розширеними капілярами (Рис. 1Е). Клубочки мали чітко видимий сечовий простір та капсулу, що складалася з плоских епітеліоцитів. Мезангіум із гомогенним світло-рожевим забарвленням мав помірну кількість клітин, що були розподілені рівномірно. У тварин ІІd підгрупи (висококалорійна дієта, індукування діабету, лікування інсуліном та сорафенібом) структура нирки була збережена. Ниркові тільця звичайного розміру, містили клубочки, що були чітко відмежовані від капсули сечовим простором. Клубочки мали чітко видимий сечовий простір та капсулу, що складалася з плоских епітеліоцитів (Рис. 1F). Мезангіум із гомогенним світло-рожево забарвленим матриксом мав помірну кількість клітин, що мали рівномірне розташування.

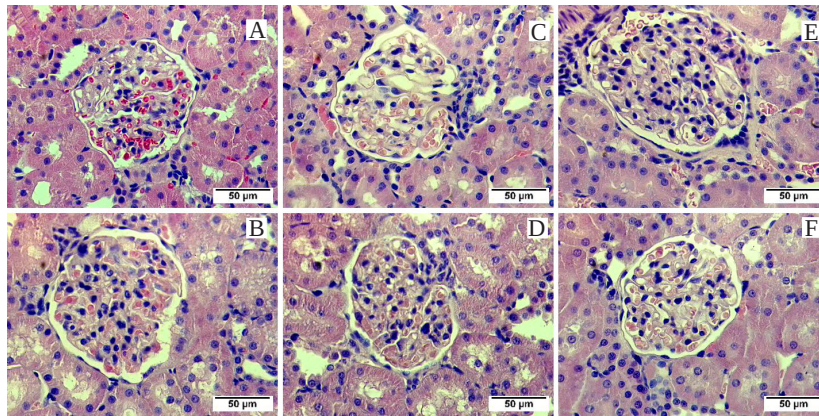


Рисунок 1. Гістологічна структура ниркових тілець щурів різних груп

Примітка: А – І група; В, С – ІІа підгрупа (індуція діабету, лікування плацебо); D – ІІb підгрупа (індуція діабету, лікування сорафенібом); Е – ІІс підгрупа (індуція діабету, лікування інсуліном); F – ІІd підгрупа (індуція діабету, лікування інсуліном, сорафенібом). Забарвлення гематоксином і еозином

Джерело: створено авторами

Морфометричні дослідження показали, що показник площі ниркового тільця статистично значуще відрізнявся у тварин різних досліджуваних груп та підгруп ($p < 0,001$) (Таблиця 1). Причому, при міжгруповому порівнянні даний показник у щурів ІІа, ІІb ІІс підгруп був статистично достовірно вищим за аналогічний показник у тварин І групи. Показник площі ниркових тілець у підгрупі ІІd (комбіноване

лікування) достовірно не відрізнявся від такого у тварин І групи. Показник площі клубочка мав аналогічну до показника площі ниркових тілець динаміку в групах. При міжгруповому порівнянні у щурів ІІа, ІІb, ІІс підгруп він був значуще вищим за аналогічний показник у тварин І групи. Показник площі клубочка у підгрупі ІІd (комбіноване лікування) достовірно не відрізнявся від такого у тварин І групи.

Таблиця 1. Морфометричні показники ниркових тілець тварин різних експериментальних груп

Групи/підгрупи тварин, параметри	Площа ниркового тільця, мкм ² медіана, (25-75 % перцентиль)	Площа клубочка, мкм ² медіана, (25-75 % перцентиль)	Питома кількість клітин, одиниць на 1000 мкм ²
I	7,856 (6,216-8,750)	6,636 (5,327-7,738)	7.1 (6.4-7.9)
IIa (плацебо)	9,487 (8,333-10,716)*	8,011 (7,343-8,903)*	6.8 (6.4-7.5)
IIb (сорафеніб)	9,741 (8,617-11,770)*	7,724 (6,694-9,280)*	6.6 (6.2-7.4)
IIc (інсулін)	9,572 (7,927-11,218)*	7,953 (6,575-9,218)*	7.4 (7.0-8.0)
IId (інсулін+сорафеніб)	7,235 (6,604-8,123)	6,137 (5,571-7,062)	7.4 (6.6-8.0)

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з тваринами І групи

Джерело: складено авторами

Показник питомої кількості клітин у тварин значуще не відрізнявся у тварин різних груп та підгруп ($p > 0,05$ для усіх попарних порівнянь). Таким чином, в умовах експериментального моделювання цукрового діабету у щурів спостерігалось статистично значуще збільшення площі ниркових тілець і клубочків у підгрупах IIa (плацебо), IIb (сорафеніб) та IIc (інсулін) порівняно з тваринами I групи ($p < 0,05$). Найбільш виражені зміни з наявністю як облітерованих, так і розширених капілярних петель відзначалися в групі плацебо. Монотерапія сорафенібом або інсуліном частково модифікувала характер гломерулярних змін, але не запобігала гіпертрофії клубочків. Лише комбіноване застосування інсуліну та сорафенібу (підгрупа IIд) дозволило утримати морфометричні параметри ниркових тілець і клубочків на рівні, що статистично не відрізнявся від тварин I групи, з рівномірним розподілом клітин у мезангіумі та збереженням нормальної архітекτονіки гломерулярних капілярів.

Виявлені морфологічні зміни у підгрупах тварин II групи спостерігалися більшою мірою в клубочках та меншою мірою торкалися каналцевої частини нефронів. За своєю інтенсивністю зміни у клубочках можна вважати помірними, що пояснюється відносно нетривалим часом експерименту та може розцінюватися як початкові прояви діабетичної нефропатії. Ці зміни відповідають раннім стадіям захворювання – категорії Class I (потовщення гломерулярної базальної мембрани) та Class IIa/IIb (легка або помірна мезангіальна експансія) відповідно до сучасної класифікації Renal Pathology Society, яка залишається основним інструментом для гістопатологічної оцінки діабетичної нефропатії, що було описано Н. Qasim *et al.* [14]. Автори Н. Thomas & А. Ford Versypt [15] у своєму огляді детально проаналізували патофізіологію мезангіальної експансії, підкресливши роль біомеханічного стресу, сигнальних шляхів (TGF- β , MAPK) та накопичення позаклітинного матриксу як ключових механізмів ранніх гломерулярних змін при діабетичній нефропатії. На підтвердження цього, для тварин експериментальних підгруп IIa, IIb та IIc характерним є збільшення розмірів ниркових тілець за рахунок гіпертрофії клубочків при відносно збереженому сечовому просторі. Разом із наявністю розширених капілярних петель, це може мати функціональний еквівалент у вигляді гіперфільтрації, що характерно для ініціальних проявів діабетичної нефропатії. Механізм даного явища пов'язаний із тим, що розвиток гіперглікемії та посилення внаслідок цього реабсорбція глюкози й натрію в проксимальному каналці призводить до зменшення доставки іонів натрію та хлору до клітин щільної плями. Це спричиняє пригнічення тубулогломерулярного зворотного зв'язку, зниження продукції аденозину та відносно розширення

приносної артеріоли, що в кінцевому підсумку посилює гломерулярну гіперфільтрацію. Автори Y. Yang & G. Xu [16] у своїй роботі зазначили, що цей процес з часом призводить до гломеруломегалії, механічного стресу на мезангіальні клітини та подоциту, сприяючи прогресуванню захворювання.

Разом із цим, були виявлені ознаки звуження та облітерації просвітів капілярів у складі клубочків, найбільш виражені у підгрупах IIa та IIb, що, ймовірно, відбулося за рахунок розширення мезангіума. Дослідники V. Natesan & S. Kim [17] у огляді ризик-факторів, прогресування та механізмів діабетичної нефропатії підкреслили, що гіперглікемія індукує активацію протеїніназ, оксидативний стрес та надмірне накопичення компонентів позаклітинного матриксу – таких як фібронектин, ламінін і колаген – у мезангіумі, що призводить до мезангіальної експансії та механічного здавлення капілярних петель клубочків. Враховуючи відсутність статистично значущих змін у питомій кількості клітин у складі клубочків, розширення мезангіального простору в експериментальних підгрупах IIa та IIb, ймовірно, зумовлене переважним накопиченням неклітинного матриксу, хоча остаточне підтвердження цього механізму потребує додаткових імуногістохімічних та електронно-мікроскопічних досліджень.

Ефективність інсулінотерапії (група IIc) проявилася частковим збереженням візуальних просвітів капілярів, що пояснюється зниженням прямої цитотоксичної дії гіперглікемії на ендотелій та мезангіоцити. Проте лише контроль глікемії не зупиняв збільшення площі клубочків, що підтверджує обмеженість такого глюкозоцентричного підходу: навіть при нормалізації цукру в крові запущені каскади внутрішньоклітинної сигналізації продовжують стимулювати синтез матриксу та гіпертрофію. D. Viggiano [18] показав, що інтенсивний глікемічний контроль уповільнює, але не зупиняє прогресування діабетичної нефропатії, оскільки значна частина патологічних механізмів (запалення, фіброз, ендотеліальна дисфункція та накопичення матриксу) продовжує діяти незалежно від нормалізації рівня глікемії. Сорафеніб (група IIb), як мультикіназний інгібітор, теоретично мав би блокувати проліферативні сигнали через пригнічення рецепторів VEGF та PDGF, які відіграють ключову роль у мезангіальній експансії. Проте в монотерапії без корекції глікемії він не продемонстрував статистично значущого покращення морфометричних показників порівняно з плацебо. Це може свідчити про те, що метаболічний стрес в даній моделі є настільки інтенсивним, що блокування окремих кіназ без базового контролю обміну речовин є недостатнім.

Найбільш виражений протективний ефект продемонструвала комбінована терапія (група IIд). Це можна пояснити наявністю синергізму: інсулін

знижує безпосередній метаболічний вплив гіперглікемії, а сорафеніб блокує залишкову патологічну активацію протеїнкіназ та факторів росту. Це дозволило утримувати морфометричні параметри клубочків на фізіологічному рівні. Отримані результати корелюють з сучасними стратегіями модуляції сигнальних шляхів протеїнкіназ. Автори D. Dorotea *et al.* [19] продемонстрували, що інгібування пан-Src кіназ (зокрема Fyn) зменшує ендоплазматичний ретикулярний стрес, запалення та фіброз у моделях діабетичного ураження нирок. W. Xiong *et al.* [20] у огляді Rho/ROCK-сигналіну в ниркових захворюваннях продемонстрували, що інгібування цього шляху зменшує протеїнурію, мезангіальну експансію та фіброз у моделях діабетичної нефропатії. S. Al-Masri *et al.* [21] підкреслили перспективність таргетування PKC- та інших кіназних шляхів у комбінації зі стандартною терапією. Крім того, автори S. Sinha & S. Nicholas [22] підтвердили роль PKC у розвитку мікросудинних ускладнень діабету, включаючи мезангіальну експансію.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що вперше в умовах моделювання цукрового діабету показано, що мультикіназний інгібітор сорафеніб може виявляти морфопротективні властивості щодо ниркових клубочків при поєднанні з інсулінотерапією. Результати свідчать про перспективність розробки допоміжних терапевтичних схем для пацієнтів із діабетичною нефропатією, які базуються на «таргетному» впливі на молекулярні механізми паралельно зі стандартною цукрознижувальною терапією та необхідність подальших експериментальних та клінічних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. У щурів з експериментальною моделлю цукрового діабету 2 типу спостерігалось статистично значуще збільшення площі ниркових тілець та клубочків у підгрупах IIa (плацебо), IIb (сорафеніб) та IIc (інсулін) порівняно з інтактними тваринами I групи ($p < 0,05$). Медіана площі ниркового тільця становила 9487-9741 мкм², а площі клубочка 7724-8011 мкм² проти 7856 мкм² та 6636 мкм² відповідно в контролі. Морфологічно в підгрупах IIa, IIb та IIc виявлено характерні для ранніх стадій діабетичної нефропатії зміни: гіпертрофію клубочків, нерівномірність просвіту капілярних петель (облітеровані та розширені капіляри), помірну експансію мезангіального матриксу, що свідчить про наявність гіперфільтрації та мезангіальної експансії.

2. Самостійне введення сорафенібу (IIb) чи інсуліну (IIc) не забезпечило профілактики гіпертрофії клубочків, обмежившись лише незначною корекцією їхньої структурної перебудови.

3. Комбіноване застосування інсуліну та сорафенібу (підгрупа IId) продемонструвало найбільш виражений морфопротективний ефект: площа ниркових тілець становила 7235 мкм² (25-75 % перцентиль: 6604-8123), площа клубочків – 6137 мкм² (25-75 % перцентиль: 5571-7062), що статистично не відрізнялося від показників інтактної групи I ($p > 0,05$). Гістологічна структура клубочків наближалася до норми – зберігався чіткий сечовий простір, рівномірний розподіл клітин у мезангіумі та нормальна архітектура капілярних петель.

4. Питома кількість клітин у клубочках не зазнавала статистично значущих змін між групами ($p > 0,05$), що може вказувати на переважання позаклітинного матриксу в механізмі мезангіальної експансії на ранніх етапах діабетичної нефропатії.

5. Варто зазначити, що дане дослідження має певні методологічні обмеження. Зокрема, результати робити базувалися лише на даних світлооптичної морфометрії, проте для детальнішого розуміння механізмів дії сорафенібу необхідне проведення гістохімічного, електронномікроскопічного, та імуногістохімічного дослідження разом із аналізом експресії специфічних маркерів запалення, фіброзу та ангіогенезу у тканині нирки. Наступні кроки дослідження повинні бути спрямованими на оцінку впливу блокади клітинних протеїнкіназ на показники питомої площі мезангіального матриксу та колагену в клубочках, а також на експресію маркерів запалення та ангіогенезу в нирках щурів імуногістохімічним методом.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри патофізіології НМУ імені О.О. Богомольця «Патогенетичні механізми та обґрунтування шляхів корекції пошкодження органів при впливі зовнішніх факторів на організм», державний реєстраційний номер 0126U001773.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Xu H, Liu T, Dai Y, Li N, Cao Z. The role of ERK1/2 signaling in diabetes: Pathogenic and therapeutic implications. *Front Pharmacol.* 2025;16:1600251. DOI: [10.3389/fphar.2025.1600251](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1600251)
- [2] Hu Y, Tang W, Liu W, Hu Z, Pan C. Astragaloside IV alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition via the CX3CL1-RAF/MEK/ERK signaling pathway in diabetic kidney disease. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:1605–20. DOI: [10.2147/DDDT.S360346](https://doi.org/10.2147/DDDT.S360346)

- [3] Lavozy C, Rodrigues-Diez RR, Plaza A, Carpio D, Egido J, Ruiz-Ortega M, et al. VEGFR2 blockade improves renal damage in an experimental model of type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Med*. 2020;9(2):302. DOI: [10.3390/jcm9020302](https://doi.org/10.3390/jcm9020302)
- [4] Feng L, Feng YY, Ren Q, Fu P, Ma L. Mesangial cells in diabetic kidney disease: From mechanisms to therapeutic implications. *Int J Biol Sci*. 2025;21(11):4762–81. DOI: [10.7150/ijbs.114907](https://doi.org/10.7150/ijbs.114907)
- [5] Hu S, Lee K, He JC, Fan Y. Current landscape and emerging therapeutic targets in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2026. DOI: [10.2215/CJN.0000001053](https://doi.org/10.2215/CJN.0000001053)
- [6] Usenko KO, Strubchevska O, Rykov SO, Babenko MS, Strubchevska K, Kozyk O, et al. Growth factor and hypoxia-inducible factor alpha content in the retina of male Wistar rats in experimental diabetic retinopathy and the effect of cellular protein kinase blockade. *Front Endocrinol*. 2025;16:1643445. DOI: [10.3389/fendo.2025.1643445](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1643445)
- [7] Usenko KO, Ziablitshev SV, Yevstifeiev DI, Dyadyk OO, Popova KI. Retinal glial activation in diabetic retinopathy: Therapeutic impact of multikinase inhibition with sorafenib. *Wiad Lek*. 2025;7:1309–18. DOI: [10.36740/WLek/208991](https://doi.org/10.36740/WLek/208991)
- [8] Chen Y, Liu B, Zhang X, Xie R, Li J, Qu J, et al. Sorafenib nanoparticles coated with Eudragit RL for ocular drug delivery: A potential treatment for diabetic retinopathy. *Int J Pharm X*. 2026;11:100523. DOI: [10.1016/j.ijpx.2026.100523](https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2026.100523)
- [9] Wang J, Casimiro-Garcia A, Johnson BG, Duffen J, Cain M, Savary L, et al. A protein kinase C α and β inhibitor blunts hyperphagia to halt renal function decline and reduces adiposity in a rat model of obesity-driven type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2023;13:16919. DOI: [10.1038/s41598-023-43759-7](https://doi.org/10.1038/s41598-023-43759-7)
- [10] Zhu X, Zhang C, Liu L, Xu L, Yao L. Senolytic combination of dasatinib and quercetin protects against diabetic kidney disease by activating autophagy to alleviate podocyte dedifferentiation via the Notch pathway. *Int J Mol Med*. 2024;53(3):26. DOI: [10.3892/ijmm.2024.5350](https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5350)
- [11] Matoba K. Harnessing ROCK biology to revolutionize diabetic nephropathy: Decoding mechanisms, designing therapies. *Diabetol Int*. 2026;17:3. DOI: [10.1007/s13340-025-00861-7](https://doi.org/10.1007/s13340-025-00861-7)
- [12] Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council. On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes [Internet]. 2010 October 20 [cited 2026 January 8]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>
- [13] Law of Ukraine No. 3447-IV. On the Protection of Animals from Cruelty [Internet]. 2006 February 21 [cited 2026 January 8]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
- [14] Qasim H, Dibian S, Hayajneh A, Khattab K, Leoni MLG, Varrassi G. Histopathology of diabetic nephropathy: Beyond glomerular basement membrane thickening. *Cureus*. 2025;17(9):e93497. DOI: [10.7759/cureus.93497](https://doi.org/10.7759/cureus.93497)
- [15] Thomas HY, Ford Versypt AN. Pathophysiology of mesangial expansion in diabetic nephropathy: Mesangial structure, glomerular biomechanics, and biochemical signaling and regulation. *J Biol Eng*. 2022;16:19. DOI: [10.1186/s13036-022-00299-4](https://doi.org/10.1186/s13036-022-00299-4)
- [16] Yang Y, Xu G. Update on pathogenesis of glomerular hyperfiltration in early diabetic kidney disease. *Front Endocrinol*. 2022;13:872918. DOI: [10.3389/fendo.2022.872918](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.872918)
- [17] Natesan V, Kim SJ. Diabetic nephropathy – a review of risk factors, progression, mechanism, and dietary management. *Biomol Ther*. 2021;29(4):365–72. DOI: [10.4062/biomolther.2020.204](https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.204)
- [18] Viggiano D. Mechanisms of diabetic nephropathy not mediated by hyperglycemia. *J Clin Med*. 2023;12(21):6848. DOI: [10.3390/jcm12216848](https://doi.org/10.3390/jcm12216848)
- [19] Dorotea D, Jiang S, Pak ES, Son JB, Choi HG, Ahn SM, et al. Pan-Src kinase inhibitor treatment attenuates diabetic kidney injury via inhibition of Fyn kinase-mediated endoplasmic reticulum stress. *Exp Mol Med*. 2022;54:1086–97. DOI: [10.1038/s12276-022-00810-3](https://doi.org/10.1038/s12276-022-00810-3)
- [20] Xiong W, Miao D, Hou Z, Zhang X, Xiong Z. Rho/ROCK signaling pathway in kidney diseases: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Biomedicines*. 2026;14(3):621. DOI: [10.3390/biomedicines14030621](https://doi.org/10.3390/biomedicines14030621)
- [21] Al-Masri S, Coelho JN, Thomas L. Molecular pathways and emerging therapeutic targets in the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Front Physiol*. 2026;17:1747053. DOI: [10.3389/fphys.2026.1747053](https://doi.org/10.3389/fphys.2026.1747053)
- [22] Sinha SK, Nicholas SB. Pathomechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Med*. 2023;12(23):7349. DOI: [10.3390/jcm12237349](https://doi.org/10.3390/jcm12237349)

Oleksandr Nahorny

Senior Lecturer
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-8271-5151>

Volodymyr Likhodievskyi

PhD in Medical Sciences, Assistant
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-7596-1207>

Morphological features of renal glomerular injury in experimental diabetes mellitus and their correction through the inhibition of cellular protein kinases

Abstract

Relevance. Diabetic nephropathy significantly impairs patients' quality of life, leads to loss of working capacity, and is associated with high mortality. Current scientific trends demonstrate a transition from a conventional approach focused solely on normalising blood glucose levels towards developing comprehensive preventive strategies that block pathogenetic mechanisms directly at the molecular level.

Aim. To investigate the impact of the protein kinase inhibitor sorafenib on the histological structure of the kidney in a model of type 2 diabetes mellitus and during treatment.

Materials and methods. An experimental study was conducted on laboratory rats to model diabetes using a hypercaloric, high-fat diet for 150 days, followed by the induction of diabetes mellitus with streptozotocin. The animals were divided into the following experimental groups and subgroups: Group I: normal-calorie diet. Group II: diabetes modelling comprising subgroups IIa (placebo treatment), IIb (sorafenib treatment), IIc (insulin treatment) and IId (combined insulin and sorafenib treatment). Treatment following the induction of diabetes lasted for 30 days. The animals' kidneys were then examined using general histological and morphometric methods. Paraffin sections were stained with haematoxylin and eosin. The areas of the renal corpuscles and glomeruli, as well as the cell density within the glomeruli, were measured.

Results. Animals in the experimental subgroups IIa, IIb and IIc exhibited moderate changes that predominantly affected the glomeruli. This was manifested by an increase in the glomerular area compared to that of intact animals. Animals in subgroup IIa were more frequently characterised by the presence of both obliterated and dilated capillaries. These capillaries were found within the glomerular loops. In animals in subgroups IIb and IIc, enlargement of the glomeruli was accompanied by dilatation of the capillary loops. The histological structure and morphometric parameters of the renal glomeruli in animals in subgroup IId were similar to those observed in group I. The morphological changes identified in subgroups IIa, IIb and IIc are characteristic of the early stages of diabetic nephropathy, indicating compression of the capillaries due to mesangial expansion and excessive dilatation of other capillaries as a result of hyperfiltration.

Conclusions. Using the protein kinase inhibitor sorafenib alongside the standard insulin therapy regimen prevented the development of the renal glomerular lesions characteristic of diabetic nephropathy.

Keywords: diabetic nephropathy; protein kinase inhibitors; sorafenib; glomerular mesangium; signalling pathways.

**Катерина Усенко***

Кандидат медичних наук, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-9907-6109>

Сергій Зяблицев

Доктор медичних наук, професор
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульвар Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

Олена Дядик

Доктор медичних наук, професор
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
04112, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Експресія протеїнів PMS2 і p53 у тканинах сітківці при експериментальній діабетичній ретинопатії та вплив на неї інсуліну і інгібування клітинних протеїнкіназ

Анотація

Актуальність. Актуальність дослідження полягає у необхідності з'ясування ролі механізмів репарації ДНК та геномного стресу в патогенезі діабетичної ретинопатії для пошуку нових терапевтичних мішеней.

Мета. Визначити експресію протеїнів PMS2 та p53 у тканинах сітківки щурів при експериментальній діабетичній ретинопатії (ДР) та оцінити вплив інсуліну і блокатора клітинних протеїнкіназ сорафенібу.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на 50 щурах-самцях лінії Wistar. Цукровий діабет моделювався одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину (50 мг/кг). Через 7 діб тварин зі стійкою гіперглікемією було рандомізовано на групи: без лікування, лікування інсуліном та комбіноване лікування інсуліном і сорафенібом. Тварин було виведено з експерименту через 7, 28 діб та 3 місяці. Імуногістохімічне дослідження виконувалося із використанням антитіл до PMS2 та p53. Частку імунопозитивних клітин визначали на 100 клітин у 5 полях зору.

Результати дослідження. У інтактних тварин PMS2- та p53-імунореактивність була мінімальною. При розвитку експериментальної ДР кількість позитивно забарвлених клітин прогресивно збільшувалася. PMS2-позитивні клітини локалізувалися переважно у шарі гангліонарних клітин та плексіформних шарах сітківки, тоді як p53-позитивні клітини були більшою мірою асоційовані із судинним руслом. Лікування інсуліном та сорафенібом супроводжувалося підвищенням експресії обох маркерів, найбільш вираженим при комбінованому введенні препаратів. Через 3 місяці комбінована терапія збільшувала частку PMS2-позитивних клітин у 2,5 раза, а p53-позитивних – у 3,5 раза порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Висновок. Розвиток експериментальної ДР супроводжується активацією PMS2- та p53-асоційованої клітинної відповіді на пошкодження ДНК у тканинах сітківки. Підвищення експресії PMS2 при лікуванні інсуліном та сорафенібом може відображати активацію MMR-асоційованих репаративно-адаптивних механізмів. Отримані результати дозволяють розглядати PMS2 як перспективний маркер геномного стресу при діабетичній ретинопатії.

Ключові слова: репарація ДНК; геномний стрес; імуногістохімія; сорафеніб; реплікація.

Приклад цитування:

Usenko K, Ziablitshev S, Diadyk O. Expression of PMS2 and p53 proteins in retinal tissues in experimental diabetic retinopathy and the effects of insulin and cellular protein kinase inhibition. Med Sci Ukr. 2026;22(2):48-55. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.06>

*Автор-кореспондент (usenko1205@gmail.com)



Copyright © The Author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ВСТУП

З початку 2000-х років увагу дослідників у галузі біології та медицини зосереджено на механізмах репарації ДНК. J.A. Awosika *et al.* [1] показано, що репарація неспарених нуклеотидів (MMR) покращує точність реплікації ДНК на кілька порядків, тоді як втрата MMR призводить до мутаторного фенотипу, що викликає схильність до раку. У дослідженні M.G. Marinus [2] зазначено, що репарація невідповідностей це висококонсервативний механізм, який зустрічається у всіх царствах життя. Загалом, роль репарації невідповідностей полягає у збереженні послідовності ДНК шляхом видалення неправильних пар основ, створених внаслідок реплікації або гомологічної рекомбінації. У вищих організмів вона також необхідна для успішного мейозу та мітозу, а також для різноманітності імуноглобулінів. У людей дефектна репарація невідповідностей пов'язана зі спорадичними та спадковими видами раку, особливо неполіпозним раком товстої кишки. У роботі U. Chakraborty & E. Alani [3] представлено роль ключових білків репарації. Одним із ключових компонентів MMR є білок PMS2, що кодується однойменним геном. Як зазначали Y. He *et al.* [4], PMS2 входить до складу гетеродимерного комплексу MutL α (MLH1/PMS2), який забезпечує розпізнавання та усунення помилок реплікації ДНК, зокрема неправильного спарювання нуклеотидів та інсерцій/делецій, що виникають під час клітинного поділу. Білок PMS2 характеризується ендонуклеазною активністю та бере участь у ініціації процесу репарації шляхом розриву пошкодженої ділянки ДНК. Порушення його експресії призводить до дефекту системи MMR, накопичення мутацій і розвитку мікросателітної нестабільності, що асоційовано з підвищеним ризиком неопластичних процесів [3-4]. Відповідно до матеріалів Y. He *et al.* [4] та V. Lee *et al.* [5], у клінічній практиці експресію PMS2 оцінюють імуногістохімічно: відсутність ядерного забарвлення в пухлинних клітинах за наявності внутрішнього контролю (строма) розглядається як ознака дефекту MMR. Таким чином, PMS2 розглядається як маркер порушення геномної стабільності.

Водночас дані щодо експресії PMS2 у тканинах сітківки, зокрема при діабетичній ретинопатії (ДР), практично відсутні. Сучасні уявлення про патогенез ДР, висвітлені у публікаціях A.K. Moya *et al.* [6], Y. Yulistira *et al.* [7] і A. Callan *et al.* [8], зосереджені переважно на ролі оксидативного стресу, хронічного запалення, нейродегенерації, реактивного гіюзу, ангиогенезу (зокрема за участю васкулоендотеліального фактора росту, VEGF) та ендотеліальної дисфункції. Разом із тим, за даними M. Zhang *et al.* [9] та Y. Long *et al.* [10], надмірне утворення реактивних форм кисню при гіперглікемії здатне безпосередньо ушкоджувати ДНК, індукуючи дволанцюгові розриви та помилки реплікації. За таких умов можна

очікувати активацію системи клітинної відповіді на пошкодження ДНК, включаючи протеїн p53, полі(АДФ-рибоза)-полімераза (PARP), а також компоненти системи MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) [5, 11]. У цьому контексті PMS2 та p53 потенційно можуть виступати як маркери геномного стресу та активації репаративних процесів у клітинах сітківки при ДР. Метою даного дослідження було визначення експресії протеїнів PMS2 та p53 у тканинах сітківки щурів при експериментальній діабетичній ретинопатії та оцінка впливу лікування інсуліном і блокатором клітинних протеїніназ сорафенібом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне експериментальне дослідження на моделі стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету у щурів із рандомізованим розподілом тварин на групи лікування. До дослідження залучено 50 трьохмісячних щурів-самців лінії Wistar вагою 140-160 г. Цукровий діабет 1-го типу моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину (50 мг/кг; Sigma-Aldrich, Co, China), розчиненого у холодному 0,1 М цитратному буфері (pH4,5). Кожні три доби контролювали рівень глікемії за допомогою глюкометра та одноразових тест-смужок (ACCU-Chek Instant, Roche, Mannheim, Germany) у крові, зібраної з хвостової вени натще. Через 3 доби після ін'єкції вміст глюкози у крові тварин був не менше 15 ммоль/л. Протягом експерименту у тварин відмічена виражена полідіпсія, поліурія, кетон- та глюкозурія; тварини суттєво втрачали вагу, що дозволяло вважати адекватною застосовану модель відтворення у щурів інсулінозалежного цукрового діабету з кетозом. У цьому дослідженні тварин спостерігали 3 місяці. Для визначення початкових даних додатково використано 5 інтактних тварин. Через 7 діб тварин зі стійкою гіперглікемією методом сліпої рандомізації розділили на 3 групи по 15 особин. У 1-й групі (контроль) лікування гіперглікемії не проводили. У 2-й групі тваринам через день внутрішньоочеревинно вводили інсулін короткої дії (Actrapid HM Penfill, Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Данія) у дозі 30 Од. Тваринам 3-ї групи вводили інсулін (за схемою 2-ї групи), а також *per os* щоденно вводили водний розчин препарату сорафеніб (Сорафеніб 200 мг; Cipla, Індія) у дозі 50 мг/кг.

Тварин виводили з експерименту через 7, 28 діб і 3 місяці у кількості по 5 особин шляхом смертельної ін'єкції тіопенталу (75 мг/кг). 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 антитіл до протеїнів PMS2 (мишачі моноклональні анти-PMS2 антитіла; клон A16-4; розведення 1:100; Biocare Medical, США) і p53 (мишачі моноклональні анти-p53 антитіла; клон DO-7; розведення 1:100; Abcam, Велика Британія). Застосовували систему детекції Master Polymer Plus Detection (Master Diagnostica, Іспанія). Демаскування антигенів проводили шляхом термічної обробки зрізів у цитратному буфері (pH 6,0) при 95-98 °C протягом 20 хв. Зрізи додатково забарвлювали гематоксином. Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів ZEISS з системою обробки результатів Axio Imager. A2 (Німеччина). Для кожної тварини аналізували 5 незалежних полів зору, після чого обчислювали середнє значення частки імунопозитивних клітин. Групові результати виражали у відсотках та після перевірки нормальності розподілу (критерій Шапіро-Вілка) розраховували у вигляді медіан та міжквартильних розкидів (Me; QI-QIII). Для статистичного аналізу застосовували програмне забезпечення Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Значення порівнювали із застосуванням критерію Краскела-Уолліса, міжгрупові порівняння проводили з використанням критерію Данна; вірогідними вважали різниці при $p < 0,05$. При виконанні роботи керувалися нормами та принципами Directive 2010/63/EU [12], вимогами Law of Ukraine No. 3447-IV [13] та експертним висновком Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця (затвердження плану виконання дослідження 21.11.2022 р., протокол № 164). Тварин тримали в умовах віварію на стандартному раціоні. Висловлені у поданій статті думки є авторськими, а не офіційними позиціями установи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що патологічний процес супроводжувався зменшенням клітинної щільності в ядерних шарах сітківки, розвитком дифузного тканинного набряку, найбільш вираженого у внутрішньому плексіформному шарі, а також формуванням ділянок ішемії, що поєднувалися з вакуолізацією цитоплазми нейронів. Судини хоріоїдеї та внутрішнього судинного сплетіння були дилатовані, місцями відзначалися ознаки мікротромбоутворення. Уздовж внутрішньої поверхні сітківки спостерігалися численні судинні порушення у вигляді мікроаневризм. Кількість гангліонарних клітин зменшувалася, при цьому вони демонстрували ознаки дегенеративних змін, включаючи клітинний набряк та пікноз ядер. Зазначені морфологічні зміни мали прогресуючий характер у динаміці – від 7-ї доби до 3 місяців спостереження. На пізніх термінах експерименту у зовнішньому ядерному шарі виявлялися клітинні проліферати у вигляді щільних скупчень базofilних

клітин із тенденцією до радіального поширення за межі шару. Паралельно відмічалось потовщення та ущільнення внутрішньої обмежувальної мембрани, що супроводжувалося накопиченням грубоволокнистих базofilних структур. Розширення мікросудин уздовж внутрішньої поверхні сітківки спостерігалось і у інтактних тварин, однак вони характеризувалися малим діаметром, тонкою стінкою та наявністю одного просвіту. Натомість мікроаневризми, які формувалися при тривалому перебігу ДР, відзначалися більш складною будовою – наявністю кількох просвітів, оточених щільною мембраною. Також визначалися виражений набряк та розповсюджені зони ішемії. Кількість гангліонарних клітин зменшувалася, при цьому вони набували виражених дегенеративних ознак. Одночасно відзначалося збільшення кількості та розмірів клітин Мюллера, що відповідало картині реактивного гліозу.

Застосування інсуліну або сорафенібу супроводжувалося менш вираженими морфологічними змінами. У цих групах не відзначалося зниження щільності клітин ядерних шарів, а набряк і ішемічні ураження сітківки були мінімальними або відсутніми. Водночас зберігалися окремі ознаки ураження, зокрема зменшення кількості гангліонарних клітин і формування клітинних проліфератів. Найбільш виражений протективний ефект спостерігався при комбінованому застосуванні інсуліну та сорафенібу. У цих умовах структура сітківки залишалася близькою до норми, а морфологічні ознаки ДР, характерні для контрольної групи, практично не визначалися. Зокрема, не виявлялися типові прояви патологічного ангіогенезу та клітинних проліферативних змін. Специфічне PMS2-імунорезистентне забарвлення у сітківці інтактних щурів практично не визначалося; поодинокі позитивні клітини виявлялися переважно у шарі гангліонарних клітин (Рис. 1а). У контрольній групі тварин із експериментальною ДР PMS2-позитивні клітини локалізувалися переважно вздовж внутрішньої поверхні сітківки, у шарі гангліонарних клітин та зовнішньому плексіформному шарі (Рис. 1б, 1в). Імунореактивність мала як ядерну, так і цитоплазматичну локалізацію, при цьому інтенсивність ядерного забарвлення стабільно переважала цитоплазматичну. Застосування інсуліну супроводжувалося збільшенням кількості PMS2-позитивних клітин без зміни їх переважної локалізації (Рис. 1г). Подібний ефект спостерігався і при введенні сорафенібу (Рис. 1д). Максимальна вираженість PMS2-імунореактивності визначалась при комбінованому застосуванні інсуліну та сорафенібу (Рис. 1е). Аналогічний характер змін був притаманний експресії p53 (Рис. 2а). p53-позитивні клітини виявлялися у шарі гангліонарних клітин та зовнішньому плексіформному шарі. Введення інсуліну та сорафенібу супроводжувалося збільшенням кількості позитивно

забарвлених клітин (Рис. 2,б-2г). Водночас р53-імунореактивність переважно асоціювалася із судинним руслом: позитивні клітини локалізувалися

вздовж внутрішньої поверхні сітківки навколо мікроаневризму та у зовнішньому плексіформному шарі – по ходу судин внутрішнього сплетіння.

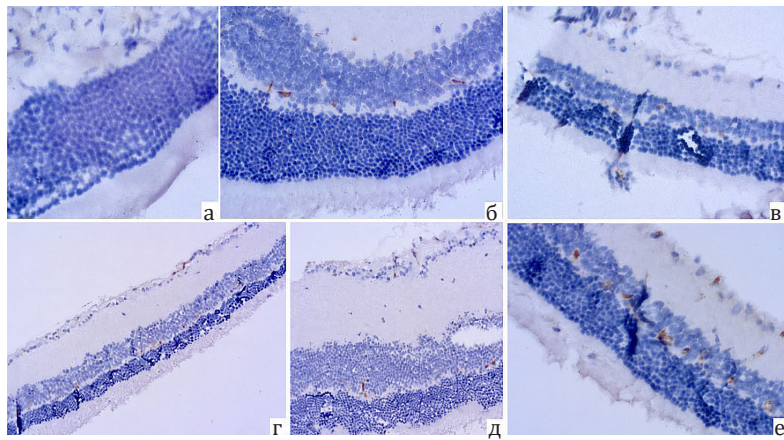


Рисунок 1. Мікропрепарати сітківки щурів на 7-му добу та через 3 місяці після моделювання діабетичної ретинопатії: імунгістохімічна експресія PMS2 із дофарбуванням гематоксилином, $\times 200$

Примітки: а – до введення стрептозотоцину (інтактний щур); б – контрольна група (7 діб); в – контрольна група (через 3 місяці); г – введення інсуліну; д – введення сорафенібу; е – введення інсуліну і сорафенібу

Джерело: розроблено авторами

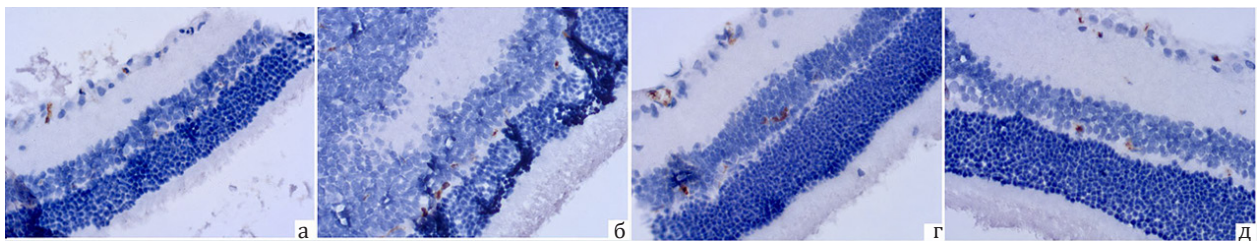


Рисунок 2. Мікропрепарати сітківки щурів через 3 місяці після моделювання діабетичної ретинопатії: репрезентативні результати імунгістохімічного забарвлення на р53 із дофарбуванням гематоксилином, $\times 400$

Примітки: а – контрольна група; б – введення інсуліну; в – введення сорафенібу; д – введення інсуліну і сорафенібу

Джерело: розроблено авторами

Кількісна характеристика частки імунопозитивних клітин наведена на Рисунку 3. У контрольній групі частка PMS2-позитивних клітин поступово збільшувалася протягом експерименту (у 1,3-1,8 раза; $p < 0,05$). Через 3 місяці окреме застосування інсуліну та сорафенібу супроводжувалося

приблизно однаковим підвищенням показника порівняно з контролем (у 1,7 раза; $p < 0,05$). Найбільш виражені зміни спостерігалися при комбінованому введенні препаратів, коли частка PMS2-позитивних клітин перевищувала контрольні значення у 2,5 раза ($p < 0,05$).

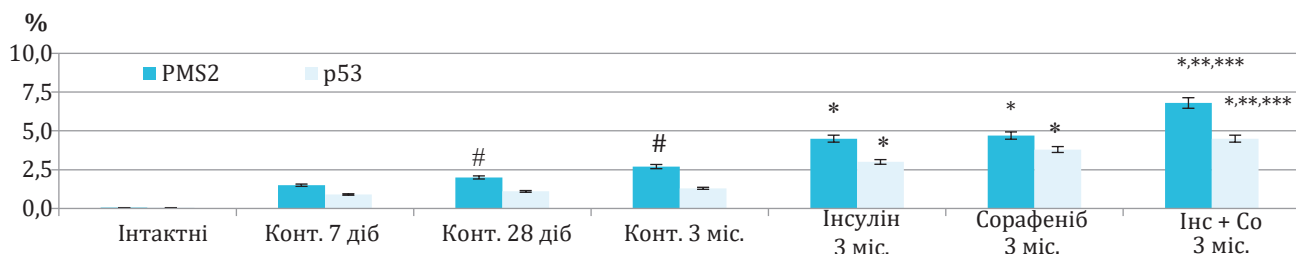


Рисунок 3. Частка PMS2- та р53-позитивних клітин у сітківці (% до загальної кількості клітин)

Примітки: інтактні – середні дані у інтактних тварин; конт. 7, 28 діб і 3 міс. – дані контрольної групи; інсулін – введення інсуліну; сорафеніб – введення сорафенібу; інс+сор – комбіноване введення інсуліну і сорафенібу; # – $p < 0,05$ порівняно з контролем на 7-му добу; * – $p < 0,05$ порівняно з контролем через 3 місяці; ** – $p < 0,05$ порівняно з введенням інсуліну; *** – $p < 0,05$ порівняно з введенням сорафенібу

Джерело: розроблено авторами

Подібна динаміка була характерною і для p53, однак вираженість змін була меншою (Рис. 3). У контрольній групі відзначалася тенденція до збільшення кількості p53-позитивних клітин, яка не досягала статистичної значущості ($p > 0,05$). Окреме застосування інсуліну та сорафенібу збільшувало частку позитивних клітин у 2,3-2,9 раза ($p < 0,05$), тоді як комбіноване введення препаратів супроводжувалося максимальним підвищенням показника – у 3,5 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$). Таким чином, розвиток експериментальної ДР супроводжувався підвищенням експресії PMS2 та p53 у тканинах сітківки. Лікування інсуліном і сорафенібом посилювало імуногістохімічну експресію обох маркерів, причому більш виражені зміни були характерні для PMS2. Найвищі показники визначалися при комбінованому застосуванні препаратів. Отримані результати відображали активацію експресії протеїнів, асоційованих із клітинною відповіддю на пошкодження ДНК, однак не дозволяли безпосередньо оцінити функціональний стан системи репарації ДНК. У цьому дослідженні встановлено підвищення експресії PMS2 у тканинах сітківки при розвитку експериментальної ДР. Отримані результати узгоджуються із даними J. Sohn *et al.* [16] та S. Roy *et al.* [15] щодо важливої ролі пошкодження ДНК та активації систем клітинної відповіді на генотоксичний стрес у патогенезі діабетичних ускладнень. Відповідно до матеріалів M. Zhang *et al.* [9], метаболічний стрес, гіпоксія, тканинний ацидоз та надмірне утворення реактивних форм кисню при гіперглікемії здатні безпосередньо пошкоджувати ДНК, індуюючи дволанцюгові розриви та помилки реплікації. За таких умов активація PMS2 може відображати залучення MMR-асоційованої системи репарації ДНК. Переважання ядерної локалізації PMS2-імунореактивності додатково підтверджувало активацію клітинної відповіді на пошкодження генетичного матеріалу. Встановлено, що PMS2-позитивні клітини локалізувалися переважно у шарі гангліонарних клітин та плексіформних шарах сітківки. У дослідженні К.О. Usenko [16] було показано, що саме гангліонарні нейрони та клітини Мюллера зазнають найбільш ранніх і виражених змін при експериментальній ДР: у нейронах прогресують дегенеративні процеси, тоді як клітини Мюллера переходять у стан реактивного гліозу. Це дозволяє припустити, що ушкодження ДНК та активація систем репарації найбільш активно відбуваються саме у цих клітинних популяціях. Крім того, існують дані, зокрема дослідження J. Ren *et al.* [17], щодо можливого абортного повернення нейронів сітківки у клітинний цикл при нейродегенеративних процесах, що також може супроводжуватися активацією MMR-залежних механізмів.

Паралельно зі збільшенням експресії PMS2 у тканинах сітківки відзначалося підвищення

експресії p53. W.P. Roos *et al.* [11] зазначали, що активація p53 є однією з ключових ланок клітинної відповіді на тяжке пошкодження ДНК та оксидативний стрес. При цьому p53-позитивні клітини переважно локалізувалися вздовж судинного русла та навколо мікроаневризм, що допускає участь ендотеліального стресу і мікросудинного ушкодження у формуванні даної імунореактивності. Водночас вираженість експресії p53 була значно меншою порівняно з PMS2. Така дисоціація між високою PMS2-імунореактивністю та слабкою осередковою p53-позитивністю може свідчити про переважання MMR-асоційованої репаративно-адаптивної відповіді над p53-опосередкованим проапоптотичним сценарієм. На перший погляд парадоксальним виглядає збільшення кількості PMS2- та p53-позитивних клітин під впливом інсуліну. Однак зниження гіперглікемії та послаблення метаболічного стресу під дією інсуліну, ймовірно, створюють умови для активації репаративних процесів. На думку D.D. Liu *et al.* [18], важливе значення може мати феномен «метаболічної пам'яті», за якого епігенетичні зміни та пошкодження ДНК зберігаються навіть після нормалізації рівня глюкози крові. У цьому контексті збільшення PMS2-імунопозитивності можна розглядати як компенсаторний механізм, спрямований на подолання накопичених генетичних пошкоджень у тканинах сітківки. Особливий інтерес викликало суттєве збільшення частки PMS2-позитивних клітин при комбінованому застосуванні інсуліну та сорафенібу. Отримані результати узгоджуються з роботою A. Callan *et al.* [8] щодо ролі кіназних сигнальних шляхів у розвитку ДР, включаючи механізми внутрішньоклітинного сигналізу, нейрозапалення, реактивного гліозу та ангіогенного ремоделювання.

У дослідженні К.О. Usenko *et al.* [19] було показано, що блокада клітинних протеїніназ сорафенібом супроводжується зниженням експресії VEGF у сітківці при експериментальній ДР та пригніченням реактивного гліозу. Отримані у цьому дослідженні результати доповнюють наведені дані та дозволяють припустити участь MMR-асоційованих механізмів у реалізації протективного ефекту блокади клітинних протеїніназ. Також К.О. Usenko *et al.* було встановлено, що при експериментальній ДР різко зростають експресія каспази-3 та вміст протеїну Вах у тканинах сітківки, тоді як введення інсуліну – як окремо, так і у комбінації з сорафенібом – знижувало рівень цих проапоптотичних білків та гальмувало морфологічні прояви ДР. У зв'язку з цим підвищення PMS2 на тлі лікування не слід розглядати як безпосередню ознаку посилення апоптозу. Навпаки, отримані дані дозволяють припустити, що лікування інсуліном, особливо у поєднанні з сорафенібом, може зміщувати клітинну відповідь на діабет-індуковане ушкодження від p53-залежного

апоптотичного сценарію до репаративно-адаптивної відповіді, асоційованої з активацією MMR-системи. Відповідно до J.A. Awosika *et al.* [1], PMS2 бере участь не лише у процесах репарації ДНК, але й у регуляції p53-залежного апоптозу та клітинної відповіді на тяжке пошкодження генетичного матеріалу. Це узгоджується з даними A.J. Barber *et al.* [20] щодо апоптозу перичитів, нейродегенерації та загибелі гангліонарних клітин при ДР. Таким чином, підвищення експресії PMS2 може відображати комплексну адаптивну реакцію клітин сітківки, спрямовану як на підтримання геномної стабільності, так і на контроль ушкоджених клітин. Необхідно зазначити, що в сучасній офтальмології PMS2 практично не досліджується. Це пов'язано з тим, що даний протеїн традиційно розглядають переважно як онкопатологічний маркер, тоді як ДР класично вивчають у контексті мікроангіопатії, нейрозапалення та нейродегенерації [21-22]. Проте сучасні уявлення про патогенез ДР, зокрема публікації J. Sohn *et al.* [14] та S. Roy *et al.* [15], дедалі більше акцентують увагу на ролі пошкодження ДНК, клітинного старіння, епігенетичних порушень та мітохондріальної дисфункції. У цьому контексті оцінка PMS2-імунореактивності може становити перспективний напрямок дослідження порушень систем репарації ДНК при ДР.

ВИСНОВКИ

1. При розвитку експериментальної діабетичної ретинопатії у сітківці щурів відзначалося прогресуюче збільшення експресії PMS2 та, меншою мірою, p53, що свідчило про активацію клітинної відповіді на пошкодження ДНК.
2. PMS2-позитивні клітини локалізувалися переважно у шарі гангліонарних клітин та плексіформних шарах сітківки, тоді як p53-імунореактивність була більшою мірою асоційована із судинним руслом, що може свідчити про залучення

як нейрональних, так і мікросудинних компонентів сітківки до процесів геномного стресу при діабетичній ретинопатії.

3. Застосування інсуліну та сорафенібу супроводжувалося підвищенням експресії PMS2 та p53, найбільш вираженим при їх комбінованому введенні, що може відображати активацію MMR-асоційованої репаративно-адаптивної відповіді у клітинах сітківки.

4. Отримані результати дозволяють розглядати PMS2 як перспективний маркер клітинної відповіді на пошкодження ДНК при діабетичній ретинопатії та обґрунтовують доцільність подальшого вивчення систем репарації ДНК у патогенезі діабетичного ушкодження сітківки.

Обмеженням дослідження було те, що оцінка PMS2 та p53 базувалася виключно на імуногістохімічному аналізі без визначення функціональної активності систем репарації ДНК та MMR-асоційованих сигнальних шляхів.

Перспективним напрямком подальших досліджень може бути комплексна оцінка експресії та функціональної активності PMS2, MLH1 та інших компонентів системи репарації ДНК у тканинах сітківки при ДР.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Дане дослідження виконано за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0126U001773.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Будь-які конфлікти інтересів відсутні. Автори статті не брали участі у процесі рецензування чи прийняття редакційних рішень щодо власного рукопису.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Awosika JA, Gulley JL, Pastor DM. Deficient mismatch repair and microsatellite instability in solid tumors. *Int J Mol Sci.* 2025;26(9):4394. DOI: [10.3390/ijms26094394](https://doi.org/10.3390/ijms26094394)
- [2] Marinus MG. DNA mismatch repair. *EcoSal Plus.* 2012;5(1). DOI: [10.1128/ecosalplus.7.2.5](https://doi.org/10.1128/ecosalplus.7.2.5)
- [3] Chakraborty U, Alani E. Understanding how mismatch repair proteins participate in the repair/anti-recombination decision. *FEMS Yeast Res.* 2016;16(6):fow071. DOI: [10.1093/femsyr/fow071](https://doi.org/10.1093/femsyr/fow071)
- [4] He Y, Zhang L, Zhou R, Wang Y, Chen H. The role of DNA mismatch repair in immunotherapy of human cancer. *Int J Biol Sci.* 2022;18(7):2821–32. DOI: [10.7150/ijbs.71714](https://doi.org/10.7150/ijbs.71714)
- [5] Lee V, Murphy A, Le DT, Diaz LA Jr. Mismatch repair deficiency and response to immune checkpoint blockade. *Oncologist.* 2016;21(10):1200–11. DOI: [10.1634/theoncologist.2016-0046](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0046)
- [6] Morya AK, Ramesh PV, Nishant P, Kaur K, Gurnani B, Heda A, et al. Diabetic retinopathy: A review on its pathophysiology and novel treatment modalities. *World J Methodol.* 2024;14(4):95881. DOI: [10.5662/wjm.v14.i4.95881](https://doi.org/10.5662/wjm.v14.i4.95881)
- [7] Yudistira Y, Hendrawan KA, Andayani A, Ari Suryathi NM. Diabetic retinopathy: Pathogenesis, pathophysiology, and treatment. *Univ Med.* 2025;44(2):270–84. DOI: [10.18051/UnivMed.2025.v44.270-284](https://doi.org/10.18051/UnivMed.2025.v44.270-284)
- [8] Callan A, Jha S, Valdez L, Tsin A. Cellular and molecular mechanisms of neuronal degeneration in early-stage diabetic retinopathy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2024;22(5):301–15. DOI: [10.2174/0115701611272737240426050930](https://doi.org/10.2174/0115701611272737240426050930)
- [9] Zhang M, Zhang R, Zhao X, Ma Z, Xin J, Xu S, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of ocular diseases: An

- overview. *Mol Biol Rep.* 2024;51(1):454. DOI: [10.1007/s11033-024-09425-5](https://doi.org/10.1007/s11033-024-09425-5)
- [10] Long Y, Shi H, Ye J, Qi X. Complex relationship between oxidative stress and ovarian cancer: Prevention and therapeutic implications. *Antioxidants.* 2025;14(1):114. DOI: [10.3390/antiox14010114](https://doi.org/10.3390/antiox14010114)
- [11] Roos WP, Kaina B. DNA damage-induced cell death: From specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. *Cancer Lett.* 2013;332(2):237–48. DOI: [10.1016/j.canlet.2012.01.007](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.01.007)
- [12] Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [Internet]. 2010 September 22 [cited 2026 January 2]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj/eng>
- [13] Law of Ukraine No. 3447-IV. On Protection of Animals from Cruel Treatment [Internet]. 2006 February 21 [cited 2026 January 2]. Available from: https://protocol.ua/ua/pro_zahist_tvarin_vid_gorstokogo_povodgennya/
- [14] Sohn J, Lee SE, Shim EY. DNA damage and repair in eye diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3916. DOI: [10.3390/ijms24043916](https://doi.org/10.3390/ijms24043916)
- [15] Roy S, Kim D, Sankaramoorthy A. Mitochondrial structural changes in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *J Clin Med.* 2019;8(9):1363. DOI: [10.3390/jcm8091363](https://doi.org/10.3390/jcm8091363)
- [16] Usenko KO. Effect of receptor protein kinase inhibition on the morphogenesis of experimental diabetic retinopathy. *Ukr J Ophthalmol.* 2025;(1):47–53. DOI: [10.31288/oftalmolzh202514753](https://doi.org/10.31288/oftalmolzh202514753)
- [17] Ren J, Zhang S, Pan Y, Jin M, Li J, Luo Y, et al. Diabetic retinopathy: Involved cells, biomarkers, and treatments. *Front Pharmacol.* 2022;13:953691. DOI: [10.3389/fphar.2022.953691](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.953691)
- [18] Liu DD, Zhang CY, Zhang JT, Gu LM, Xu GT, Zhang JF. Epigenetic modifications and metabolic memory in diabetic retinopathy: Beyond the surface. *Neural Regen Res.* 2023;18(7):1441–9. DOI: [10.4103/1673-5374.361536](https://doi.org/10.4103/1673-5374.361536)
- [19] Usenko KO, Ziablitshev SV, Yevstifeiev DI, Dyadyk OO, Popova KI. Retinal glial activation in diabetic retinopathy: Therapeutic impact of multikinase inhibition with sorafenib. *Wiad Lek.* 2025;78(7):1309–18. DOI: [10.36740/WLek/208991](https://doi.org/10.36740/WLek/208991)
- [20] Barber AJ, Gardner TW, Abcouwer SF. The significance of vascular and neural apoptosis to the pathology of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(2):1156–63. DOI: [10.1167/iovs.10-6293](https://doi.org/10.1167/iovs.10-6293)
- [21] Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: Possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res.* 2023;18(5):976–82. DOI: [10.4103/1673-5374.355743](https://doi.org/10.4103/1673-5374.355743)
- [22] Li Z, Xie L, Zou L, Xiao S, Tao J. Overexpression of RAD54L attenuates osteoarthritis by suppressing the HIF-1 α /VEGF signaling pathway: Bioinformatics analysis and experimental validation. *PLoS One.* 2024;19(4):e0298575. DOI: [10.1371/journal.pone.0298575](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0298575)

Kateryna Usenko

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
 Bogomolets National Medical University
 01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-9907-6109>

Serhiy Ziablitsev

Doctor of Medical Sciences, Professor
 Bogomolets National Medical University
 01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

Olena Diadyk

Doctor of Medical Sciences, Professor
 P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine
 04112, 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Expression of PMS2 and p53 proteins in retinal tissues in experimental diabetic retinopathy and the effects of insulin and cellular protein kinase inhibition

Abstract

Relevance. The relevance of the study lies in the need to clarify the role of DNA repair mechanisms and genomic stress in the pathogenesis of diabetic retinopathy for the search for new therapeutic targets.

Aim. To determine the expression of PMS2 and p53 proteins in the retinal tissues of rats with experimental diabetic retinopathy (DR) and to assess the effects of insulin and the cellular protein kinase blocker sorafenib.

Materials and methods. The study was performed on 50 male Wistar rats. Diabetes mellitus was modelled by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (50 mg/kg). After 7 days, animals with persistent hyperglycaemia were randomised into groups: no treatment, insulin treatment, and combined treatment with insulin and sorafenib. Animals were withdrawn from the experiment after 7 days, 28 days, and 3 months. Immunohistochemical examination was performed using antibodies against PMS2 and p53. The proportion of immunopositive cells was determined per 100 cells in 5 fields of view.

Results. In intact animals, PMS2 and p53 immunoreactivity was minimal. During the development of experimental DR, the number of positively stained cells progressively increased. PMS2-positive cells were localised mainly in the ganglion cell layer and plexiform layers of the retina, whereas p53-positive cells were more strongly associated with the vascular bed. Treatment with insulin and sorafenib was accompanied by increased expression of both markers, with the most pronounced effect after combined administration of the drugs. After 3 months, combined therapy increased the proportion of PMS2-positive cells 2.5-fold and p53-positive cells 3.5-fold compared with the control group ($p < 0.05$).

Conclusions. The development of experimental DR is accompanied by activation of the PMS2- and p53-associated cellular response to DNA damage in retinal tissues. Increased PMS2 expression during treatment with insulin and sorafenib may reflect activation of MMR-associated reparative and adaptive mechanisms. The results support considering PMS2 as a promising marker of genomic stress in diabetic retinopathy.

Keywords: DNA repair; genomic stress; immunohistochemistry; sorafenib; replication.

**Олександр Несин**

Кандидат медичних наук, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-9197-4983>

Костянтин Печковський*

Кандидат медичних наук, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-5143-2768>

Ірина Печковська

Кандидат медичних наук, доцент
Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет»
02099, вул. Бориспільська, 2, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-1795-0566>

Сергій Самойленко

Кандидат медичних наук, доцент
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
04112, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-6441-3192>

Олексій Куваєв

Кандидат медичних наук, асистент
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-0012-333X>

**Клінічні особливості та діагностичні помилки
при проявах *pemphigus vulgaris* у порожнині рота****Анотація**

Актуальність. *Pemphigus vulgaris* – орфанне автоімунне бульозне захворювання, що характеризується утворенням внутрішньоепітеліальних пухирів та ерозій. У більшості випадків першими й тривалий час єдиними проявами є ураження слизової оболонки порожнини рота, які нерідко маскуються під поліморфну ексудативну еритему, кандидоз, хронічний рецидивний герпес чи інші поширені патології. Це зумовлює діагностичні помилки, затримку направлення пацієнтів до дерматолога та призначення неадекватної терапії. Вчасне розпізнавання ізольованих уражень слизової оболонки порожнини рота має вирішальне значення для прогнозу та якості життя пацієнтів.

Мета. Систематизувати клінічні прояви *pemphigus vulgaris* у порожнині рота, проаналізувати типові діагностичні помилки на етапі первинного звернення та розробити практичні рекомендації для лікарів щодо послідовності дій при підозрі на *pemphigus vulgaris*.

Матеріали та методи. Проведено проспективний клініко-описовий аналіз 42 пацієнтів із діагнозом *pemphigus vulgaris*, які звернулися до стоматологічного медичного центру Національного медичного університету імені О. О. Богомольця з 2018 по 2025 р. Використано клінічні, цитологічні (метод Тцанка) та серологічні (ELISA на анти Dsg1 та анти Dsg3) методи. Якість життя пацієнтів оцінювали за допомогою опитувальників SF 36v2 та DLQI. Статистичний аналіз проводили з використанням t тесту, тесту Манна-Уїтні та кореляційного аналізу за Спірменом ($p < 0,05$).

Приклад цитування:

Nesyn O, Pechkovskiy K, Pechkovska I, Samoilenko S, Kuvaiev O. Clinical features and diagnostic errors in the manifestations of *pemphigus vulgaris* in the oral cavity. Med Sci Ukr. 2026;22(2):56–65. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.07>

*Автор-кореспондент (konpech.work@gmail.com)



Результати. У 83,3 % пацієнтів первинні прояви були ізольованими ураженнями слизової оболонки порожнини рота, що значно ускладнювало диференційну діагностику. Середній інтервал між появою симптомів і встановленням діагнозу становив $3,5 \pm 0,6$ місяця, у жінок він був коротшим, ніж у чоловіків. На момент направлення всі пацієнти отримали хибні діагнози (кандидоз, поліморфна ексудативна еритема, хронічний рецидивний герпес тощо) та неадекватне лікування. Акантолітичні клітини виявлено у 47,6 % мазків при першому цитологічному дослідженні та у 100 % при повторних. Серологічне тестування підтвердило наявність анти Dsg3 у всіх пацієнтів та анти Dsg1 у 41,7 %, що узгоджується з фенотипом ізольованих і генералізованих форм. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між тривалістю діагностичної затримки та погіршенням якості життя ($p = 0,62$; $p < 0,01$).

Практичне значення. Раннє розпізнавання ізольованих уражень слизової оболонки порожнини рота та комбіноване застосування цитологічного й серологічного досліджень дозволяють скоротити діагностичну затримку, диференціювати форми *pemphigus vulgaris* та запобігти прогресуванню захворювання. Запропонована послідовність дій лікаря може слугувати практичним орієнтиром для стоматологів та оториноларингологів, підвищуючи настороженість і забезпечуючи своєчасне направлення пацієнтів для спеціалізованої допомоги.

Висновки. *Pemphigus vulgaris* у порожнині рота часто маскується під інші патології, що призводить до діагностичних помилок і затримки встановлення діагнозу. Цитологічне дослідження за методом Тцанка залишається простим і доступним інструментом, але потребує доповнення серологічними методами. Поєднання цих підходів забезпечує більш точну діагностику, покращує прогноз та якість життя пацієнтів.

Ключові слова: *pemphigus vulgaris*, диференційна діагностика; цитологічне обстеження; серологічне дослідження; якість життя.

ВСТУП

Pemphigus vulgaris (PV) (пухирчатка, Міжнародна класифікація хвороб 10: L10.0) – орфанне, загрозливе для життя, автоімунне бульозне захворювання, що проявляється утворенням внутрішньо-епітеліальних пухирів та ерозій [1-2]. Найчастіше перші прояви PV обмежуються ураженнями слизової оболонки порожнини рота (СОПР), які можуть бути єдиними на ранніх етапах захворювання та залишатися тривалий час основним симптомом. Ці прояви часто маскуються під інші, більш поширені патології, такі як кандидоз, хронічний рецидивний герпес, поліморфна ексудативна еритема та інші стани, що ускладнює правильну діагностику. Подібні клінічні симптоми можуть створювати значні труднощі для лікарів, особливо на етапі первинного звернення пацієнтів, коли існує високий ризик помилкового встановлення діагнозу та призначення неадекватного лікування. Тому важливо враховувати ці аспекти при діагностичному процесі, щоб своєчасно розпізнати захворювання та розпочати правильне лікування [3-4]. Частота PV становить, залежно від регіону проживання, 0,5-3 випадки на 100 000 населення, при цьому понад 70 % пацієнтів первинно звертаються зі скаргами на ерозії чи виразки та незначний біль чи дискомфорт (садніння) у ротовій порожнині [5]. Клінічні ознаки PV: тонкостінні пухирі, що швидко руйнуються, поверхневі «чисті» ерозії, ареактивність СОПР та варіабельність симптома Нікольського – часто призводять до діагностичних помилок. У таких випадках ерозії трактуються як поліморфна ексудативна еритема, кандидоз, хронічний рецидивний герпес, червоний плесканий лишай тощо, а цитологічне підтвердження акантолізу методом

Тцанка нерідко відкладається або дає хибнонегативні результати [6]. Недостатня настороженість лікарів щодо PV на етапі первинного звернення та відсутність своєчасного проведення цитологічного та серологічного дослідження, які дозволяють точно діагностувати захворювання, призводить до призначення неадекватної терапії. Замість скерування пацієнта до дерматолога та вжиття специфічних терапевтичних заходів, пацієнтам нерідко призначають протигрибкові препарати, антибіотики або місцеві антисептики, що не дають очікуваного ефекту і можуть погіршити стан через неправильне лікування основної патології [7]. З огляду на міждисциплінарний характер проблеми, ключове значення має своєчасна цитологічна і серологічна верифікація діагнозу PV [8]. Раннє розпізнавання ізольованих уражень СОПР дозволяє скоротити терміни діагностичної затримки, уникнути прогресування захворювання та покращити якість життя пацієнтів [9]. Саме тому систематизація клінічних особливостей PV та детальний аналіз діагностичних помилок є актуальним завданням сучасної медицини. Це дозволяє не лише покращити точність діагностики на ранніх етапах захворювання, але й мінімізувати ймовірність помилок при первинному огляді пацієнтів. Здійснення такого системного підходу є критичним для розвитку ефективних стратегій лікування, що сприяють своєчасному виявленню захворювання, зниженню діагностичних затримок та підвищенню рівня медичної допомоги. Крім того, це забезпечує більш точну диференціацію PV від інших захворювань, що дозволяє уникнути неадекватної терапії та покращити клінічні результати для пацієнтів. Мета роботи полягала в

систематизації клінічних проявів PV у порожнині рота, аналізі типових діагностичних помилок на етапі первинного звернення пацієнтів та розробці практичних рекомендацій для лікарів щодо послідовності дій при підозрі на PV.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано у форматі проспективного клініко-описового аналізу (case series) на основі даних 42 пацієнтів, які у період з 2018 по 2025 рік звернулись до стоматологічного медичного центру Національного медичного університету імені О. О. Богомольця – клінічної бази кафедри терапевтичної стоматології, з патологічними проявами на СОПР, і встановленим нами клінічним діагнозом PV. Пацієнти включалися послідовно при первинному зверненні, що забезпечувало проспективність дослідження. Вік становив 44-65 років (середній – $56,0 \pm 6,1$); 28 жінок (66,7 %) та 14 чоловіків (33,3 %), співвідношення жінки/чоловіки – 2:1. Пацієнти були мешканцями м. Києва, північних, центральних і південних регіонів України. Критеріями включення були ерозивно-виразкові ураження СОПР, позитивний симптом Нікольського, цитологічне підтвердження акантолізу. Критерієм виключення була відсутність інформованої згоди. Пацієнти із супутніми захворюваннями не виключалися з дослідження, оскільки завданням було встановлення діагнозу PV. Наявність коморбідних станів не впливала на включення до вибірки, але враховувалася при клінічному описі випадків. Аналіз анамнестичних даних включав оцінку попередніх діагнозів, термінів звернення пацієнтів до медичних закладів та обсягу проведеної емпіричної терапії. Клінічна діагностика, цитологічне дослідження за Тцанком [10] та серологічне визначення антитіл до десмоглеїнів 1 і 3 методом Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) [11] застосовувалися послідовно: серологічне тестування призначалося лише після двох хибнонегативних цитологічних заключень, що відповідало принципам раціональної діагностики – поступовий перехід від простих і доступних методів до більш складних та дорогих, із обґрунтованою необхідністю кожного етапу.

Первинна діагностика ґрунтувалася на клінічному огляді пацієнтів із оцінкою характерних уражень слизових оболонок та шкіри. Симптом Нікольського перевіряли шляхом легкого тертя на непошкодженій ділянці СОПР чи шкіри поблизу ураження; позитивний результат визначався як відшарування епітелію чи епідермісу з утворенням пухиря і ерозії. Цитологічне дослідження проводили на матеріалі, взятому з дна ерозій та свіжих пухирів за методом Тцанка. У випадках, коли акантолітичні клітини не виявлялися, виконували повторні зішкрібання та аналіз мазків із ділянок дна

новоутворених пухирів. Повторні дослідження здійснювали з інтервалом 7-10 днів (щотижня), що відповідало сучасним рекомендаціям і дозволяло отримати матеріал з активних уражень. Серологічне дослідження проводили у 12 пацієнтів, у яких цитологічне обстеження двічі дало хибно негативні результати. Для цих пацієнтів додатково визначали наявність аутоантитіл до десмоглеїнів 1 та 3 за методом ELISA. Дослідження сироватки венозної крові виконували у приватній сертифікованій лабораторії Synevo (Україна), яка має відповідну ліцензію на роботу з біологічними матеріалами.

Для оцінки якості життя пацієнтів використовували стандартизовані опитувальники Short Form (SF)36v2 та Dermatology Life Quality Index (DLQI). Опитування проводили після верифікації діагнозу, перед направленням пацієнтів на спеціалізоване лікування до дерматологів. Пацієнти заповнювали анкети самостійно, відповідно до офіційних інструкцій, перекладених та адаптованих українською мовою. Обробка даних здійснювалася згідно зі стандартними рекомендаціями для цих інструментів: для SF36v2 розраховували шкали фізичного та психічного компонентів здоров'я за алгоритмом розробників; для DLQI підраховували сумарний бал (0-30), який інтерпретували відповідно до загальноприйнятих категорій впливу дерматологічних захворювань на якість життя. Результати вводили у електронну базу даних та аналізували статистично з використанням описових показників (середнє значення, стандартне відхилення) та порівняльних тестів залежно від структури вибірки. Описову статистику ($M \pm SD$) використовували для характеристики віку пацієнтів, тривалості діагностичної затримки, кількості консультацій до встановлення діагнозу, кількості уражених ділянок СОПР та показників якості життя (SF36v2, DLQI). Для порівняння середніх значень тривалості діагностичної затримки між чоловіками та жінками застосовували *t*-тест. Для порівняння кількості консультацій до встановлення діагнозу між групами використовували тест Манна-Вітні, оскільки дані мали непараметричний характер. Для оцінки зв'язку між тривалістю діагностичної затримки та показниками якості життя (SF36v2, DLQI), а також між тривалістю затримки та статтю пацієнтів застосовували кореляцію Спірмена. Аналіз проводили у програмному забезпеченні IBM SPSS Statistics v.26 та Microsoft Excel 2019. Рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$.

Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації [12], у рамках ініціативнопошукової науководослідної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Удосконалення методів діагностики та лікування пацієнтів з окремими запальними та онкологічними захворюваннями вуха, носа

та горла» (РК 0117U006094, 2017-2021), та НДР кафедри терапевтичної стоматології НМУ ім. О. О. Богомольця: «Розробка та впровадження науково-обґрунтованих алгоритмів ранньої діагностики і диференційованого лікування захворювань твердих тканин зубів та пародонту» (№ 0119U104010, 2018-2022) та її пролонгації – «Мультидисциплінарний підхід до профілактики та лікування захворювань твердих тканин зубів та пародонта у осіб працездатного віку» (№ 0119U104010, 2023-2025). Дослідження не отримувало зовнішнього фінансування. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У 95,2 % пацієнтів (n = 40) відзначалися скарги на дискомфорт (садніння) чи незначний біль у порожнині рота, які посилювалися при збільшенні площі ерозій. У 83,3 % випадків (n = 35) перші пухирі та ерозії були обмежені слизовою оболонкою порожнини рота без уражень шкіри. У 92,9 % пацієнтів

(n = 39) ураження локалізувалися на кількох ділянках порожнини рота (в середньому $3,7 \pm 1,5$ ділянок). Найчастіше уражались слизова оболонка щік (81,0 %, n = 34), м'яке піднебіння (76,2 %, n = 32) та язик (57,1 %, n = 24). Крім того, у 73,8 % (n = 31) пацієнтів відзначалася хрипота, що свідчить про залучення позаротових локалізацій. Симптом Нікольського при першому відвідуванні визначався у 52,4 % пацієнтів (n = 22), причому у 47,6 % (n = 20) він проявлявся лише при провокації на СОПР. Середній інтервал між появою клінічних ознак і встановленням діагнозу становив $3,5 \pm 0,6$ місяця, при цьому у жінок він був коротший – $2,79 \pm 0,5$ місяця, а у чоловіків довший – $4,23 \pm 0,55$ місяця, що підтверджує різницю між групами та позитивний кореляційний зв'язок ($\rho = 0,62$; $p < 0,01$). До моменту направлення всі пацієнти пройшли численні консультації, отримали попередні діагнози та 100 % неадекватне лікування. Розподіл пацієнтів за типом клінічних проявів та результатами лабораторних обстежень представлено в Таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл клінічних проявів

Тип проявів	Кількість пацієнтів з верифікованим діагнозом (n = 42)	Частка (%)
Ураження лише СОПР	35	83,3
Ураження СОПР + шкіра	7	16,7
Позитивний симптом Нікольського на момент звернення	22	52,4
Акантолітичні клітини в мазку	20	47,6
Виявлено анти-Dsg3*	12	100
Виявлено анти-Dsg1*	5	41,7

Джерело: розроблено авторами

До направлення у стоматологічний центр всі пацієнти були оглянуті кількома лікарями – 33,3 % (14 пацієнтів) чотирма, 19,0 % (8) п'ятьма, 14,3 % (6) шістьма, а решта 33,3 % (14) сімома або більше, у середньому $6,2 \pm 1,8$ лікарями. Першими спеціалістами, які оглянули хворих на РВ, були сімейні лікарі чи терапевти (45,2 % – 19 пацієнтів), оториноларингологи (31,0 % – 13), стоматологи (16,7 % – 7) та інші фахівці (7,1 % – 3). У направленнях зазначалися діагнози: поліморфна ексудативна еритема (31,0 %; 13 пацієнтів), кандидоз (23,8 %; 10), хронічний рецидивний герпес (16,7 %; 7), хронічний рецидивний афтозний стоматит (11,9 %; 5), червоний плескатий лишай (9,5 %; 4), лейкоплакія (4,8 %; 2) та бульозний пемфігоїд (2,4 %; 1). Акантолітичні клітини було виявлено у 47,6 % мазків (n = 20) під час першого цитологічного обстеження. При повторних дослідженнях кількість пацієнтів із позитивними результатами зростала, що дозволило до кінця спостереження підтвердити діагноз у 100 % випадків. 12 (28,6 %) пацієнтам проведено серологічне

дослідження на аутоантитіла до десмоглеїнів 1 і 3. У 100 % випадків виявлено антиDsg3, у 42 % – антиDsg1, що узгоджується з клінічними проявами (ізольоване ураження СОПР чи генералізована форма). 31,0 % пацієнтам (n = 13) остаточний діагноз РВ був встановлений із затримкою понад 2 тижні, а у 16,7 % (n = 7) – понад 3 тижні після первинного звернення. Розподіл пацієнтів за часом підтвердження остаточного діагнозу у стоматологічному медичному центрі НМУ імені О. О. Богомольця наведено на Рисунку 1. Графік демонструє зростання кількості пацієнтів із підтвердженим діагнозом: з 47,6 % – на першому тижні, до повної верифікація (100 %) – на шостому тижні. Таким чином, у перші два тижні діагноз РВ було верифіковано у 69 % пацієнтів. Оцінка за шкалами SF36v2 та DLQI, проведена після верифікації діагнозу, показала значне зниження показників у доменах «емоційне функціонування», «соціальна активність» та «біль». Середній DLQI становив $13,4 \pm 3,2$ бали, що відповідає вираженому негативному впливу захворювання на повсякденне життя.

При порівнянні клінічних форм встановлено, що середній DLQI у пацієнтів з ізольованим ураженням СОПР дорівнював $12,1 \pm 2,8$ бали, тоді як у пацієнтів із ураженням СОПР разом зі шкірою – $16,8 \pm 3,1$ бали ($p < 0,05$), що свідчить про більш значний вплив генералізованих форм PV на якість життя. Кореляційний аналіз виявив позитивний зв'язок між тривалістю діагностичної затримки та рівнем DLQI ($\rho = 0,62$; $p < 0,01$): чим довше пацієнт залишався без остаточного діагнозу, тим більше погіршувалася якість життя. За результатами SF36v2 найбільше зниження показників

спостерігалось у сферах емоційного та соціального функціонування, а також у домені «біль». Пацієнти повідомляли про обмеження фізичного функціонування, зниження працездатності та труднощі у соціальних контактах. Комплексний аналіз інтегральних показників SF36v2 засвідчив виражене зниження як Physical Component Summary, так і Mental Component Summary, що підтверджує негативний вплив PV на фізичні та психоемоційні аспекти життя. Для ілюстрації клінічних проявів PV наведено Рисунки 2-13, які демонструють характерні ознаки захворювання.

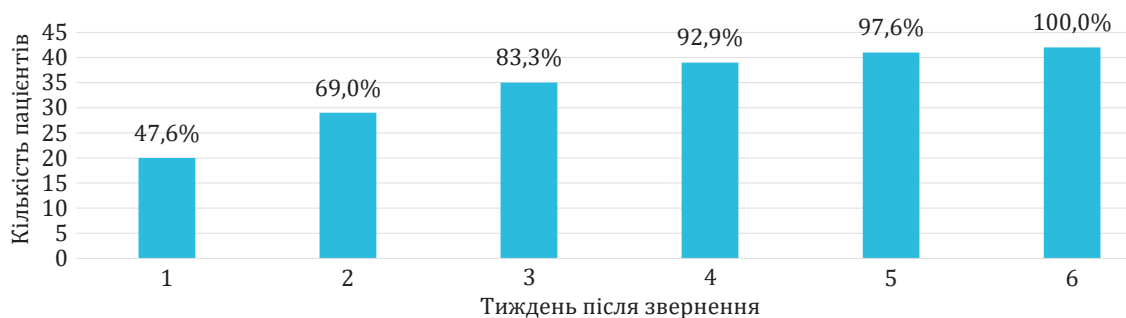


Рисунок 1. Динаміка верифікації діагнозу PV

Джерело: розроблено авторами

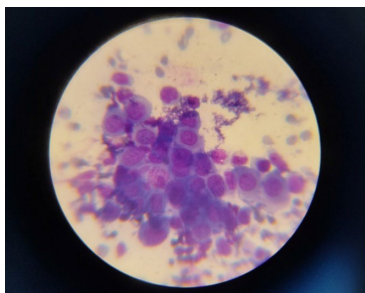


Рисунок 2. Акантолітичні епітеліальні клітини СОПР – клітини Тцанка

Джерело: авторське фото



Рисунок 3. Симптом Нікольського на СОПР

Джерело: авторське фото



Рисунок 4. Язик – мацерований епітелій на спинці, бокових та нижній поверхнях

Джерело: авторське фото



Рисунок 5. Щока – ерозії, закриті покривками відшарованого мацерованого епітелію

Джерело: авторське фото



Рисунок 6. Нижня губа – плівки відшарованого епітелію та уривки покривок пухирів

Джерело: авторське фото



Рисунок 7. Ретромоларна ділянка – червоні поверхневі ерозії без кровоточивості та запальної реакції навколо

Джерело: авторське фото



Рисунок 8. Піднебіння та піднебінні дужки – червоні ерозії, оточені ареактивною слизовою оболонкою
Джерело: авторське фото



Рисунок 9. Мацерований епітелій, що вкриває ерозивну поверхню ураження
Джерело: авторське фото



Рисунок 10. Ясна нижньої щелепи – відшарований (мацерований) епітелій у фронтальній ділянці без запальної реакції
Джерело: авторське фото



Рисунок 11. Альвеолярний відросток верхньої щелепи та щока – червоні ерозії, частково прикриті мацерованим епітелієм, без реактивних змін оточуючих тканин
Джерело: авторське фото



Рисунок 12. Ясна нижньої щелепи – ерозії сосочкової та маргінальної частин без запальної реакції оточуючих тканин
Джерело: авторське фото



Рисунок 13. Генералізована форма PV- ураження СОПР, червоної облямівки губ, слизової та шкіри носа
Джерело: авторське фото

Представлено цитологічну ознаку – акантолітичні клітини Тцанка (Рис. 2) та симптом Нікольського (Рис. 3). Типові ерозивно-бульозні ураження СОПР показані на різних ділянках: язик (Рис. 4), щока (Рис. 5), губа (Рис. 6), ретромолярна ділянка (Рис. 7), піднебіння та піднебінні дужки (Рис. 8), ясна (Рис. 10, 12) та альвеолярний відросток (Рис. 11). Мацерація епітелію на поверхні ерозій продемонстрована на Рисунках 4-6, 10-12. На Рисунку 13 наведено приклад генералізованої форми PV з ураженням СОПР, червоної облямівки губ, слизової оболонки та шкіри носа. Ілюстративний блок наочно демонструє особливості та різноманітність проявів PV на СОПР.

Отже, PV залишається складним для ранньої діагностики захворюванням, особливо при ізольованих ураженнях СОПР. Клінічна картина часто маскується під поширені патології, що зумовлює діагностичні помилки та затримку направлення пацієнтів до дерматолога. Отримані дані узгоджуються з літературою, де відзначається низька настороженість лікарів первинної ланки та обмежене застосування специфічних методів [13]. Ізольовані ураження СОПР у більшості пацієнтів (83,3 %) підтверджують, що саме вони є ключовим діагностичним маркером. Водночас, середній

інтервал між появою симптомів і встановленням діагнозу – $3,5 \pm 0,6$ місяця – свідчить про системну проблему диференційної діагностики. Типові помилки діагностики (поліморфна ексудативна еритема, кандидоз, афтозний стоматит, герпес тощо) – замість діагнозу PV – узгоджуються з даними V.A. Litvinov [14]. Це підкреслює необхідність підвищення настороженості лікарів первинної ланки, отоларингологів та стоматологів. Затримка діагностики має клінічні, психоемоційні та організаційні наслідки. Клінічно вона сприяє прогресуванню уражень СОПР та генералізації процесу. Психоемоційно – супроводжується зростанням дискомфорту, соціальною дезадаптацією та емоційним виснаженням, що підтверджується високими показниками DLQI, отриманими O. Segal *et al.* [15]. Організаційно – збільшує навантаження на систему спеціалізованої допомоги та витрати на лікування, було підкреслено D. Didona *et al.* [16]. Метод Тцанка підтвердив свою діагностичну цінність: акантолітичні клітини виявлялися у 47,9 % пацієнтів при першому дослідженні та у 100 % при повторних. Переваги методу – швидкість, доступність, мінімальна інвазивність. Водночас є обмеження – залежність від досвіду лікаря, можливість хибнонегативних результатів при мінімальних

ураженнях та відсутність диференціації підтипів. ELISA на антиDsg1 та антиDsg3 підтвердив високу специфічність і практичну значущість. АнтиDsg3 асоціювався з ізольованим ураженням СОПР, тоді як антиDsg1 – з генералізованими формами, що узгоджується з міжнародними даними. Серологічне дослідження було вирішальним у випадках хибнонегативних цитологічних висновків, виконуючи роль додаткової підтверджувальної ланки [17]. Це підтверджує концепцію «молекулярного профілю» PV J. Wang *et al.* [18], важливу для прогнозування ризику генералізації та моніторингу терапії. Оптимальним є комбіноване застосування цитологічного та серологічного методів. Такий підхід дозволяє скоротити діагностичну затримку, своєчасно

диференціювати форми PV та покращити прогноз. Отримані дані підтверджують значний негативний вплив PV на фізичні та психоемоційні аспекти життя, що узгоджується з попереднім дослідженням R. Czerninski *et al.* [19]. Вищі показники DLQI у пацієнтів із комбінованим ураженням СОПР і шкіри свідчать про більшу тяжкість генералізованих форм. Виявлений зв'язок між діагностичною затримкою та погіршенням якості життя підкреслює необхідність ранньої верифікації діагнозу, що корелює з висновками J.Y. Sun *et al.* [20]. Розроблена в цьому дослідженні послідовність дій лікаря при підозрі на PV, може слугувати практичним орієнтиром у випадках ерозивно-виразкових уражень СОПР, що не піддаються стандартній терапії (Таблиця 2).

Таблиця 2. Послідовність дій лікаря при підозрі на PV

Етап	Дії	Мета
1. Первинний огляд	Виявлення ерозій, що тривало не загоюються; оцінка анамнезу	Підвищення настороженості
2. Виключення поширених патологій	Кандидоз, поліморфна ексудативна еритема, афтозний стоматит, червоний плесканий лишай, бульозний пемфігоїд, хронічний рецидивний герпес, лейкоплакія	Зменшення ризику хибного діагнозу
3. Виявлення клітин Тцанка	Мазки з дна «свіжої» ерозії	Виявлення акантолітичних клітин
4. Направлення на серологічне дослідження	Визначення антиDsg3 та антиDsg1	Підтвердження діагнозу, прогнозування перебігу
5. Оцінка якості життя	Використання DLQI або SF36V2	Врахування психоемоційного та фізичного стану пацієнта
6. Консультація дерматолога	Маршрутизація пацієнта до дерматолога	Своєчасне адекватне лікування та спостереження

Джерело: розроблено авторами

Застосування такої послідовності дозволяє скоротити діагностичну затримку та забезпечити своєчасне направлення пацієнтів для спеціалізованої допомоги. Важливо підкреслити, що своєчасна діагностика є передумовою ефективного лікування, яке сьогодні базується на сучасних імуносупресивних та таргетних стратегіях.

ВИСНОВКИ

1. PV уражає СОПР значно частіше, ніж шкіру, і саме ізольовані прояви у ротовій порожнині стають причиною діагностичних помилок та затримки встановлення діагнозу.

2. У 83,3 % пацієнтів первинні прояви були обмежені СОПР, що ускладнювало диференційну діагностику та призводило до хибних діагнозів – кандидозу, поліморфної ексудативної еритеми, хронічного рецидивного герпесу тощо. Середній інтервал між появою симптомів і встановленням правильного діагнозу становив 3,5 місяця, причому у чоловіків він був довший, ніж у жінок. Це підтверджує, що фактор часу має вирішальне значення для прогнозу та якості життя пацієнтів.

3. Біль при PV у порожнині рота на початкових етапах не є вираженим: пацієнти відзначають лише

дискомфорт чи садніння. Лише з часом, у міру збільшення площі ерозій, інтенсивність болю поступово наростає, що негативно впливає на харчування, мовлення та загальний стан пацієнтів.

4. Цитологічне дослідження за методом Тцанка виявило акантолітичні клітини у 47,6 % випадків при першому дослідженні, але при повторних спробах діагноз підтверджувався у 100 % пацієнтів. Серологічне тестування на антитіла до десмоглеїнів 1 і 3 показало високу чутливість: анти-Dsg3 виявляли у всіх пацієнтів, анти-Dsg1 – у 41,7 %, що узгоджується з фенотипом ізольованих та генералізованих форм PV. Це доводить необхідність комбінованого застосування цитологічних і серологічних методів для скорочення діагностичної затримки.

5. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між тривалістю діагностичної затримки та погіршенням якості життя ($p = 0,62$; $p < 0,01$). Пацієнти повідомляли про поступове зниження рівня емоційного та соціального функціонування, а також про наростання больового синдрому.

6. Своєчасне розпізнавання ізольованих уражень СОПР, підвищення настороженості лікарів первинної ланки та використання комбінованих діагностичних методів є ключовими факторами для

запобігання прогресуванню, покращення прогнозу захворювання та збереження якості життя пацієнтів.

7. Автори наголошують на міждисциплінарному значенні проблеми: стоматологи, оториноларингологи та сімейні лікарі мають бути обізнані з типовими проявами РВ, щоб своєчасно направляти пацієнтів до дерматолога. Такий підхід дозволяє зменшити діагностичну затримку, уникнути призначення неадекватної терапії та забезпечити більш ефективне лікування.

Обмеження дослідження. Відносно невелика вибірка (42 пацієнти) та описовий проспективний дизайн не виключають систематичних похибок і неповноти даних. Серологічні тести (антиDsg1, антиDsg3) виконувалися лише у частини пацієнтів, що обмежує оцінку їх ролі. Соціальнопсихологічні чинники враховані частково, а стандартизовані шкали не відображають культурних особливостей пацієнтів. Отримані результати слід розглядати як попередні й підтвердити у мультицентрових

проспективних дослідженнях із більшою вибіркою та ширшим спектром діагностичних методів.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні мультицентрові проспективні роботи з більшою вибіркою пацієнтів, уніфікацією діагностики та розширенням лабораторних методів (ELISA, імуноблотинг) для точнішої оцінки антитільного профілю.

Відмова від відповідальності. Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установ.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Немає.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

ДЖЕРЕЛА

- [1] National Center for Health Statistics: Classification of Diseases, Functioning, and Disability. ICD-10-CM [Internet]. 2024 June 7 [cited 2025 September 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd-10-cm/index.html>
- [2] Oliinyk IO, Suprun KG, Havriushenko AS. A clinical case of pemphigus vulgaris (Diagnostic and treatment challenges in a wartime setting). *Dermatol Venereol*. 2024;4:26–8. DOI: 10.33743/2308-10667-2024-4-26-28
- [3] Danilevskiy MF, Borysenko AV, Nesyn OF, Rakhnii ZhI, Kononova OV. *Therapeutic dentistry: Diseases of the oral mucosa*. Vol 4. 2nd ed. Kyiv: All-Ukrainian Specialised Publishing House “Medicine”; 2021. 640 P.
- [4] Ribeiro Carlete Filho S, Morais da Silva LA, Maia CR, Andrade Santos PR, Alves PM, Andrade Santos PP. Oral pemphigus vulgaris diagnostic characteristics and treatment: A systematic review. *Med Mol Morphol*. 2025;58:1–22. DOI: 10.1007/s00795-024-00414-y
- [5] Zhao L, Chen Y, Wang M. The global incidence rate of pemphigus vulgaris: A systematic review and meta-analysis. *Dermatology*. 2023;239(4):514–22. DOI: 10.1159/000530121
- [6] Giannetti L, Generali L, Bertoldi C. Oral pemphigus. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(3):383–8. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.05887-X
- [7] Jindal A, Rao C, Pai SB, Rao R. Utility of oral mucosa as a substrate for the serodiagnosis of pemphigus: A descriptive analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2022;88(2):156–61. DOI: 10.25259/IJDVL.469.20
- [8] Chaudhari S, Meshram N, Bhatkule M, Srivastava A, Gadkari R. Tzanck smear: Old handy tool in modern dermatology. *Diagn Cytopathol*. 2025;53(7):333–43. DOI: 10.1002/dc.25470
- [9] Altay E, Temiz SA, Özer İ, Daye M, Dursun R. The evolution of Tzanck smear publications: A bibliometric analysis with research trends and global productivity. *Turk J Dermatol*. 2025;19(3):158–68. DOI: 10.4274/tjd.galenos.2025.26817
- [10] Schmitt T, Huber J, Pircher J, Schmidt E, Waschke J. The impact of signaling pathways on the desmosome ultrastructure in pemphigus. *Front Immunol*. 2024;15:1497241. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1497241
- [11] Zhou Y, Wang Y, Wang M, Zhou X, Luo L, Yan W, et al. Factors associated with persistent anti-desmoglein positivity after remission in pemphigus vulgaris: A prospective registry-based cohort study. *Front Immunol*. 2025;16:1557556. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1557556
- [12] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
- [13] Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(11):2151–77. DOI: 10.1111/jdv.16752
- [14] Litvinov VA. Features of quality of life in patients with acantholytic pemphigus according to the results of the SF-36V2 questionnaire and the Dermatological Quality of Life Index during glucocorticosteroid therapy. *Ukrainian J Med Biol Sport*. 2021;6(6):123–33. DOI: 10.26693/jmbs06.06.123

- [15] Segal O, Goldzweig G, Tako E, Barzilai A, Lyakhovitsky A, Baum S. Illness perception, perceived social support and quality of life in patients with pemphigus vulgaris: What should dermatologists know? *Acta Derm Venereol.* 2021;101(4):adv00441. DOI: [10.2340/00015555-3785](https://doi.org/10.2340/00015555-3785)
- [16] Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and future therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2019;10:1418. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01418](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01418)
- [17] Delavarian Z, Layegh P, Pakfetrat A, Zarghi N, Khorashadizadeh M, Ghazi A. Evaluation of desmoglein 1 and 3 autoantibodies in pemphigus vulgaris: Correlation with disease severity. *J Clin Exp Dent.* 2020;12(3):e237–43. DOI: [10.4317/jced.56289](https://doi.org/10.4317/jced.56289)
- [18] Wang J, Wu H, Cong W, Zheng J, Li X, Pan M. Psychological morbidity in patients with pemphigus and its clinicodemographic risk factors: A comparative study. *J Dermatol.* 2023;50(10):1237–45. DOI: [10.1111/1346-8138.16875](https://doi.org/10.1111/1346-8138.16875)
- [19] Czerninski R, Abu Elhawa M, Cleiman M, Keshet N, Haviv Y, Armoni-Weiss G. Oral involvement and pain among pemphigus vulgaris patients as a clinical indicator for management – an epidemiological and clinical study. *Appl Sci.* 2025;15(18):10145. DOI: [10.3390/app151810145](https://doi.org/10.3390/app151810145)
- [20] Sun JY, Roh MR, Kim SC. Quality of life evaluation in Korean patients with pemphigus. *Ann Dermatol.* 2015;27(5):492–8. DOI: [10.5021/ad.2015.27.5.492](https://doi.org/10.5021/ad.2015.27.5.492)

Oleksandr Nesyn

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-9197-4983>

Kostiantyn Pechkovskyi

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-5143-2768>

Iryna Pechkovska

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Private Higher Educational Institution “Kyiv Medical University”
02099, 2 Boryspilska Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-1795-0566>

Serhii Samoilenko

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine
04112, 9 Dorohozytska Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-6441-3192>

Oleksii Kuvaiev

PhD in Medical Sciences, Assistant Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-0012-333X>

Clinical features and diagnostic errors in the manifestations of *pemphigus vulgaris* in the oral cavity

Abstract

Relevance. *Pemphigus vulgaris* is a rare autoimmune bullous disease characterised by the formation of intraepithelial blisters and erosions. Often, the oral mucous membrane is the first and, for quite some time, the only area affected by this disease. The oral manifestation of the disease is often misdiagnosed as erythema multiforme, candidiasis, recurrent herpes simplex infection or common diseases, which results in errors in diagnosis, late referral to a dermatologist, and inappropriate treatment. Timely recognition of the lesion will affect the prognosis and quality of life of the patient.

Aim. To generalise clinical manifestations of the oral cavity affected by *pemphigus vulgaris*, to analyse errors made when diagnosing at the stage of primary diagnosis, and to develop practical recommendations on the order of actions for physicians when suspected of *pemphigus vulgaris*.

Materials and methods. A prospective clinical, descriptive analysis of 42 patients diagnosed with *pemphigus vulgaris*, who were treated at the dental medical centre, O.O. Bogomolets National Medical University, was conducted. The observation period covered 2018-2025. Clinical, cytological (Tzanck smear), and serological methods (ELISA for anti-Dsg1 and anti-Dsg3 antibodies) were used. The quality of life in patients was measured using of the SF-36v2 and DLQI questionnaires. Statistical analysis was performed using of the t-test, the Mann-Whitney test, and Spearman's correlation analysis ($p < 0.05$).

Results. Primary symptoms manifested as lesions of the oral mucous membrane in 83.3% of patients. In these cases, the differential diagnosis was difficult. The duration of the period between the first symptom and the diagnosis was 3.5 ± 0.6 months on average and was shorter in women than in men. At the time of referral, all patients had received incorrect diagnoses (candidiasis, erythema multiforme, recurrent herpes simplex infection) and inappropriate treatment. During the primary examination, acantholytic cells were detected by cytological examination in 47.6% of smears. When examining repeat cytological smear, it was found that acantholytic cells were present in 100% of cases. Serological testing confirmed the presence of anti-Dsg3 antibodies in all patients and anti-Dsg1 antibodies in 41.7%, which is consistent with the phenotype of the isolated and generalised forms. It was found that there was a direct correlation between the time of diagnostic uncertainty and the decline in quality of life ($\rho = 0.62$, $p < 0.01$).

Practical significance. Prompt identification of solitary lesions on the oral mucosa together with the simultaneous use of cytological and serological techniques minimises the time for establishing the correct diagnosis, helps differentiate between the various types of *pemphigus vulgaris* and prevents further evolution of the disease. The suggested pattern of clinical actions can serve as a working guideline to dentists and otolaryngologists to facilitate the timely and accurate detection of disease and the timely referral of patients to the corresponding specialists.

Conclusions. Oral manifestations of *pemphigus vulgaris* can manifest clinically as other pathologies and often lead to misdiagnosis and delayed diagnosis. Tzanck smear test is a very simple diagnostic tool and does not require special equipment, but this method should be performed together with serological research for a more accurate diagnosis of the disease, and as a result, better prognosis and higher quality of life of patients.

Keywords: *pemphigus vulgaris*, differential diagnosis; cytological examination; serological investigation; quality of life.

**Ірина Заболотна***

Кандидат медичних наук, доцент
Донецький національний медичний університет
25031, вул. Юрія Коваленка, 4-А, м. Кропивницький, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-3284-0392>

Тетяна Богданова

Кандидат педагогічних наук, доцент
Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
03056, просп. Берестейський, 37, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-5501-132X>

**Визначення предикторів некаріозних пришийкових уражень зубів
методом логістичного регресійного аналізу****Анотація**

Актуальність. Некаріозні пришийкові ураження зубів залишаються другою після карієсу та його ускладнень причиною звернення до стоматолога.

Мета. Визначення предикторів виникнення і прогресування клиновидного дефекту (КД) та ерозії (Е) емалі зубів у пацієнтів молодого віку.

Матеріали та методи. Були обстежені 272 пацієнта (середній вік $24,3 \pm 6,9$ роки), в яких потенційні предиктори були зібрані під час огляду та методом анкетування. Для аналізу сили асоціації між чинниками та наслідком був використаний показник відношення шансів (ВШ) у межах 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Для встановлення предикторів був застосований однофакторний і багатофакторний логістичний регресійний аналіз.

Результати. Незалежними предикторами виникнення КД були швидкість слиновиділення менша за 0,5 мл/хв, гігієнічна звичка прикладати тиск на зубну щітку, вік 25 років і старше, наявність рецесії ясен і видалених зубів. Прихованими предикторами розвитку КД були показники рН ротової рідини (РР) менші за 6,9 ум. од., поведінкові фактори, клінічні маркери. Потенційно захисними були змінні з ВШ < 1: тривалість чищення зубів протягом трьох хвилин і більше, вживання йогурту та бананів. Для предиктору «вживання фруктів» було визначено існування конфаундингу. Незалежними предикторами виникнення Е емалі були наявність оклюзійної стертості зубів і тріщин емалі; факторами-модифікаторами – показники рН РР менші за 6,9 ум. од. і звичка чистити зуби до сніданку. Але широкі ДІ, визначені для усіх предикторів появи Е емалі при однофакторному логістичному регресійному аналізі, а також незначна кількість спостережень вказують на попередність результатів та необхідність їх підтвердження. Більшість предикторів прогресування некаріозних пришийкових уражень зубів були прихованими та мали широкі ДІ при однофакторному логістичному регресійному аналізі, що свідчить про нестабільність оцінки та потребує подальших досліджень на більших вибірках.

Висновки. Використання методу логістичного регресійного аналізу дозволило визначити статистично незалежні та приховані предиктори, які рекомендовано враховувати при діагностиці та складанні плану лікування некаріозних пришийкових уражень зубів у пацієнтів молодого віку.

Ключові слова: ерозія; клиновидний дефект; дієтичні та гігієнічні звички; ротова рідина; тріщини.

ВСТУП

Некаріозна патологія зубів у 55 % випадків діагностується у пришийковій ділянці (ПД). Це ураження, які утворюються в області емалево-цементної межі: клиновидні дефекти (КД) та ерозії (Е) емалі [1].

Їх етіологія багатофакторна, а профілактика утруднена за відсутності чіткого уявлення про предиктори [2]. Детальний огляд етіопатогенетичних чинників некаріозної пришийкової патології зубів,

Приклад цитування:

Zabolotna I, Bohdanova T. Determination of predictors of non-carious cervical lesions of teeth using logistic regression analysis. Med Sci Ukr. 2026;22(2):66–75. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.08>

*Автор-кореспондент (myhelp200@gmail.com)



проведений М. Dioguardi *et al.* [3], показав, що вони мають відмінності від карієсу. Виникнення КД та Е все частіше пов'язують з демінералізуючою дією кислот, що розчиняють мінерали емалі. Кислоти можуть мати різне походження. Мова йде як про дієтичні кислоти, присутні в їжі та напоях, так і про кислоти, що виробляють бактерії. У сукупності у ротовій порожнині (РП) створюються додаткові умови для зниження рН ротової рідини (РР). Але, на думку С.І. Goodacre *et al.* [4], незалежно від механізму розвитку некаріозної пришийкової патології зубів, демінералізація уявляє зворотний процес. Емаль здатна до оборотного ізоморфного заміщення своїх іонів на іони слини без руйнування кристалічної структури та різкої зміни властивостей. Це мінімізує її демінералізацію та посилює ремінералізацію, яка здійснюється за рахунок РР, перенасиченої по відношенню до зубної емалі іонами [5]. Тому слину розглядають як один із важливих біологічних факторів, що має внутрішньоротовий нейтралізуючий ефект до дії кислоти. Але для цього необхідні сприятливі умови у РП. У першу чергу у нормі повинні бути біофізичні показники РР: швидкість слиновиділення (Шс), рН та буферна ємність [6]. У сучасному дискурсі активно обговорюється роль інших місцевих етіологічних чинників. Все більше уваги приділяється зв'язку між зубною оклюзією, скронево-нижньощелепними розладами, парафункціями та некаріозними пришийковими ураженнями зубів. Але результати досліджень інколи мають протилежний характер. Так, G.A. Fontelle *et al.* [7] не визначили існування достовірного зв'язку між наявністю парафункціональних звичок (бруксизму), стресом та виникненням патології зубів у пацієнтів молодого віку.

Також був доведений вплив загальних факторів на появу пришийкових уражень зубів. Особливої уваги заслуговують соціально-економічні та поведінкові характеристики пацієнта [8-9]. Вірогідно, на виникнення КД та ерозії (Е) емалі зубів діють й інші змінні, наприклад, регіон проживання [10]. Отже, лише сполучення різноманітних місцевих та загальних чинників може мати вирішальне значення в етіопатогенезі некаріозної пришийкової патології зубів. Тому своєчасне виявлення індивідуальних предикторів, які мають достовірний вплив на виникнення уражень зубів, дозволить звести до мінімуму їх негативну дію та включити конкретні заходи до персоналізованого плану профілактики. Але для цього необхідно провести детальний аналіз потенційних предикторів. Більшість з них мають специфічні наслідки в різних вікових групах. Найбільш уразливими, за даними G.A. Fontelle *et al.* [7], є пацієнти у віці після тридцяти років. Це робить актуальним визначення предикторів у пацієнтів молодого віку та окремих розгляд факторів їх виникнення і прогресування для КД та Е емалі

зубів. Метою дослідження стало виявлення предикторів виникнення і прогресування КД та Е емалі зубів у пацієнтів молодого віку, їх деталізація та подальший аналіз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Первинні дані про потенційні предиктори були зібрані під час обстеження 272 пацієнтів (174 жінки і 98 чоловіків), середній вік яких склав $24,3 \pm 6,9$ роки, що включало: огляд РП, оцінку стану твердих тканин зубів, пародонта та рівня гігієни, діагностику клінічних симптомів м'язово-суглобової дисфункції скронево-нижньощелепного суглобу (СНЩС) за індексом клінічної дисфункції Helkimo Clinical Dysfunction Index (HCDI) [11]; визначення біофізичних показників нестимульованої РР (рН і буферної ємності за допомогою рН метра AZ-8689 в ум. од., Шс у мл/хв) [12]. Психоемоційний стан обстежених визначали за рівнем особистісної тривожності за опитувальником C.D. Spielberger *et al.* в адаптації Ю. Л. Ханіна [13]. Також було проведено анкетування за розробленою «Анкетою/опитувальником для пацієнта», що містила інформацію про самооцінку парафункціональних, дієтичних і гігієнічних звичок; найбільш поширені скарги на системне здоров'я та перелік хвороб згідно Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду. Критеріями включення у дослідження були молодий вік згідно класифікації ВООЗ (2016), відсутність алко- та наркозалежності, новоутворень, туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатиту С, розладів психіки, вагітності та періоду лактації, професійних шкідливостей, отримана письмова інформована згода на участь.

Статистичну обробку вихідних даних проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., USA) та мови програмування Python 3.12. Для визначення предикторів були застосовані однофакторний аналіз (таблиці спряженості 2×2) та логістична регресія з L1-регуляризациєю (LASSO) як основний метод багатфакторного аналізу та найбільш ефективна модель машинного навчання за даними сучасних дослідників [14-15]. До моделей LASSO-регресії увійшли всі змінні, що мали клінічне обґрунтування для включення ($n=84$). Обчислення в середовищі Python 3.12 виконували з використанням бібліотек pandas – для обробки даних, numpy – для числових обчислень, statsmodels – для оцінки однофакторних асоціацій та scikit-learn – для побудови LASSO-моделі логістичної регресії. Для кожного чинника двома методами були розраховані відношення шансів (ВШ) із визначенням 95 % довірчих інтервалів (95 % ДІ) на основі стандартної похибки. Фактор вважали значущим, якщо ДІ не включав одиницю. Контроль мультиколінеарності між відібраними предикторами здійснювався за допомогою variance inflation factor (VIF). Значення $VIF < 5$ вважали

прийнятими. ДІ для ВШ у LASSO-моделях визначались за допомогою бутстреп-ресемплінгу (1000 ітерацій, перцентильний метод). Стабільність відбору змінних оцінювали як частку бутстреп-ітерацій, в яких предиктор отримував ненульовий коефіцієнт і при умові $\geq 80\%$ вважався стабільним.

При аналізі первинних даних враховували наявність або відсутність змінної та її індивідуальні характеристики. Для кількісних показників за граничні значення були прийняті середні показники серед усіх обстежених ($n = 272$). Для бінарних змінних (0/1) додаткове встановлення порогів не проводилося. Аналіз потенційних предикторів прогресування патології зубів здійснювався окремо на підвибірці пацієнтів з КД ($n = 60$) та Е емалі зубів ($n = 15$). До ознак, що характеризують прогресування некаріозних пришийкових уражень зубів, віднесли збільшення їх кількості та глибини в одного пацієнта, появу симптомів гіперчутливості дентину, що опосередковано вказує на активність патологічного процесу. Інтерпретацію отриманих результатів проводили по величині ВШ, ширині ДІ та напрямку їх зміни при введенні контролю. Визначені предиктори поділяли на незалежні (первинні етіологічні, що є значущими при обох логістичних регресійних аналізах зі зміною ВШ меншою за 20 %) та приховані (фактори-модифікатори, що є значущими тільки у LASSO, їхній ефект проявляється після контролю конфаундерів) [16]. Зміна ВШ більша за 20 % була порогом для встановлення конфаундингу [17]. Використання однофакторного та багатофакторного регресійного аналізу дозволило

одночасно відбирати найбільш інформативні предиктори, зводячи коефіцієнти незначущих змінних у процесі оптимізації до нуля. З аналізу були виключені фактори з кількістю спостережень меншою за 10. Якість моделей визначали за площею під Receiver Operating Characteristic curve (ROC)-кривою та чутливістю (recall), розрахованими методом стратифікованої cross-validation (CV). Саме цей підхід забезпечив незміщену оцінку на даних, що не використовувались при навчанні моделі. Для порівняння додатково наводили значення Area under the curve (AUC)-ROC на тренувальній вибірці. Дослідження було проведено згідно етичним вимогам, принципам Гельсінської декларації [18] та повністю виключало обмеження інтересів пацієнта та нанесення шкоди його здоров'ю (висновок Комісії з біоетики Донецького національного медичного університету №43 від 21.01.2021).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Поширеність пришийкової патології зубів складала 43,3 %. У 22,1 % обстежених (60 осіб) були діагностовані КД, у 5,5 % (15 осіб) – Е емалі зубів [19]. Відреставровані зуби у ПД до уваги не брали. Визначені за допомогою однофакторного та багатофакторного аналізу предиктори виникнення КД зубів наведені в Таблицях 1 і 2. Незалежними змінними були Шс менша за 0,5 мл/хв, гігієнічна звичка прикладати тиск на мануальну зубну щітку та клінічні маркери: вік пацієнта 25 років і старше, наявність рецесії ясен і порушення цілісності зубного ряду за рахунок видалених зубів (Таблиця 1).

Таблиця 1. Незалежні фактори виникнення КД зубів

Змінні	n/%	ВШ	(95 % ДІ)	ВШ	(95 % ДІ)
		однофакторний аналіз		багатофакторний аналіз	
Показники РР					
Шс	30/50.0	2.12	1.18-3.79	1.23	1.09-1.38
Гігієнічні звички					
Прикладання тиску на зубну щітку	19/31.7	2.34	1.22-4.51	1.31	1.16-1.47
Клінічні маркери					
Вік	27/45.0	4.0	2.15-7.45	2.95	2.62-3.32
Рецесія ясен	20/33.3	5.74	2.76-11.91	6.51	5.78-7.33
Видалені зуби	32/53.3	2.22	1.24-3.97	1.31	1.16-1.48

Примітки: n/% – кількість пацієнтів з відповідною змінною та їх відсоток від загальної кількості пацієнтів з КД зубів

Джерело: розроблено авторами

Прикладання тиску на мануальну зубну щітку визначали за самооцінкою пацієнта та підтверджували історією її передчасного оновлення з причини зміни зовнішнього вигляду робочої поверхні: менш ніж за 30 днів – для середньої шорсткості щетини та 45 днів – для жорсткої щетини [20]. Факторами-мо-

дифікаторами були показники рН РР менші за 6,9 ум. од., гігієнічна звичка чистити зуби протягом трьох хвилин і більше, особливості дієти, парафункціональні звички (стискати зуби на тлі емоційного стресу та прикушувати і/або облизувати слизову оболонку губ) та клінічні маркери (Таблиця 2).

Таблиця 2. Приховані фактори виникнення КД зубів

Змінні	n/%	ВШ	(95 % ДІ)	ВШ	(95 % ДІ)
		однофакторний аналіз		багатофакторний аналіз	
Показники РР					
рН	40/66.7	1.50	0.82-2.75	1.48	1.31-1.67
Гігієнічні звички					
Тривалість чищення зубів	25/41.7	0.90	0.50-1.60	0.86	0.77-0.97
Дієтичні звички					
Вживання йогурту	10/16.7	0.76	0.36-1.63	0.89	0.79-1.00
Вживання бананів	19/31.7	0.65	0.36-1.20	0.56	0.49-0.63
Вживання мандаринів	10/16.7	2.29	0.99-5.32	2.45	2.17-2.76
Вживання фруктів	24/40.0	0.92	0.51-1.65	1.43	2.89-3.67
Парафункціональні звички					
Звичка щільно стискати зуби	12/20.0	2.05	0.95-4.42	3.26	1.27-1.61
Прикушування і/або облизування губ	11/18.3	1.18	0.56-2.49	1.65	1.46-1.85
Клінічні маркери					
М'язово-суглобова дисфункція СНЩС	19/31.7	1.54	0.82-2.90	1.43	1.27-1.61
Оклюдійна стертість зубів	39/65.0	1.75	0.97-3.18	1.41	1.25-1.58
Відбілювання зубів в анамнезі	12/20.0	1.52	0.72-3.18	1.50	1.34-1.69

Джерело: розроблено авторами

Серед дієтичних вподобань предикторами були визначені вживання йогурту, бананів, мандаринів, фруктів (цитрусових, яблук, ківі у загальній кількості 2,5 штуки і більше). Клінічними маркерами виникнення КД зубів були тривалість м'язово-суглобової дисфункції СНЩС більше року, наявність фасеток оклюдійної стертість зубів і відбілювання зубів в анамнезі. Гігієнічна звичка «тривалість чищення зубів», а також такі особливості дієти, як вживання йогурту та бананів, мали ВШ <1, що вказує на їх потенційну захисну роль у розвитку КД зубів. Коли усі фрукти були об'єднані у змінну «вживання фруктів», при однофакторному аналізі було визначено ВШ = 0,92, що відповідає негативній асоціації з досліджуваним результатом. Але при багатофакторному аналізі ВШ = 1,43, що вказує на предиктор виникнення КД зубів. Зміна напрямку асоціації після корекції на інші змінні свідчить про існування конфаундингу. Оцінка

якості LASSO-моделі виникнення КД зубів показала наявність ознак перенавчання: AUC-ROC на тренувальній вибірці становив 0,882, тоді як при CV – 0,594 (95 % ДІ (0,506-0,674)), що відповідає помірній розділювальній здатності (Таблиця 3). Аналіз стабільності відбору предикторів методом бутстреп-ресемплінгу (1000 ітерацій) підтвердив надійність ключових факторів: рецесія ясен відбиралась у 100 % ітерацій, вік пацієнта ≥25 років – у 97,4 %, порушення цілісності зубного ряду – у 79,8 %. Гігієнічна звичка прикладати надмірний тиск на зубну щітку мала помірну стабільність (62,7 %), а показники РР (рН – 75,0 %, Шс – 71,7 %) відповідали помірному рівню відтворюваності відбору. Таким чином, незалежні предиктори виникнення КД зубів (Таблиця 1) були підтверджені як стабільні асоціації, тоді як частина факторів-модифікаторів (Таблиця 2) потребувала верифікації на більшій вибірці.

Таблиця 3. Показники якості LASSO-моделей

Модель	n	AUC-ROC тренувальний	AUC-ROC крос-валідаційний (95 % ДІ)	Recall
Виникнення КД	272	0.882	0.594 (0.506-0.674)	0.183
Збільшення кількості КД	60	0.977	0.662 (0.526-0.805)	0.600
Збільшення глибини КД	60	0.947	0.404 (0.198-0.642)	0.959
Активний перебіг КД	60	0.935	0.317 (0.177-0.465)	0.419

Джерело: розроблено авторами

Також були відокремлені фактори розвитку Е емалі зубів. Незалежними змінними були клінічні маркери: наявність оклюдійної стертість зубів і тріщин емалі, які діагностуються під час візуального огляду вестибулярної поверхні зубів при природному і/або штучному освітленні та висушуванні. Було визначено, що оклюдійна стертість зубів при однофакторному аналізі збільшувала

ВШ у 5,87 рази (95 % ДІ (1,30-26,56)), при багатофакторному аналізі – в 1,24 рази (95 % ДІ (1,10-1,39)); тріщини емалі на вестибулярній поверхні зубів збільшували ВШ у 5,87 (95 % ДІ (1,30-26,56)) та 1,69 рази (95 % ДІ (1,50-1,90)), відповідно. Факторами-модифікаторами були показники рН РР та наявність в анамнезі пацієнта гігієнічної звички чистити зуби до сніданку. Значення рН слини

менші за 6,9 ум. од. при однофакторному аналізі збільшували ВШ у 2,90 рази (95 % ДІ (0,80–10,52)), при багатофакторному аналізі – в 1,22 рази (95 % ДІ (1,08–1,37)); чищення зубів вранці до прийому їжі збільшувало ВШ у 2,05 (95 % ДІ (0,68–6,16)) та 1,23 рази (95 % ДІ (1,09–1,38)), відповідно. Але широкі ДІ, визначені для усіх предикторів виникнення Е емалі при однофакторному логістичному

регресійному аналізі, а також незначна кількість обстежених з даною патологією зубів ($n = 15$), є прямим свідченням нестабільності оцінки. На наступному етапі дослідження були розглянуті предиктори прогресування КД зубів. Незалежними були лише фактори збільшення кількості уражень: вік 25 років і старше, чоловіча стать, наявність рецесії ясен (Таблиця 4).

Таблиця 4. Предиктори збільшення кількості КД зубів

Змінні	n/%	ВШ	(95 % ДІ)	ВШ	(95 % ДІ)
		однофакторний аналіз		багатофакторний аналіз	
Незалежні					
Клінічні маркери					
Вік	19/31.7	4.53	1.51-13.65	5.44	4.22-7.02
Стать	15/25.0	3.14	1.03-9.56	1.57	1.22-2.03
Рецесія ясен	16/26.7	7.14	1.99-25.59	4.25	3.29-5.49
Приховані					
Дієтичні звички					
Вживання зеленого чаю	11/18.3	1.29	0.44-3.80	1.58	1.23-2.04
Вживання чорного чаю	10/16.7	0.54	0.19-1.53	0.51	0.40-0.66
Анатомічні особливості					
Скупченість зубів	17/28.3	0.80	0.28-2.26	0.66	0.51-0.85

Джерело: розроблено авторами

Прихованими факторами збільшення кількості, глибини та активного перебігу КД зубів були особливості дієти, наявність скупченості зубів, гігієнічна звичка прикладати тиск на зубну щітку та клінічні маркери. Частина з них відповідала предикторам виникнення КД зубів (вік пацієнта 25 років і старше, наявність рецесії ясен і видалених зубів, прикладання тиску на зубну щітку). Вік і чоловіча стать були чинниками, які одночасно достовірно впливали як на збільшення кількості, так і глибину уражень у ПД. Середньодобове вживання зеленого чаю більше однієї склянки було змінною, яка одночасно збільшувала кількість зубів з КД та сприяла активному перебігу патології. Обидва приховані фактори збільшення глибини КД зубів (Таблиця 5) при однофакторному аналізі мали широкі

ДІ, що перетинали одиницю, і були статистично незначущими. Це є наслідком обмеженої статистичної потужності.

Підвибірка пацієнтів з КД ($n = 60$), серед яких лише частина мала прогресування глибини ураження, є недостатньою для виявлення предикторів з помірним ефектом ($\text{ВШ} \sim 1,5-3,0$) в однофакторному аналізі. Багатофакторна LASSO-модель, яка одночасно враховує всі змінні, має вищу чутливість до таких ефектів, що і дозволило виявити самостійний внесок віку та статі. Саме тому ці предиктори були класифіковані як приховані, а не незалежні. Серед прихованих факторів активного перебігу КД було визначено таку дієтичну звичку, як «вживання кислих страв» у добовій кількості більше 0,25 середньої за розміром порції (Таблиця 6).

Таблиця 5. Приховані фактори збільшення глибини КД зубів

Змінні	n/%	ВШ	(95 % ДІ)	ВШ	(95 % ДІ)
		однофакторний аналіз		багатофакторний аналіз	
Клінічні маркери					
Вік	25/41.7	4.17	0.80-21.64	2.74	2.12-3.54
Стать	20/33.3	2.76	0.53-14.38	1.51	1.17-1.95

Джерело: розроблено авторами

Таблиця 6. Приховані фактори активного перебігу КД зубів

Змінні	n/%	ВШ	(95 % ДІ)	ВШ	(95 % ДІ)
		однофакторний аналіз		багатофакторний аналіз	
Гігієнічні звички					
Прикладання тиску на зубну щітку	12/20.0	1.89	0.62-5.81	1.68	1.30-2.17
Дієтичні звички					
Вживання зеленого чаю	14/23.3	3.02	0.96-9.51	2.13	1.65-2.76

Таблиця 6. Продовження

Змінні	n/%	ВШ	(95 % ДІ)	ВШ	(95 % ДІ)
		однофакторний аналіз		багатофакторний аналіз	
Вживання чаю з лимоном	10/16.7	3.97	0.96-16.33	1.64	1.27-2.12
Вживання кислих страв	15/16.7	2.34	0.80-6.91	1.67	1.29-2.16

Примітки: «кислими» вважали страви, які у своєму складі містили оцет

Джерело: розроблено авторами

Такі змінні, як вживання чорного чаю більше однієї склянки на добу та наявність скупченості зубів, мали ВШ <1, що вказує на їх потенційну захисну роль у прогресуванні КД зубів. Серед визначених прихованих предикторів активного перебігу КД зубів найбільший ефект продемонструвало вживання зеленого чаю (ВШ = 2,13). Прикладання тиску на зубну щітку (ВШ = 1,68), вживання чаю з лимоном і кислих страв (ВШ = 1,64 та ВШ = 1,67, відповідно) мали приблизно однакові значення ВШ. Відмінністю прихованих факторів активного перебігу КД зубів (Таблиця 6) є те, що вони при однофакторному аналізі містили одиницю в межі інтервалу ДІ, тоді як при багатофакторному ДІ одиницю не включали. Це пояснюється тим, що у підвибірці пацієнтів з КД зубів вплив дієтичних вподобань та гігієнічної звички прикладати тиск на зубну щітку маскується більш сильними предикторами та стає статистично помітним лише після введення контролю в LASSO-моделі. Невеликий абсолютний розмір змінних у підвибірці (пацієнтів, що вживали зелений чай, було n = 14, чай з лимоном – n = 10) обмежував статистичну значущість однофакторного аналізу. Саме тому дані фактори були класифіковані як приховані. Проведене дослідження визначило в якості незалежного предиктору активного перебігу Е емалі зубів показники рН слини менші за 6,9 ум. од.: при однофакторному аналізі вони збільшують ВШ у 29,4 рази (95 % ДІ (1,12-772,42)), при багатофакторному аналізі – у 2,47 рази (95 % ДІ (1,49-4,10)). Широке ДІ при однофакторному аналізі свідчать про нестабільність оцінки. Інші змінні, які були визначені предикторами прогресування Е емалі зубів в обстежених, з аналізу були виключені, тому що мали кількість спостережень меншу за 10. Аналіз факторів виникнення та активного перебігу Е емалі через малий розмір підвибірки (n = 15) носить пілотний характер; відповідні моделі продемонстрували ознаки перенавчання (AUC-ROC тренувальний 0,961 та 1,000 відповідно) при нульовій чутливості та CV, що унеможливило їх змістовну інтерпретацію. Тому отримані ВШ та ДІ відображають асоціації в межах досліджуваної підвибірки та можуть розглядатись як дослідницькі гіпотези, а не як остаточні прогностичні оцінки. Результати проведеного дослідження доповнюють відомості про багатофакторність етіопатогенезу некаріозних пришийкових уражень зубів [21-22].

Визначений в якості незалежного фактору виникнення КД зубів вік пацієнта відповідає спостереженням G.A. Fontelle *et al.* [7], L. Sakhabutdinova *et al.* [10] та V. Kolak *et al.* [23]. Отримані результати також підкреслюють значну роль біофізичних властивостей РР у процесі розвитку та прогресування некаріозної пришийкової патології зубів. За даними V. Kolak *et al.* [23], більш низькі показники рН слини спостерігаються у пацієнтів з множинними (≥ 3) некаріозними пришийковими ураженнями зубів. Відомо, що індивідуальні характеристики РР можуть змінити зв'язок між особливостями дієти та зносом твердих тканин зуба [24]. D.W. Bartlett *et al.* [21] і M. Nascimento *et al.* [25] довели вплив свіжих фруктів на появу некаріозної пришийкової патології зубів у пацієнтів молодого віку. За даними V. Kolak *et al.* [23], особливу увагу слід звернути на зловживання цитрусовими. Проведене дослідження визначило, що додавання до раціону мандаринів є прихованим предиктором виникнення КД зубів. Виявлена потенційна захисна роль вживання бананів неможливо підтвердити або заперечити, тому що автори не зустріли серед доступних публікацій досліджень, які б вивчали вплив даної дієтичної звички на виникнення некаріозних пришийкових уражень зубів. Отже, безпосереднє зіставлення отриманих результатів є обмеженим. Коли цитрусові, яблука та ківі були об'єднані у змінну «вживання фруктів», вона перестала бути значущим фактором виникнення КД при однофакторному аналізі. Однак після фіксації інших змінних, що мають вищі показники ВШ у багатофакторній логістичній моделі (вік пацієнта, наявність рецесії ясен), було визначено існування достовірного зв'язку з підвищеним ризиком. Отже, вказані конфаундери одночасно впливають як на частоту вживання фруктів, так і на ризик виникнення КД зубів. Це вірогідно пов'язано з тим, що зв'язок між особливостями дієти та важкістю зносу зубів не є прямим і на нього впливають численні інші змінні [24]. Вживання йогурту, що містить пробіотики, сприяє зменшенню кількості патогенних мікроорганізмів у РП, і таким чином додавання його до раціону запобігає демінералізації емалі [26]. Дослідження, проведене H. Aidi *et al.* [27], показало, що вживання йогурту було негативно пов'язано з частотою ерозивного зносу зубів. Вірогідно цим можливо пояснити визначену захисну дію даної особливості дієти на виникнення КД зубів.

Окрім харчових вподобань, звичка чистити зуби відіграє важливу роль у появі, розподілі та структурі пришийкової патології зубів. При цьому більший вплив має техніка чищення зубів [22]. В. Hamza *et al.* [28] також звернули увагу на прикладання тиску на зубну щітку як потенційний предиктор виникнення некаріозних пришийкових уражень зубів, що підтвердило проведене дослідження. Механічна травма твердих тканин зубів при чищенні, на думку М. Dioguardi *et al.* [3], зумовлює патологічну картину некаріозних уражень, яка клінічно проявляється зносом. За даними V. Grover *et al.* [29], мануальні щітки мають більший негативний вплив на зуби у порівнянні з електричними. Крім того, травматична техніка чищення зубів щіткою може стати однією з причин визначеного іншого незалежного чинника виникнення КД зубів – рецесії ясен, що знайшло підтвердження у праці М.А. Cassini *et al.* [30]. За даними F.F. Demarco *et al.* [31], рецесія ясен є суттєвим клінічним індикатором наявності некаріозних пришийкових уражень зубів, що показало проведене дослідження.

Серед прихованих предикторів виникнення Е емалі зубів була присутність в анамнезі пацієнта гігієнічної звички чистити зуби до сніданку. Авторам відоме тільки одне дослідження, проведене D.W. Bartlett *et al.* [21], в якому чекання після сніданку перед чищенням зубів не мало достовірного впливу на ступінь стертості зубів. Але особливості дієтичних та гігієнічних звичок здатні пояснити лише частину випадків появи некаріозних пришийкових уражень зубів [24]. Була доведена суттєва роль парафункцій (щільно стискати зуби та гризти нігті) та м'язово-суглобової дисфункції СНЩС в їх етіопатогенезі [32]. Автори також визначили звичку сильно стискати зуби на тлі емоційного стресу прихованими предикторами виникнення КД зубів, додатково – прикушувати і/або облизувати слизову оболонку губ. Але існують і такі дослідження, які не виявили існування такого зв'язку [25]. Некаріозна пришийкова патологія зубів клінічно проявляється фасетками оклюзійної стертості, які достовірно частіше визначаються у пацієнтів з гіперфункцією жувальних м'язів. Підтвердженням цього є дослідження T.S. Carvalho *et al.* [33], яке показало, що стертість зубів і рецесія ясен є наслідком сукупної дії численних різноманітних факторів на тверді тканини. Тріщини емалі також вважають передвісниками некаріозної патології [20, 34]. Оклюзійна стертість та тріщини є клінічними маркерами оклюзійного напруження і для КД, і для Е емалі зубів [2]. У разі, коли усі оклюзійні фактори були об'єднані, їх присутність збільшувала ВШ виникнення некаріозної пришийкової патології зубів у 4,38 рази [35]. М. Giller *et al.* [36] підтвердив існування зв'язку між оклюзійною стертістю та розміром некаріозного

пришийкового ураження зубів. Але клінічна практика показує, що далеко не в усіх пацієнтів з некаріозною пришийковою патологією зубів діагностується оклюзійна стертість і навпаки [7, 25]. Використовуючи метод логістичної регресії, R.D. Werneck *et al.* [37] не виявили кореляції між виникненням КД та Е емалі зубів і оклюзійною силою, а також з аспектами, пов'язаними з чищенням зубів і шкідливими звичками. Але важливо відрізнити фізіологічні зміни у твердих тканинах зубів від патологічних процесів [33]. Це розмежування повинно стати підставою для прийняття рішення про динамічне спостереження за пацієнтом з некаріозними ураженнями зубів. Проведене дослідження визначило, що наявність видалених зубів є незалежним предикторами виникнення КД зубів. Це підтверджується працею D.S. Ramsay *et al.* [24], в якій обстежені з меншою кількістю зубів мали більш високий шанс зносу твердих тканин у ПД. За даними D.C. Penoni *et al.* [38], середня кількість некаріозних пришийкових уражень була більшою в тих осіб, що мали меншу кількість зубів у РП. В якості лікувально-профілактичних заходів було запропоновано спостерігати за станом ПД зубів протягом як мінімум шести місяців до початку планування інвазивних процедур [25]. Саме в цей період здоров'я РП пацієнтів молодого віку та взагалі якості їх життя можливо покращити шляхом внесення значних змін у поведінкові звички та лікування рецесії ясен [39]. Реставрації зубів з некаріозною патологією не можна розглядати як профілактичний захід для припинення прогресування ураження. Таким чином, розвиток некаріозних пришийкових уражень зубів є мультифакторним процесом, зумовленим взаємодією оклюзійних, поведінкових і гігієнічних факторів, парафункцій та кількості зубів у ротовій порожнині. Запобігання їх прогресуванню потребує комплексної оцінки ризиків і динамічного спостереження.

ВИСНОВКИ

1. Поєднання методів одно- та багатфакторного логістичного регресійного аналізу дозволило визначити статистично незалежні та приховані предиктори виникнення і прогресування КД та Е емалі зубів, а також потенційно захисні чинники та фактор з конфаундингом.

2. Незалежними предикторами виникнення КД були Шс менша за 0,5 мл/хв, гігієнічна звичка прикладати тиск на зубну щітку, вік 25 років і старше, наявність рецесії ясен і видалених зубів. Прихованими предикторами розвитку КД були показники рН РР менші за 6,9 ум. од., дієтичні, гігієнічні та парафункціональні звички, клінічні маркери (тривалість м'язово-суглобової дисфункції СНЩС більше року, наявність оклюзійної стертості зубів і відбілювання зубів в анамнезі). Потенційно захисними

були змінні з ВШ <1: чищення зубів протягом трьох хвилин і більше, вживання йогурту та бананів. Для предиктору «вживання фруктів» було визначено існування конфаундингу. Більша кількість факторів прогресування КД зубів була прихованими та мала широкі ДІ при однофакторному логістичному регресійному аналізі.

3. Пілотний аналіз предикторів виникнення Е емалі визначив в якості незалежних факторів наявність оклюзійної стертості зубів і тріщин емалі, які діагностуються під час візуального огляду вестибулярної поверхні при природному і/або штучному освітленні та висушуванні; факторів-модифікаторів – показники рН РР менші за 6,9 ум. од. і звичка чистити зуби до сніданку. Значення рН слини менші за 6,9 ум. од. були єдиним виявленим предиктором прогресування Е емалі, який був незалежним у кількості спостережень більший за 10. Проте широкі ДІ при однофакторному регресійному аналізі свідчать про нестабільність оцінки та попередність результатів щодо Е емалі зубів і необхідність їх підтвердження в дослідженнях на більших вибірках.

Обмеження дослідження. Методологічним обмеженням є недостатня для проведення багатофакторного аналізу кількість випадків Е емалі (n = 15). Включення значної кількості змінних (n = 84) при відносно невеликих підвибірках (60 випадків КД та 15 випадків Е емалі) створює умови для перенавчання LASSO-моделей, що

підтверджується порівнянням AUC-ROC на тренувальній вибірці та при CV. Також існують обмеження в достовірності інформації, зібраної методом анкетування. Деякі відмінності отриманих результатів від загальновідомих пов'язані з віком обстежених, їх соціально-економічними особливостями, регіоном проживання тощо.

Перспективи подальших досліджень. Для надання персоналізованої стоматологічної допомоги пацієнтам з некаріозними пришийковими ураженнями зубів і більш повного аналізу предикторів їх виникнення та прогресування в подальшому планується застосування комбінованих підходів, що поєднують класичні статистичні методи з нелінійними алгоритмами машинного навчання на скороченому наборі первинних етіологічних предикторів з верифікацією на незалежній вибірці. Окремим завданням є збільшення підвибірки пацієнтів з Е емалі зубів для підтвердження отриманих пілотних результатів.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Немає.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Beznosiuk M, Pavlenko E. Influence of a therapeutic and preventive agent on the mineral composition of saliva in patients with thyroid gland diseases. *Innov Stomatol*. 2025;(2):2–6. DOI: [10.35220/2523-420X/2025.2.1](https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.2.1)
- [2] Villamayor KGG, Codash-Duarte D, Ramirez I, Souza-Gabriel AE, Sousa-Neto MD, Candemil AP. Morphological characteristics of non-carious cervical lesions. A systematic review. *Arch Oral Biol*. 2024;167:106050. DOI: [10.1016/j.archoralbio.2024.106050](https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2024.106050)
- [3] Dioguardi M, Polverari D, Spirito F, Iacovelli G, Sovereto D, Laneve E, et al. Introspection of the etiopathological mechanisms underlying noncarious cervical lesions: Analysis of the different theories and their impact on the mineralized structures of the tooth. *Int J Dent*. 2023;2023:8838314. DOI: [10.1155/2023/8838314](https://doi.org/10.1155/2023/8838314)
- [4] Goodacre CJ, Roberts WE, Munoz CA. Noncarious cervical lesions: Morphology and progression, prevalence, etiology, pathophysiology, and clinical guidelines for restoration. *J Prosthodont*. 2023;32:e1–18. DOI: [10.1111/jopr.13585](https://doi.org/10.1111/jopr.13585)
- [5] Farooq I, Bugshan A. The role of salivary contents and modern technologies in the remineralization of dental enamel: A narrative review. *F1000Research*. 2021;9:171. DOI: [10.12688/f1000research.22499.3](https://doi.org/10.12688/f1000research.22499.3)
- [6] Kovach IV, Chebotar OA, Kucherenko OM, Khaletska VM. State of oral microbiocenosis in the dynamics of treatment of peri-implantitis. *Bull Dent*. 2023;3(124):60–6. DOI: [10.35220/2078-8916-2023-49-3.10](https://doi.org/10.35220/2078-8916-2023-49-3.10)
- [7] Fontelle GA, do Nascimento FY, Silva PB, Rolim JP. Risk Factors associated with noncarious cervical lesions. *J Clin Exp Dent*. 2024;16(7):e873–8. DOI: [10.4317/jced.61349](https://doi.org/10.4317/jced.61349)
- [8] Botelho J, Mascarenhas P, Viana J, Proença L, Orlandi M, Leira Y, et al. An umbrella review of the evidence linking oral health and systemic noncommunicable diseases. *Nat Commun*. 2022;13(1):7614. DOI: [10.1038/s41467-022-35337-8](https://doi.org/10.1038/s41467-022-35337-8)
- [9] Bayırlı AB, Kısakürek S. Evaluation of the effect of socioeconomic status on oral hygiene habits. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2024;27(3):147–57. DOI: [10.7126/cumudj.1391166](https://doi.org/10.7126/cumudj.1391166)
- [10] Sakhabutdinova L, Kamenskikh AA, Kuchumov AG, Nosov Y, Baradina I. Numerical study of the mechanical behaviour of wedge-shaped defect filling materials. *Materials*. 2022;15(20):7387. DOI: [10.3390/ma15207387](https://doi.org/10.3390/ma15207387)

- [11] Alonso-Royo R, Sánchez-Torrelo CM, Ibáñez-Vera AJ, Zagalaz-Anula N, Castellote-Caballero Y, Obrero-Gaitán E, et al. Validity and reliability of the helkimo clinical dysfunction index for the diagnosis of temporomandibular disorders. *Diagnostics*. 2021;1(3):472. DOI: [10.3390/diagnostics11030472](https://doi.org/10.3390/diagnostics11030472)
- [12] Lisetska IS, Rozhko MM. The results of a study of the properties of oral fluid in teenagers and young adults who smoke. *Modern Pediatr Ukr*. 2021;6(118):32–7. DOI: [10.15574/SP.2021.118.32](https://doi.org/10.15574/SP.2021.118.32)
- [13] Vadzyuk SN, Tymoshiv VS. State of anxiety, well-being, activity and mood in students who have coronavirus disease. *Bull Soc Prot Health Prot Organ Ukr*. 2023;3(97):23–9. DOI: [10.11603/1681-2786.2023.3.14219](https://doi.org/10.11603/1681-2786.2023.3.14219)
- [14] Lockhart R, Taylor J, Tibshirani RJ, Tibshirani R. A significance test for the lasso. *Ann Statist*. 2014;42(2):413–68. DOI: [10.1214/13-AOS1175](https://doi.org/10.1214/13-AOS1175)
- [15] Ogwo C, Brown G, Warren J, Caplan D, Levy S. Predicting dental caries outcomes in young adults using machine learning approach. *BMC Oral Health*. 2024;24(1):529. DOI: [10.1186/s12903-024-04294-7](https://doi.org/10.1186/s12903-024-04294-7)
- [16] Chavance M, Escolano S, Romon M, Basdevant A, de Lauzon-Guillain B, Charles MA. Latent variables and structural equation models for longitudinal relationships: An illustration in nutritional epidemiology. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10:37. DOI: [10.1186/1471-2288-10-37](https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-37)
- [17] Lee PH. Is a cutoff of 10% appropriate for the change-in-estimate criterion of confounder identification? *J Epidemiol*. 2014;24(2):161–7. DOI: [10.2188/jea.je20130062](https://doi.org/10.2188/jea.je20130062)
- [18] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4. DOI: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
- [19] Zabolotna II, Bogdanova TL, Dubyna so. Prevalence of cervical pathology of hard dental tissues among young people of Donetsk region and its relationship with manifestations of psycho-emotional stress. *Innov Stomatol*. 2022;2:23–9. DOI: [10.35220/2523-420X/2022.2.4](https://doi.org/10.35220/2523-420X/2022.2.4)
- [20] Femiano F, Femiano R, Femiano L, Festa VM, Rullo R, Perillo L. Noncarious cervical lesions: Correlation between abfraction and wear facets in permanent dentition. *Open J Stomatol*. 2015;5:152–7. DOI: [10.4236/ojst.2015.56021](https://doi.org/10.4236/ojst.2015.56021)
- [21] Bartlett DW, Lussi A, West NX, Bouchard P, Sanz M, Bourgeois D. Prevalence of tooth wear on buccal and lingual surfaces and possible risk factors in young European adults. *J Dent*. 2013;41(11):1007–13. DOI: [10.1016/j.jdent.2013.08.018](https://doi.org/10.1016/j.jdent.2013.08.018)
- [22] Afolabi AO, Shaba OP, Adegbulugbe IC. [Clinical investigation of patient related factors in non carious cervical lesions](#). *Niger Q J Hosp Med*. 2013;23(2):129–34.
- [23] Kolak V, Pešić D, Melih I, Lalović M, Nikitović A, Jakovljević A. Epidemiological investigation of non-carious cervical lesions and possible etiological factors. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(7):e648–56. DOI: [10.4317/jced.54860](https://doi.org/10.4317/jced.54860)
- [24] Ramsay DS, Marilynn Rothen M, Scott J, Cunha-Cruz J. Tooth wear and the role of salivary measures in general practice patients. *Clin Oral Investig*. 2015;19(1):85–95. DOI: [10.1007/s00784-014-1223-4](https://doi.org/10.1007/s00784-014-1223-4)
- [25] Nascimento M, Dilbone D, Pereira P, Duarte WR, Geraldini S, Delgado AJ. Abfraction lesions: Etiology, diagnosis, and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2016;8:79–87. DOI: [10.2147/CCIDE.S63465](https://doi.org/10.2147/CCIDE.S63465)
- [26] Abou Neel EA, Aljabo A, Strange A, Ibrahim S, Coathup M, Young AM, et al. Demineralization-remineralization dynamics in teeth and bone. *Int J Nanomedicine*. 2016;11:4743–63. DOI: [10.2147/IJN.S107624](https://doi.org/10.2147/IJN.S107624)
- [27] El Aidi H, Bronkhorst EM, Huysmans MC, Truin GJ. Multifactorial analysis of factors associated with the incidence and progression of erosive tooth wear. *Caries Res*. 2011;45(3):303–12. DOI: [10.1159/000328671](https://doi.org/10.1159/000328671)
- [28] Hamza B, Tanner M, Körner P, Attin T, Wegehaupt FJ. Effect of toothbrush bristle stiffness and toothbrushing force on the abrasive dentine wear. *Int J Dent Hyg*. 2021;19(4):355–9. DOI: [10.1111/idh.12536](https://doi.org/10.1111/idh.12536)
- [29] Grover V, Kumar A, Jain A, Chatterjee A, Grover HS, Pandit N, et al. ISP Good Clinical Practice Recommendations for the management of Dentin Hypersensitivity. *J Indian Soc Periodontol*. 2022;26(4):307–33. DOI: [10.4103/jisp.jisp_233_22](https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_233_22)
- [30] Cassini MA, Cerroni L, Ferlosio A, Orlandi A, Piloni A. The gingival Stillman's clefts: Histopathology and cellular characteristics. *Ann Stomatol (Roma)*. 2016;6(3–4):100–3. DOI: [10.11138/ads/2015.6.3.100](https://doi.org/10.11138/ads/2015.6.3.100)
- [31] Demarco FF, Cademartori MG, Hartwig AD, Lund RG, Azevedo MS, Horta BL, et al. Non-carious cervical lesions (NCCLS) and associated factors: A multilevel analysis in a cohort study in southern Brazil. *J Clin Periodontol*. 2022;49(1):48–58. DOI: [10.1111/jcpe.13549](https://doi.org/10.1111/jcpe.13549)
- [32] Brandini DA, Pedrini D, Panzarini SR, Benete IM, Trevisan CL. [Clinical evaluation of the association of noncarious cervical lesions, parafunctional habits, and TMD diagnosis](#). *Quintessence Int*. 2012;43(3):255–62.
- [33] Carvalho TS, Lussi A. Age-related morphological, histological and functional changes in teeth. *J Oral Rehabil*. 2017;44(4):291–8. DOI: [10.1111/joor.12474](https://doi.org/10.1111/joor.12474)
- [34] Stănuși A, Ionescu M, Cerbulescu C, Popescu SM, Osiac E, Mercuț R, et al. Modifications of the dental hard tissues in the cervical area of occlusally overloaded teeth identified using optical coherence tomography. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(6):702. DOI: [10.3390/medicina58060702](https://doi.org/10.3390/medicina58060702)

- [35] Nascimento BL, Vieira AR, Bezamat M, Ignácio SA, Souza EM. Occlusal problems, mental health issues and non-carious cervical lesions. *Odontology*. 2022;110(2):349–55. DOI: [10.1007/s10266-021-00658-5](https://doi.org/10.1007/s10266-021-00658-5)
- [36] Giller M, Holtfreter B, Ruge S, Völzke H, Bernhardt O. Effects of occlusal wear on 16-year progression of non-carious cervical lesions-Results of the study of health in Pomerania (SHIP-START). *J Oral Rehabil*. 2024;51(7):1184–92. DOI: [10.1111/joor.13691](https://doi.org/10.1111/joor.13691).
- [37] Werneck RD, Queiroz DA, Freitas MIM, Rio DLD, Turssi CP. Association of non-carious cervical lesions with oral hygiene aspects and occlusal force. *J Contemp Dent Pract*. 2023;24(2):71–9. DOI: [10.5005/jp-journals-10024-3457](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3457)
- [38] Penoni DC, Gomes Miranda MEDSN, Sader F, Vettore MV, Leão ATT. factors associated with noncarious cervical lesions in different age ranges: A cross-sectional study. *Eur J Dent*. 2021;15(2):325–31. DOI: [10.1055/s-0040-1722092](https://doi.org/10.1055/s-0040-1722092)
- [39] Goergen J, Costa RSA, Rios FS, Moura MS, Maltz M, Jardim JJ, et al. Oral conditions associated with oral health related quality of life: A population-based cross-sectional study in Brazil. *J Dent*. 2023;129:104390. DOI: [10.1016/j.jdent.2022.104390](https://doi.org/10.1016/j.jdent.2022.104390)

Iryna Zabolotna

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Donetsk National Medical University
25031, 4-A Yuri Kovalenko Str., Kropyvnytskyi, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-3284-0392>

Tatiana Bohdanova

PhD in Pedagogical Sciences, Associate Professor
National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky
Kyiv Polytechnic Institute”
03056, 37 Beresteyskyi Ave., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-5501-132X>

Determination of predictors of non-carious cervical lesions of teeth using logistic regression analysis

Abstract

Relevance. Non-carious cervical lesions of teeth remain the second reason for contacting the dentist after tooth decay and its complications.

Aim. To determine predictors of the occurrence and progression of wedge-shaped defect (WSD) and erosion (E) of tooth enamel in young patients.

Materials and methods. 272 patients (mean age 24.3 ± 6.9 years) were examined, in which potential predictors were collected during the examination and questionnaire method. To analyse the strength of the association between the factors and the outcome, the odds ratio (OR) was used within a 95% confidence interval (CI). Univariate and multivariate logistic regression analysis was used to determine the predictors.

Results. Independent predictors of WSD were salivation rate less than 0.5 mL/min, hygiene habit of applying pressure to the toothbrush, age of 25 and older, the presence of gingival recession and tooth extraction. Latent predictors of WSD development were oral fluid pH (OF) values less than 6.9 C.U., behavioural factors, clinical markers. Potentially protective variables were variables with $OR < 1$: duration of brushing teeth for three minutes or more, consumption of yoghurt and bananas. Confounding was identified for the “fruit consumption” predictor. Independent predictors of the occurrence of enamel E were the presence of occlusal tooth wear and enamel cracks; modifier factors – OF pH values less than 6.9 C.U., and the habit of brushing teeth before breakfast. However, the broad CI determined for all predictors of the appearance of enamel E in univariate logistic regression analysis, and a small number of observations, indicate the prematurity of the results and the need for their confirmation. Most predictors of the progression of non-carious cervical lesions of teeth were latent and had broad CI in univariate logistic regression analysis, indicating evaluation instability and requiring further studies in larger samples.

Conclusions. The use of the logistic regression analysis method determined statistically independent and hidden predictors that are recommended to be considered in the diagnosis and preparation of a treatment plan for non-carious cervical lesions of teeth in young patients.

Keywords: erosion; wedge-shaped defect; dietary and hygiene habits; oral fluid, cracks.



Віталій Вісич

Студент

Національний фармацевтичний університет

61002, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна

<https://orcid.org/0009-0009-0447-6210>

Ганна Таможанська

Кандидат педагогічних наук, доцент

Національний фармацевтичний університет

61002, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна

<https://orcid.org/0000-0003-2430-8467>

Наталія Селюкова*

Доктор біологічних наук, доцент, старший дослідник

Національний фармацевтичний університет

61002, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна

<https://orcid.org/0000-0001-9657-6888>

Ольга Сверчкова

Кандидат наук з фізичного виховання і спорту, старший викладач

Харківська державна академія фізичної культури

61058, вул. Клочківська, 99, м. Харків, Україна

<https://orcid.org/0000-0001-9987-6405>

Віталій Іванов

Викладач

Національний фармацевтичний університет

61002, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, Україна

<https://orcid.org/0009-0002-4442-8001>

Особливості фізичної терапії при поперекових грижах у військовослужбовців на віддаленому етапі реабілітації

Анотація

Актуальність. Робота присвячена проблемі реабілітації військовослужбовців із грижами міжхребцевих дисків поперекового відділу, що є критичним викликом через високі фізичні навантаження та бойовий стрес.

Мета. Вивчення ефективності мануальної терапії як засобу корекції психоемоційного стану та підвищення якості життя таких пацієнтів у межах тривалого реабілітаційного циклу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 30 військовослужбовців (23 чоловіки та 7 жінок), рандомізованих на дві групи: основну (мануальна терапія + вправи (МТ)) та контрольну (тільки вправи + плацебо-мобілізація (ФВ)). Оцінка проводилася за допомогою низки інструментів: опитувальника Макгілла-Мелзака (біль), шкали HADS (тривога/депресія), шкали Тампи (кінезіофобія), шкали PCS (катастрофізація болю) та Ноттінгемського профілю здоров'я (якість життя). Оцінка стану пацієнтів проводилася у три етапи: до початку лікування (Т1), після 5-тижневого курсу (Т2) та через три місяці спостереження (Т3).

Результати. На вихідному етапі групи були однорідними, хоча в групі МТ спостерігався вищий рівень болю та катастрофізації. Після курсу (Т2) обидві когорти продемонстрували значний прогрес: у групі

Приклад цитування:

Visych V, Tamozhanska G, Seliukova N, Svierchkova O, Ivanov V. Features of physical therapy for lumbar hernias in military personnel during the late stage of rehabilitation. Med Sci Ukr. 2026;22(2):76–87. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.09>

*Автор-кореспондент (selyk3@gmail.com)



МТ інтенсивність болю знизилася вдвічі, а якість життя покращилася на 64,1 % (проти 36,8 % у ФВ). Тільки в групі МТ зафіксовано статистично значущу редукцію тривоги та депресії (49,2 %) з високим розміром ефекту (0,432). Також у цій групі розмір ефекту щодо зниження катастрофізації болю (0,571) удвічі перевищив показники групи ФВ (0,256). Однак на етапі ТЗ було виявлено різні траєкторії: у групі МТ відбулася часткова регресія результатів, тоді як група ФВ продемонструвала пролонгацію ефекту зі стабільним покращенням якості життя на 54,8 %. Отже, мануальна терапія є ефективною для швидкої психоемоційної стабілізації, а фізичні вправи – для утримання тривалого анальгетичного результату.

Висновки. Мануальна терапія є ефективним інструментом комплексної реабілітації військовослужбовців, оскільки вона дозволяє не лише знизити інтенсивність болю, а й успішно долати психологічні бар'єри, такі як страх перед рухом та депресивні стани. Для досягнення максимально стійкого функціонального благополуччя рекомендовано інтегрувати мануальні техніки в довготривалі програми фізичних тренувань.

Ключові слова: кінезіотерапія; функціональне відновлення; комбатанти; грижа міжхребцевого диска; мануальна терапія; якість життя; кінезіофобія; психоемоційний стан.

ВСТУП

В умовах повномасштабної війни в Україні реабілітація військовослужбовців із поперековими грижами є стратегічним викликом для системи охорони здоров'я. Бойові чинники – носіння важкого спорядження, вібрації у бронетехніці та вибухові хвилі – детермінують виникнення складних патологій хребта, де інтенсивний біль поєднується з глибоким психоемоційним виснаженням, загрожуючи боєздатності комбатантів. Обмежений доступ до тривалого стаціонарного лікування та потреба у швидкому відновленні особового складу вимагають впровадження ефективних, мобільних і науково обґрунтованих протоколів фізичної терапії. Особливого значення набувають інтегровані методи, що дозволяють одночасно відновлювати біомеханічну цілісність хребта та нівелювати когнітивні бар'єри реабілітації (кінезіофобію, посттравматичний стрес), що є критично важливим для збереження людського потенціалу сил оборони України.

Сучасна наукова періодика визначає поперекову грижу як критичний медико-соціальний виклик, що спричиняє соматичний дефіцит і зниження якості життя пацієнтів. Дослідники J. Xu *et al.* [1] довели, що поєднання мануальних маніпуляцій із м'язово-кістковим моделюванням ефективно відновлює біомеханіку хребта. Водночас T. Ranger *et al.* [2] акцентують на нерозривному зв'язку хронічного болю з психологічною коморбідністю, зазначаючи, що ігнорування ментальних розладів нівелює результати фізичної терапії. Підтверджуючи це, D. Yi *et al.* [3] вказують, що тривожно-депресивні симптоми є прямим наслідком тривалого алгічного синдрому. Такі психоемоційні девіації створюють патологічне коло, яке суттєво гальмує процес функціонального відновлення. У контексті сучасних воєнних дій зазначена проблематика стає надзвичайно гострою для сил оборони України. Постійні надмірні осьові навантаження, систематичне перебування у вимушених анталгічних або нефізіологічних позах, а також отримані мінно-вибухові травми та контузії суттєво детермінують розвиток

кил міжхребцевих дисків. Для військовослужбовця дана патологія трансформується у комплексний деструктивний фактор: вона не лише лімітує боєздатність, а й синергічно взаємодіє з бойовим стресом та посттравматичним стресовим розладом (ПТСР). Це зумовлює високий ризик хронізації болю та виникнення депресивних станів, що диктує необхідність впровадження інтегрованих реабілітаційних стратегій, спрямованих на одночасну корекцію фізичного та психоемоційного статусу.

Феномен кінезіофобії, що проявляється як ірраціональний страх перед фізичною активністю, є поширеним супутнім станом при хронічній люмбалгії, який у клінічній практиці розцінюється як несприятливий предиктор, що гальмує динаміку відновлення. Дослідники C. de Freitas *et al.* [4] у своєму дослідженні довели, що цілеспрямовані методи фізичної терапії мають значний вплив на редукцію кінезіофобії; вони дійшли висновку, що подолання цього психологічного бар'єру є ключовою умовою для відновлення локомоторних функцій. Для військовослужбовців це завдання є стратегічно важливим, оскільки їхня професійна придатність безпосередньо корелює з успішною інтеграцією в режим активних навантажень. Відповідно до засад біопсихосоціальної концепції, інтенсивність болю та ступінь втрати дієздатності розглядаються як наслідок нелінійної взаємодії соматичних та ментальних чинників. Зокрема, науковці W. Lu *et al.* [5], аналізуючи фактори ризику при патологіях поперекового відділу, вказали на те, що психосоціальні детермінанти та структурні особливості ураження хребта мають домінуючий вплив на трансформацію гострого болю у хронічний. Їхні дані підтверджують, що високий рівень психологічного дистресу виступає бар'єром, який суттєво лімітує терапевтичний потенціал будь-яких протибольових заходів.

Сучасна терапевтична стратегія при грижах поперекового відділу диференціюється на оперативне втручання та консервативну корекцію, яка має на меті стримування дегенеративних процесів і

підвищення рівня життєвого благополуччя пацієнта. Аналізуючи структуру та затребуваність таких нехірургічних заходів, дослідники W.-J. Lee *et al.* [6] у своїй праці на основі масштабних опитувань продемонстрували, що мультимодальний підхід (який включає фізичну терапію, консультування, фармакотерапію та апаратне лікування) є економічно та клінічно виправданим базисом відновлення, що дозволяє більшості пацієнтів уникнути інвазивних операцій. Особливе місце серед цих заходів посідає мануальна корекція, спрямована на купірування алгічного синдрому, оптимізацію міофасціального тону та відновлення артикулярної мобільності. Зокрема, у своєму рандомізованому клінічному дослідженні вчені B. Taşkaya *et al.* [7] дійшли висновку, що застосування цільових мануальних технік (таких як високошвидкісна імпульсна маніпуляція та м'яка ритмічна мобілізація) чинить потужний позитивний вплив не лише на соматичні показники, а й на психологічні фактори та якість життя пацієнтів із грижами міжхребцевих дисків, забезпечуючи швидке покращення суглобової гри та зниження рівня дистресу.

Сучасні наукові дані демонструють чітку кореляцію між наявністю гриж у поперековому відділі хребта, інтенсивністю больового синдрому та розвитком тривожно-депресивних станів. Зокрема, автори Y.-C. Kao *et al.* [8] у своєму дослідженні підтвердили прямий зв'язок між депресивними розладами та хронічним болем у нижній частині спини, що виникає внаслідок дегенерації дисків, та вказали, що ця патологія виступає потужним деструктивним чинником. У свою чергу, дослідники M. Roiha *et al.* [9] дійшли висновку, що формування грижі суттєво лімітує показники якості життя пацієнтів, проте своєчасне усунення компресійного фактора дозволяє досягти сприятливих довгострокових результатів щодо відновлення їхнього загального благополуччя. Окрім доведеного впливу на інтенсивність болю та функціональний стан, мануальна терапія демонструє високу ефективність у стабілізації психологічного статусу пацієнтів. Так, у рандомованому клінічному дослідженні M. Danazumi *et al.* [10] було доведено, що застосування спінальних маніпуляцій та мобілізацій як ад'юнктивного методу дозволяє значно швидше редукувати радикальний біль та покращити психоемоційний фон пацієнтів із поперековими грижами. Цю думку поділяють науковці B. Cao *et al.* [11], які у своїй роботі вказали, що інтеграція традиційних мануальних технік чинить виражений терапевтичний вплив на нівелювання симптомів депресії та оптимізацію суб'єктивної оцінки якості життя завдяки ефективному усуненню дисфункцій хребта. Додатково, автори C. Gong *et al.* [12], порівнюючи різні концепції спінальної мобілізації, дійшли висновку, що цілеспрямований мануальний вплив забезпечує стабільний

протибольовий ефект та покращує психосоматичний статус пацієнтів при хронічних люмбалгіях.

У сучасній науковій літературі спостерігається певний дефіцит комплексних досліджень, що аналізують ефективність мануальних технік у контексті психологічної реабілітації та покращення якості життя при патологіях хребта. Оскільки наслідки грижі міжхребцевого диска в поперековій ділянці хребта виходять за межі суто фізичного дискомфорту, зачіпаючи емоційну та соціальну сфери, стратегії відновлення повинні мати мультимодальний характер. Ефективна реабілітація пацієнтів із болем у попереку має бути орієнтована на системну корекцію стану здоров'я згідно з біопсихосоціальною моделлю, забезпечуючи повноцінну функціональну реставрацію. Ціль дослідження полягала у вивченні ефективності застосування мануальної терапії як інструменту корекції психоемоційного статусу та підвищення рівня якості життя військовослужбовців із грижами міжхребцевих дисків поперекового відділу хребта в межах пролонгованого реабілітаційного циклу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було застосовано комплексний методологічний підхід, що включав теоретичний аналіз фахової літератури та системний збір анамнестичних даних. Об'єктивізація функціонального статусу здійснювалася відповідно до принципів Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ). Оцінка сенсорно-дискримінативних та емоційно-афективних характеристик алгічного синдрому проводилася за допомогою опитувальника Макгілла (SF-MPQ-2) [13]. Психоемоційний стан респондентів аналізували за госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS) [14]. Ступінь рухових обмежень та когнітивних викривлень оцінювали через шкалу кінезіофобії Тампи (TKS) та шкалу катастрофізації болю (PCS) відповідно [15, 16]. Рівень суб'єктивного благополуччя та інтегральні показники якості життя визначали за допомогою Ноттінгемського профілю здоров'я (NHP) [17].

Дизайн дослідження охоплював акумуляцію демографічних відомостей та багатовекторну оцінку алгічного статусу, психоемоційного профілю й інтегральної якості життя респондентів. Динамічний моніторинг параметрів реалізовувався у три контрольні точки: пре-тест перед початком інтервенції (T1), пост-тест безпосередньо після завершення терапевтичного курсу (T2) та катamnестичний зріз через тримісячний інтервал (T3). Початкова фаза передбачала верифікацію клінічних діагнозів та фіксацію антропометричних характеристик (стать, вік, зріст, вага) з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ). Рандомізація вибірки на дві еквівалентні групи проводилася за принципом 1:1 з

використанням методу закритих непрозорих конвертів. З метою мінімізації суб'єктивного впливу на результати було застосовано «сліпий» метод розподілу, за якого учасники не були поінформовані про приналежність до конкретної групи.

Досліджувана вибірка була диференційована на основну групу, де застосовувалася мануальна терапія (МТ), та контрольну групу фізичних вправ (ФВ). Учасники групи ФВ виконували програму стабілізуючої гімнастики у поєднанні з імітаційною (плацебо) мобілізацією, тоді як у групі МТ ідентичний комплекс вправ доповнювався автентичними техніками мануальної корекції хребта. Застосована програма фізичної терапії для обох груп тривала 5 тижнів, охоплювала 10 практичних сеансів, що проводилися під безпосереднім кураторством фахівця з частотою двічі на тиждень (тривалість одного заняття становила 45-60 хвилин). Після завершення активної фази (точка Т2) учасники обох когорт переходили на режим самостійного виконання регламентованих комплексів у домашніх умовах (тривалістю 30 хвилин щодня) до моменту фінального зрізу (точка Т3). Безперервний контроль прихильності пацієнтів до терапевтичної програми та корекція рухового режиму забезпечувалися шляхом щотижневого дистанційного телефонного асистування та ведення щоденників самоконтролю. Загальна кількість респондентів, які пройшли повний цикл відповідно до критеріїв включення, становила 30 осіб (23 чоловіки та 7 жінок). Суворим протоколом дослідження передбачалася повна відмова учасників від застосування анальгезуючих препаратів протягом усього періоду терапевтичного впливу.

Дослідження проводилося на базі реабілітаційних підрозділів м. Харкова у 2025 році. Досліджувана група формувалася за такими критеріями включення: МРТ-підтверджений діагноз гриж, встановлений профільним фахівцем; хронічна люмбагія (тривалістю >8 тижнів) інтенсивністю від 3 балів за ВАШ; відсутність курсів фізичної терапії протягом останніх 6 місяців; віковий діапазон 18-65 років. Критеріями виключення слугували: операції на хребті в анамнезі; системні аутоімунні, онкологічні чи запальні захворювання; структурні деформації (спондилолістез, переломи); тяжкі супутні патології (серцево-судинні розлади, інсульт); специфічні неврологічні ускладнення (синдром «кінського хвоста») та стан вагітності.

Протокол дослідження, дизайн експерименту, критерії відбору респондентів, а також інформаційні листи та бланки письмової згоди пацієнтів були попередньо розглянуті, експертно оцінені та офіційно схвалені Комісією з біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол № 4 від 15 жовтня 2025 року). Дослідження проведено відповідно до етичних принципів WMA Declaration of Helsinki та Law of Ukraine No. 2801-XII [18, 19]. Усі

учасники були детально ознайомлені з умовами програми у письмовій та усній формах, після чого підтвердили свою участь підписанням інформованої згоди. Анкетування здійснювалося пацієнтами самостійно з дотриманням норм конфіденційності. Дослідження проводилося відповідно до етичних стандартів American Sociological Association's Code of Ethics [20].

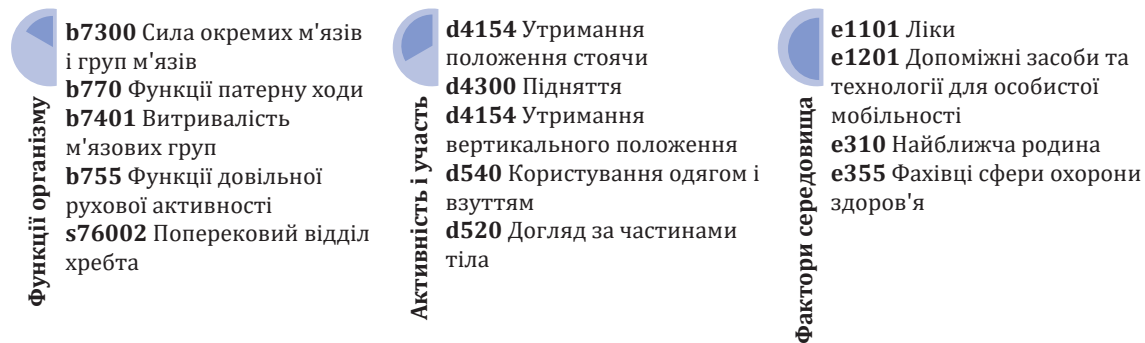
Математико-статистична обробка отриманих результатів здійснювалася із застосуванням програмного пакета SPSS v. 25. На попередньому етапі було проведено перевірку відповідності розподілу даних закону нормальності шляхом розрахунку коефіцієнтів асиметрії та ексцесу (з урахуванням референтного інтервалу $\pm 1,5$). Міжгрупове порівняння номінативних (демографічних) показників проводилося за допомогою критерію χ^2 Пірсона, тоді як для аналізу кількісних значень за шкалами MMPQ, HADS, TKS, PCS та NHP використовувався t-критерій Ст'юдента для незалежних вибірок. Оцінку часової трансформації параметрів на трьох етапах спостереження (Т1, Т2, Т3) виконували методом дисперсійного аналізу (ANOVA) з повторними вимірюваннями. Для уточнення характеру виявлених змін застосовували процедуру апостеріорних порівнянь за критерієм найменш значущої різниці (LSD). Статистично значущими вважали результати при рівні помилки $p < 0,05$ та довірчому інтервалі 95 %.

Автори заявляють, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи.

РЕЗУЛЬТАТИ

Базисом для розробки персоналізованої стратегії фізичної терапії слугувало формування категорійного профілю кожного учасника. Останній був структурований відповідно до методології МКФ із використанням уніфікованого базового набору доменів (Рис. 1). Застосована модель дозволила не лише зафіксувати наявний соматичний дефіцит, а й забезпечити комплексний вплив на всі компоненти біопсихосоціального статусу пацієнта в межах довготривалого періоду реабілітації.

Використання категорійного профілю МКФ дозволило реалізувати стратегію SMART-цілей через мультимодальну програму, що поєднувала мануальну мобілізацію хребта та прогресивні силові тренування. На короткостроковому етапі (1-2 тижні) зусилля фокусувалися на купіруванні болю, усуненні захисного м'язового спазму та подоланні кінезіофобії через навчання безпечній біомеханіці рухів. Довгострокові цілі (4-8 тижнів) передбачали відновлення толерантності до ходьби, формування стійкого м'язового корсета для стабілізації хребта та поетапне повернення до виконання військово-професійних обов'язків із дотриманням ергономічних стандартів для компенсації структурних змін.

**Рисунок 1.** Категоріальний профіль МКФ пацієнтів

Джерело: створено авторами

Реабілітаційний протокол для групи ФВ передбачав поєднання стабілізаційної гімнастики з плацебо-мобілізацією, тоді як у групі МТ аналогічний комплекс вправ доповнювався автентичними мануальними техніками. Курс тривав п'ять тижнів і складався з 10 занять (двічі на тиждень), після чого пацієнти переходили на самостійні домашні тренування до моменту тримісячного катанес-тичного огляду. Для забезпечення прихильності до терапії та контролю виконання вправ дослідники здійснювали щотижневий дистанційний моніторинг шляхом телефонного асистування.

Система стабілізаційних тренувань була спрямована на рекуперацію м'язового корсета та забезпечення тривалої стабілізації хребта шляхом підтримки функціональної спроможності

«нейтральної зони». Основний акцент зміщувався на ізолювану та синергічну активацію глибоких м'язів кора – поперечного м'яза живота (*m. transversus abdominis*) та багатороздільних м'язів (*mm. multifidi*). Програма реалізовувалася у три етапи з прогресуючим рівнем складності (Таблиця 1), де перехід до наступної фази відбувався виключно за умови повного технічного контролю над рухами попереднього рівня, відсутності больового синдрому та збереження нейтрального положення хребта. У межах мануального блоку застосовували техніки пасивної мобілізації IV ступеня за концепцією Мейтленда. Маніпуляції виконували серіями ритмічних рухів низької амплітуди на межі доступного діапазону активності, дотримуючись індивідуального порогу больової чутливості пацієнта (Таблиця 2).

Таблиця 1. Вправи стабілізаційного тренування

Фаза	Мета та функціональні завдання	Склад вправ
Фаза 1 Когнітивна (локальна)	Активізація глибоких стабілізаторів у нейтральному положенні, диференціація роботи локальних та глобальних м'язів	- Локальна активація м'язів - Розтягування грушоподібного м'яза - Ротація тулуба вліво/вправо - Корекція нейтрального положення попереку
Фаза 2 Динамічна стабілізація	Зміцнення стабілізаторів під час рухів кінцівок, розвиток координації між локальними та глобальними м'язовими групами	- Згинання стегна та коліна лежачи - Одноногий місток - Діагональні підйоми кінцівок лежачи на животі - Вправа "Bird-Dog" (діагональні підйоми в упорі на колінах)
Фаза 3 Функціональна (прогресивна)	Удосконалення балансу, стабільності та пропріоцепції під час інтеграції в складні функціональні рухи на нестабільних опорах	- Міні-присідання у вертикальній стійці - Розгинання ніг на фітболі - Бічний місток (side bridge) з використанням м'яча - Розгинання коліна з опором (еспандером) у квадропедальному положенні

Джерело: створено авторами

Таблиця 2. Практики мануальної терапії

Техніка мобілізації	Положення пацієнта	Техніка виконання та мануальний контакт	Дозування
1	2	4	3
Передньо-задня мобілізація	Лежачи на животі (prone)	Ліктьовий край кисті над остистим відростком хребця, інша рука підсилює захват. Тиск здійснюється вертикально вниз прямими ліктями (низькошвидкісні ритмічні натискання)	Кожен поперековий хребець: 20 повторень
Ротаційна мобілізація	Лежачи на боці (болючою стороною догори)	Стегню та коліно зігнути під 90°, гомілка випрямлена. Одна рука стабілізує плече, інша – на крилі клубової кістки. Створюється оберտальна сила тиском на таз у напрямку до терапевта	По 20 повторень для кожної сторони

Таблиця 2. Продовження

Техніка мобілізації	Положення пацієнта	Техніка виконання та мануальний контакт	Дозування
Мобілізація у положенні флексії (згинання)	Лежачи на боці у позі згинання попереку	Одна рука на крижах, інша – на нижньогрудному відділі. Каудальна рука зміщує нижній хребець у поперечній площині, а краніальна – штовхає верхній хребець вгору (дистракційний вплив)	Кожен поперековий хребець: 20 повторень
Плацебо (фіктивна) мобілізація	Аналогічно вищезгаданим технікам	Фізіотерапевт здійснює мануальний контакт у відповідних зонах, проте не застосовує жодної механічної сили чи тиску	Аналогічно активним групам

Джерело: створено авторами

Для реалізації Sham-втручання (плацебо-мобілізації) фахівець обмежувався виключно пасивним тактильним контактом рук із тілом пацієнта. Процедура імітувала терапевтичне положення, проте будь-які активні маніпуляції, спрямовані на зміщення хребців, мобілізацію суглобів або подолання тканинного опору, повністю виключалися. На початковому етапі проведено порівняльний аналіз антропометричних та демографічних характеристик респондентів. Результати статистичної обробки підтвердили відсутність значущих розбіжностей між групами за віком, масою тіла, зростом та ІМТ ($p > 0,05$). Однорідність вибірки забезпечила високу внутрішню валідність експерименту,

мінімізувавши вплив інтервенційних чинників на результати реабілітації. Вихідні дані пацієнтів груп МТ та ФВ систематизовано в Таблиці 3.

Гендерний розподіл вибірки склав 76,6 % чоловіків та 23,3 % жінок. Статистичний аналіз підтвердив еквівалентність груп МТ та ФВ за демографічними характеристиками ($p > 0,05$), що свідчить про їхню порівняльність на вихідному етапі. Нижче наведено результати порівняльного аналізу показників здоров'я військовослужбовців із грижами міжхребцевих дисків поперекового відділу, зокрема за даними багатфакторного болювого опитувальника Макгілла-Мелзака (ММРQ) (Таблиця 4).

Таблиця 3. Розподіл демографічної інформації за групами

Неперервні змінні	МТ (n = 15)	ФВ (n = 15)	t	p*
Вік (роки)	38.80 ± 9.44	37.30 ± 9.11	0.454	0.653
Вага (кг)	88.61 ± 12.95	81.74 ± 11.54	2.043	0.050
Зріст (см)	174.93 ± 9.43	171.50 ± 7.01	1.848	0.074
ІМТ (кг/м ²)	29.06 ± 4.22	26.69 ± 2.81	0.988	0.330

Примітка: * – незалежний вибіркового t -критерій; МТ – група мануальної терапії; ФВ – група фізичних вправ

Джерело: створено авторами

Таблиця 4. Внутрішньогрупові та міжгрупові порівняння опитувальника болю Макгілла-Мелзака

Змінні	МТ (n = 15)	ФВ (n = 15)	Значення p^*
T1	57.56 ± 11.18	41.62 ± 9.85	t: 4.814 p: 0.000
T2	27.62 ± 10.73	22.43 ± 12.51	t: 1.317 p: 0.196
T3	32.02 ± 14.68	20.31 ± 11.70	t: 2.182 p: 0.036
Розмір ефекту	0.754	0.588	

Примітка: * – незалежний вибіркового t -критерій; МТ – група мануальної терапії; ФВ – група фізичних вправ; T1 – до лікування; T2 – після лікування; T3 – 3-місячне спостереження

Джерело: створено авторами

Отримані результати свідчать про виражену позитивну динаміку зниження інтенсивності болю в обох групах, проте з різною траєкторією змін. На вихідному етапі (T1) у групі МТ спостерігався суттєво вищий рівень болювого синдрому порівняно з групою ФВ ($p = 0,000$). Після завершення терапії (T2) обидві методики продемонстрували високу ефективність: показники групи МТ знизилися більш ніж удвічі, а групи ФВ – до 22,43 балів, що нівелювало статистичну різницю між ними ($p = 0,196$) і підтвердило подібний короткостроковий ефект втручання. Проте під час катамнестичного спостереження (T3)

група ФВ виявила кращу стабільність результатів порівняно з групою МТ, що знову призвело до появи статистично значущої розбіжності на користь фізичних вправ ($p = 0,036$).

Аналіз результатів за опитувальником Макгілла-Мелзака підтвердив високу ефективність обох реабілітаційних підходів. Встановлено, що обидві методики мають значний розмір ефекту, при цьому в групі МТ цей показник був дещо вищим – 0,754 проти 0,588 у групі ФВ. Така розбіжність імовірно зумовлена вираженішою первинною динамікою зниження болю в групі МТ, учасники якої мали

суттєво вищий вихідний рівень больових відчуттів на етапі Т1. Аналіз довгострокових результатів свідчить про вищу ефективність фізичних вправ для стабілізації досягнутого ефекту. Якщо в групі МТ через три місяці (Т3) спостерігалася регресія з незначним зростанням інтенсивності болю – з 27,62 до 32,02 балів, то в групі ФВ зафіксовано подальшу позитивну динаміку зі зниженням показника з 22,43 до 20,31. Це підтверджує, що програма

стабілізаційних вправ забезпечує триваліший та стійкіший анальгетичний ефект у військовослужбовців із грижами поперекового відділу хребта порівняно з мануальним впливом. Результати оцінювання психоемоційного статусу військовослужбовців за шкалою HADS підтверджують позитивний вплив обох реабілітаційних стратегій, хоча інтенсивність динаміки показників у групах мала певні розбіжності (Таблиця 5).

Таблиця 5. Госпітальна шкала тривоги та депресії

Змінні	МТ (n = 15)	ФВ (n = 15)	Значення p^*
T1	12.83 ± 6.12	10.58 ± 6.64	t: 0.991 p: 0.333
T2	6.52 ± 5	9.33 ± 5.66	t: -1.474 p: 0.151
T3	9.16 ± 5.25	9.28 ± 6.13	t: -0.062 p: 0.951
Розмір ефекту	0.432	0.127	

Примітка: * – незалежний вибіркового t -критерій; МТ – група мануальної терапії; ФВ – група фізичних вправ; Т1 – до лікування; Т2 – після лікування; Т3 – 3-місячне спостереження

Джерело: створено авторами

Безпосередньо після завершення втручання (Т2) у групі МТ зафіксовано найбільш виражену позитивну динаміку: середній бал за шкалою HADS знизився на 49,2 % від вихідного рівня, тоді як у групі ФВ покращення було помірнішим – 11,8 %. Під час катамнестичного огляду (Т3) у групі МТ спостерігалася часткова регресія симптомів, проте підсумковий показник залишався на 28,6 % нижчим за початковий. Група ФВ на етапі Т3 продемонструвала високу стабільність, зберігши покращення на рівні 12,3 %. Попри відсутність статистично

значущої різниці між групами на всіх етапах моніторингу ($p > 0,05$), розмір ефекту в групі МТ (0,432) суттєво перевищував аналогічний показник у групі ФВ (0,127), що вказує на потужніший короткостроковий клінічний вплив мануальної терапії на психоемоційний стан пацієнтів. Результати оцінювання рівня кінезіофобії за шкалою Тампи (TSK) підтверджують, що обидва реабілітаційні підходи сприяли редукції страху перед рухом у військовослужбовців із грижами міжхребцевих дисків поперекового відділу (Таблиця 6).

Таблиця 6. Шкала кінезіофобії Тампи

Змінні	МТ (n = 15)	ФВ (n = 15)	Значення p^*
T1	40.52 ± 7.57	37.58 ± 7.11	t: 1.114 p: 0.264
T2	34.43 ± 6.31	31.71 ± 9.66	t: 1.268 p: 0.201
T3	35.83 ± 7.01	34.66 ± 6.12	t: 0.580 p: 0.550
Розмір ефекту	0.238	0.133	

Примітка: * – незалежний вибіркового t -критерій; МТ – група мануальної терапії; ФВ – група фізичних вправ; Т1 – до лікування; Т2 – після лікування; Т3 – 3-місячне спостереження

Джерело: створено авторами

На етапі Т2 у групі МТ зафіксовано зниження рівня кінезіофобії на 15,0 %, а в групі ФВ – на 15,6 %. Під час контрольного огляду (Т3) обидві групи зберегли стійкість результату, попри незначну регресію: показник залишався нижчим за вихідний на 11,6 % у групі МТ та на 7,8 % у групі ФВ. Статистично значущої різниці між групами на всіх етапах не виявлено

($p > 0,05$), проте вищий розмір ефекту в групі МТ (0,238 проти 0,133) вказує на суттєвіший клінічний вплив мануальних технік на редукцію страху перед рухом. Результати за Шкалою катастрофізації болю (PCS) підтверджують суттєву редукцію когнітивно-емоційної деформації сприйняття болю в обох групах військовослужбовців (Таблиця 7).

Таблиця 7. Шкала катастрофізації болю

Змінні	МТ (n = 15)	ФВ (n = 15)	Значення p^*
T1	26.22 ± 10.74	14.33 ± 12.52	t: 2.709 p: 0.009
T2	12.83 ± 11.06	8.20 ± 9.98	t: 1.350 p: 0.183
T3	10.33 ± 8.35	8.28 ± 12.00	t: 0.623 p: 0.544
Розмір ефекту	0.571	0.256	

Примітка: * – незалежний вибіркового t -критерій; МТ – група мануальної терапії; ФВ – група фізичних вправ; Т1 – до лікування; Т2 – після лікування; Т3 – 3-місячне спостереження

Джерело: створено авторами

У групі МТ, яка мала вищий вихідний рівень катастрофізації ($p = 0,009$), після лікування (Т2) зафіксовано зниження показника на 51,1 %, а через три місяці (Т3) – на 60,6 %. У групі ФВ покращення склало 42,8 % на етапі Т2 та стабілізувалося на рівні 42,2 % до етапу Т3. Попри відсутність статистично значущої різниці між групами у віддаленому періоді ($p > 0,05$), суттєво

вищий розмір ефекту в групі МТ (0,571 проти 0,256) вказує на інтенсивніший вплив мануальних технік на редукцію негативних психологічних установок пацієнтів щодо болю. Аналіз результатів за Ноттінгемським профілем здоров'я (NHP) підтверджує виражену позитивну динаміку показників якості життя військовослужбовців в обох групах (Таблиця 8).

Таблиця 8. Профіль здоров'я Ноттінгема

Змінні	МТ (n = 15)	ФВ (n = 15)	Значення p^*
T1	186.13 ± 116.55	144.27 ± 107.71	t: 1.100 p: 0.270
T2	66.79 ± 63.65	91.22 ± 82.66	t: -0.914 p: 0.362
T3	82.44 ± 89.40	65.23 ± 76.28	t: 0.622 p: 0.532
Розмір ефекту	0.403	0.413	

Примітка: * – незалежний вибірковий t -критерій; МТ – група мануальної терапії; ФВ – група фізичних вправ; Т1 – до лікування; Т2 – після лікування; Т3 – 3-місячне спостереження

Джерело: створено авторами

На вихідному етапі (Т1) групи були статистично однорідними ($p = 0,270$). Після завершення курсу (Т2) у групі МТ зафіксовано покращення на 64,1 %, тоді як у групі ФВ – на 36,8 %. Під час контрольного огляду (Т3) група ФВ продемонструвала пролонгацію ефекту (додаткове зниження показників на 28,5 % відносно Т2, сумарно – 54,8 %), тоді як у групі МТ спостерігалася регресія зі зростанням бала на 23,4 % відносно результату Т2. Попри відсутність статистично значущої різниці між групами ($p > 0,05$), дещо вищий розмір ефекту в групі ФВ (0,413 проти 0,403) підтверджує високу терапевтичну цінність обох методів із перевагою фізичних вправ у довгостроковій перспективі.

Таким чином, на вихідному етапі групи МТ та ФВ були ідентичними за рівнем кінезіофобії та показниками госпітальної шкали тривоги й депресії ($p > 0,05$), що підтверджує однорідність вибірки. Проте після завершення терапевтичного курсу статистично значуща позитивна динаміка за цими параметрами спостерігалася переважно у групі МТ, що зумовило появу вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Щодо шкали катастрофізації болю, то початкові показники групи МТ суттєво перевищували аналогічні дані групи вправ ($p < 0,05$). Хоча після лікування інтенсивність катастрофізації вірогідно знизилася в обох когортах ($p < 0,05$), у пацієнтів групи МТ розмір ефекту більш ніж удвічі перевершував результати групи ФВ. Водночас аналіз за опитувальником Макгілла-Мелзака та Ноттінгемським профілем здоров'я зафіксував виражені позитивні зрушення в межах обох груп ($p < 0,05$). Проведений *post hoc* аналіз засвідчив, що загальні статистичні відмінності в інтенсивності болю та параметрах якості життя були детерміновані суттєвим прогресом респондентів відносно їхнього первинного стану (Т1).

Це наукове дослідження присвячене клінічному аналізу впливу мануальних технік на психоемоційний статус та якість життя пацієнтів із грижами міжхребцевих дисків поперекового відділу.

Встановлено, що інтеграція мануальної терапії в реабілітаційний процес забезпечує виражену позитивну динаміку у подоланні кінезіофобії, а також симптомів тривоги та депресії. Водночас в обох групах спостереження зафіксовано вірогідну редукцію больового синдрому, зниження рівня катастрофізації болю та загальне покращення показників якості життя. Отримані результати підтверджують, що мануальний вплив є ефективним інструментом для корекції алгічних проявів, стабілізації психологічного фону та відновлення функціонального благополуччя пацієнтів.

ОБГОВОРЕННЯ

Сучасні доказові дослідження підтверджують високу клінічну значущість консервативного відновлення при килах поперекового відділу. Зокрема, у масштабному систематичному огляді та метааналізі, який опублікували S. Thavarajasingam *et al.* [21] було доведено, що диференційоване застосування мануальних маніпуляцій, тракційної терапії та цілеспрямованих фізичних вправ забезпечує статистично й клінічно значуще зменшення больового синдрому та є фінансово виправданим базисом першої лінії терапії, що дозволяє більшості пацієнтів уникнути інвазивного хірургічного втручання. Важливість поєднання мануальних технік із сучасними апаратними методами для швидкого купірування неврологічного дефіциту досліджували D. Lytras *et al.* [22] у своєму рандомізованому клінічному випробуванні, автори дійшли висновку, що інтеграція мануальної терапії дозволяє досягти швидкого короткострокового анальгетичного ефекту, значно знижує інтенсивність корінцевого болю та успішно долає функціональні обмеження при хронічних станах. Водночас для утримання довготривалого результату та регенерації м'язового корсета хребта критично важливою залишається активна кінезіотерапія. Як продемонстрували у своєму метааналізі S. Du *et al.* [23], регулярні

програми фізичних вправ, що спрямовані на зміцнення глибоких стабілізаторів (зокрема поперечно-го та багатороздільних м'язів), не лише відновлюють стабільність хребта й біомеханіку локомоцій, а й чинять потужний позитивний вплив на ментальне здоров'я пацієнтів, суттєво підвищуючи загальні показники якості їхнього життя.

Отримані в ході клінічного дослідження результати підтверджують складний, багатовекторний та нелінійний біопсихосоціальний характер перебігу патології поперекового відділу хребта у військовослужбовців сил оборони України. Встановлено, що в умовах сучасних бойових дій формування гриж міжхребцевих дисків детермінується агресивним синергізмом соматичних та екстремальних середовищних чинників (носіння важкого індивідуального спорядження, тривалі вібрації у бронетехніці, наслідки мінно-вибухових хвиль та тривале перебування у вимушених нефізіологічних позах). Як зазначають J. Xu *et al.* [1], дегенеративно-дистрофічні ураження хребта та безпосередньо гриж міжхребцевих дисків виступають критичним медико-соціальним викликом, що супроводжується соматичним дефіцитом і різким зниженням якості життя пацієнтів. При цьому, за даними W. Lu *et al.* [5], психосоціальні детермінанти у поєднанні зі структурними особливостями руйнування тканин мають домінуючий вплив на трансформацію гострого алгічного синдрому в хронічний, створюючи стійкий бар'єр для успішної реабілітації.

Аналіз вихідних даних (точка T1) повністю узгоджується з положеннями сучасної літератури щодо наявності глибокої коморбідності між хронічним вертеброгенним болем та психоемоційними розладами пацієнтів. Військовослужбовці обох груп на момент включення у програму демонстрували виражений рівень дистресу, тривожності, депресивних станів, кінезіофобії та катастрофізації болю. Це підтверджують висновки B. Taşkaaya *et al.* [7] про нерозривний зв'язок хронічного болю з ментальною патологією. Особливо загостреною ця проблема є для комбатантів, у яких інтенсивний біль синергічно взаємодіє з бойовим стресом і посттравматичним стресовим розладом.

Ключовим теоретичним та практичним висновком проведеного дослідження є доказ того, що мануальна терапія за концепцією Мейтленда (пасивна мобілізація IV ступеня) виступає потужним і швидким каталізатором редукції когнітивно-емоційних деформацій та психоемоційної стабілізації пацієнтів у короткостроковій перспективі (точка T2). Безпосередньо після завершення 5-тижневого курсу в групі МТ зафіксовано редукцію тривоги та депресії за шкалою HADS на 49,2 %, тоді як у групі ізольованих фізичних вправ (ФВ) покращення становило лише 11,8 %. Суттєва перевага розміру ефекту в групі МТ (0,432 проти 0,127

у ФВ) демонструє виражений клінічний вплив цільових мануальних технік. Цей ефект корелює з висновками B. Taşkaaya *et al.* [7] стосовно того, що високошвидкісні та м'які ритмічні мануальні маніпуляції оптимізують міофасціальний тонус, забезпечують швидке покращення суглобової гри хребта і чинять потужний регуляторний вплив на психологічні фактори пацієнтів. Подібні дані наводять M. Danazumi *et al.* [10], підкреслюючи, що спінальні мобілізації як ад'юнктивний метод дозволяють значно швидше покращити психоемоційний фон та купірувати радикальний біль.

Особливу увагу привертає динаміка подолання ментальних бар'єрів реабілітації, зокрема кінезіофобії та катастрофізації болю. Феномен ірраціонального страху перед рухом розглядається як несприятливий предиктор одужання. C. de Freitas *et al.* [4] наголошують, що редукція кінезіофобії є базовою умовою для реставрації локомоторних функцій. За авторськими даними, хоча обидва підходи знижували рівень страху перед активністю, розмір ефекту в групі МТ був удвічі вищим (0,238 проти 0,133 у ФВ). Аналогічна закономірність виявлена за Шкалою катастрофізації болю (PCS), де розмір ефекту в групі МТ досяг 0,571 порівняно з 0,256 у групі ФВ. Це свідчить, що мануальний вплив за рахунок негайного усунення механічного подразнення та декомпресії створює позитивний сенсорний досвід, руйнуючи негативні когнітивні установки щодо власної рухової спроможності, що повністю узгоджується з положеннями робіт B. Cao *et al.* [11] та C. Gong *et al.* [12].

Водночас аналіз віддалених результатів (катамнестична точка T3 через три місяці спостереження) виявив принципово різні траєкторії довгострокової адаптації в групах. У пацієнтів групи МТ після припинення безпосереднього кураторства фахівця відбулася часткова регресія результатів: інтенсивність болю за MMPQ дещо зросла (з 27,62 до 32,02 балів), а показники якості життя за NHR погіршилися на 23,4 % порівняно з етапом T2. Навпаки, група ФВ (де застосовувалися прогресивні стабілізаційні тренування глибоких м'язів кора – поперечного м'яза живота та багатороздільних м'язів) продемонструвала виражену пролонгацію ефекту. У контрольній когорті на етапі T3 зафіксовано стабільне покращення якості життя на 54,8 % та подальше зниження болю, що зумовило статистично значущу міжгрупову різницю на користь активних вправ ($p = 0,036$).

Даний феномен довгострокової стабілізації за рахунок активного кінезіотерапевтичного компонента підтверджує засади мультимодального підходу, описаного W.-J. Lee *et al.* [6], як найбільш клінічно та економічно виправданого базису відновлення. Отримані траєкторії віддаленого періоду також перегукуються з дослідженням M. Roiha *et al.* [9], які зазначали, що тривале утримання

високої якості життя та повне усунення соматичного дефіциту можливе лише за умови формування довгострокових адаптаційних механізмів опорно-рухового апарату. Мануальні техніки є незамінними для первинного «прориву» крізь гострий алгічний синдром та психологічний дистрес, проте стабільна довготривала ремісія та відновлення професійної боєздатності військовослужбовців цілковито залежать від формування м'язового корсета під час регулярних тренувань.

Таким чином, у дискусійному полі фізичної реабілітації комбатантів із грижами міжхребцевих дисків дослідження обґрунтовує доцільність впровадження саме інтегрованої моделі реабілітації. Вона має поєднувати пасивні мануальні маніпуляції на початкових етапах (для ліквідації захисного м'язового спазму, швидкої психоемоційної стабілізації та нівелювання кінезіофобії) з обов'язковим подальшим переходом на довготривалі індивідуалізовані програми стабілізаційних та силових фізичних вправ для забезпечення стійкого функціонального благополуччя.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів обох груп на старті зафіксовано високі рівні тривожності, депресії, кінезіофобії та катастрофізації болю (особливо в групі МТ, $p < 0,05$). Це підтверджує необхідність комплексного впливу як на соматичні, так і на психоемоційні чинники.

2. Розроблений протокол поєднував фізичні вправи з техніками мануальної терапії. Програма була спрямована на біомеханічну корекцію, декомпресію нервових структур та зниження сенсорного сприйняття болю, що створило умови для ефективного функціонального відновлення.

3. Обидва підходи продемонстрували позитивну динаміку інтенсивності болю та якості життя ($p < 0,05$). Проте лише в групі МТ досягнуто статистично значущої корекції тривоги, депресії та кінезіофобії. Розмір ефекту щодо редукції катастрофізації болю в групі МТ більш ніж удвічі перевищив результати контрольної групи.

4. Мануальна терапія є високоефективним інструментом у довготривалій реабілітації військовослужбовців. Вона забезпечує не лише фізичне відновлення, а й виступає потужним чинником

корекції психоемоційного стану, сприяючи подоланню страху перед рухом ($d=0,238$ проти $d=0,133$ у ФВ).

Головними лімітуючими чинниками цього дослідження є відносно малий обсяг вибірки (30 осіб), виражена гендерна асиметрія з перевагою чоловіків (76,6 %), а також короткий тримісячний період катamnестичного спостереження. Крім того, оцінка ефективності базувалася переважно на суб'єктивних шкалах та опитувальниках пацієнтів без залучення інструментальних методів контролю (повторного МРТ, електроміографії чи гоніометрії), а проведення реабілітації в умовах повномасштабної війни накладало додатковий неконтрольований психоемоційний стрес на учасників.

Перспективи подальших наукових розвідок полягають у масштабуванні експерименту із залученням більшої кількості комбатантів (зокрема, жінок) та подовженні моніторингу до 6-12 місяців для оцінки частоти рецидивів. З огляду на виявлену різну часову динаміку ефектів, критично важливим є створення та вивчення послідовно-інтегрованої моделі реабілітації, де мануальна терапія слугуватиме швидким інструментом купірування дистресу та болю на початковому етапі, з обов'язковим подальшим переходом на тривалі стабілізаційні тренування для довгострокового утримання результату в умовах бойових навантажень. Також доцільно доповнити методологію об'єктивними біомеханічними метриками хребта й оцінкою впливу фізичної терапії на пацієнтів із супутнім ПТСР.

ПОДЯКИ

Автори висловлюють щире вдячність командуванню та медичному персоналу реабілітаційних підрозділів міста Харкова за всебічне сприяння в організації дослідження, а також усім військовослужбовцям, які взяли в ньому участь, за їхню мужність, довіру та стійкість.

ФІНАНСУВАННЯ

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

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Xu J, Ding X, Wu J, Hou X, Jin K, Yan M, et al. A randomized controlled study for the treatment of middle-aged and old-aged lumbar disc herniation by Shis spine balance manipulation combined with bone and muscle guidance. *Medicine*. 2020;99(51):e23812. DOI: [10.1097/MD.00000000000023812](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023812)
- [2] Ranger TA, Cicuttini FM, Jensen TS, Manniche C, Heritier S, Urquhart DM. Catastrophization, fear of movement, anxiety, and depression are associated with persistent, severe low back pain and disability. *Spine J*. 2020;20(6):857–65. DOI: [10.1016/j.spinee.2020.02.002](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2020.02.002)
- [3] Yi D, Zhu W, Meng X, Liu X, Li S, Zhu B, et al. Analysis of preoperative anxiety and depression and related influencing factors in patients with chronic low back and leg pain undergoing minimally invasive surgery. *J Pek Uni*. 2020;52(2):687. DOI: [10.19723/j.issn.1671-167x.2020.02.015](https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167x.2020.02.015)

- [4] De Freitas CD, Costa DA, Junior NC, Civile VT. Effects of the pilates method on kinesiophobia associated with chronic non-specific low back pain: Systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther.* 2020;24(3):300–6. DOI: [10.1016/j.jbmt.2020.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2020.05.005)
- [5] Lu W, Zhang J, Deng Y, Wu L, Chen Y, Hu X, et al. Analysis of risk factors for contralateral symptomatic foraminal stenosis after unilateral transforaminal lumbar interbody fusion. *Int Orthop.* 2023;47:1815–26. DOI: [10.1007/s00264-023-05826-6](https://doi.org/10.1007/s00264-023-05826-6)
- [6] Lee WJ, Han CH, Yang C, Lee SH, Kim D, Ha I, et al. Analysis of outpatient expenditure trends using Korean health panel survey data of patients diagnosed with lumbar intervertebral disc herniation. *J Int Med Res.* 2021;49(10). DOI: [10.1177/03000605211051583](https://doi.org/10.1177/03000605211051583)
- [7] Taşkaya B, Taşkent İ, Çakıllı M, Yılmaz Ö. The effect of manual therapy on psychological factors and quality of life in lumbar disc herniation patients: A single blinded randomized clinical trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2024;21(9):1234. DOI: [10.3390/ijerph21091234](https://doi.org/10.3390/ijerph21091234)
- [8] Kao YC, Chen JY, Chen HH, Liao KW, Huang SS. The association between depression and chronic lower back pain from disc degeneration and herniation of the lumbar spine. *Int J Psychiatry Med.* 2022;57(2):165–77. DOI: [10.1177/00912174211003760](https://doi.org/10.1177/00912174211003760)
- [9] Roiha M, Marjamaa J, Siironen J, Koskinen S, Koski-Palkén A. Favorable long-term health-related quality of life after surgery for lumbar disc herniation in young adult patients. *Acta Neurochir.* 2023;165:797–805. DOI: [10.1007/s00701-023-05522-9](https://doi.org/10.1007/s00701-023-05522-9)
- [10] Danazumi MS, Nuhu JM, Ibrahim SU, Falke MA, Rufai SA, Abdu UG, et al. Effects of spinal manipulation or mobilization as an adjunct to neurodynamic mobilization for lumbar disc herniation with radiculopathy: A randomized clinical trial. *J Man Manip Ther.* 2023;31(6):408–20. DOI: [10.1080/10669817.2023.2192975](https://doi.org/10.1080/10669817.2023.2192975)
- [11] Cao B, Zhou X, Zhang SP, Zhu QG, Kong LJ, Fang M. [Effect of traditional Chinese manual therapy on alleviating pain and dysfunction of lumbar disc herniation: A randomized controlled pilot study.](https://doi.org/10.1007/s00701-023-05522-9) *Am J Transl Res.* 2022;14(10):6941–52.
- [12] Gong C, Dai S, Jin B, Xie Y. Comparison of Feng spinal mobilization with Maitland mobilization in management of chronic nonspecific low back pain: A cohort study. *Medicine.* 2023;102(7):e32984. DOI: [10.1097/MD.00000000000032984](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032984)
- [13] Jumbo SU, MacDermid JC, Kalu ME, Packham TL, Athwal GS, Faber KJ. Measurement properties of the brief pain inventory-short form (BPI-SF) and revised short McGill pain questionnaire version-2 (SF-MPQ-2) in pain-related musculoskeletal conditions: A systematic review. *Clin J Pain.* 2021;37(6):454–74. DOI: [10.1097/AJP.0000000000000933](https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000933)
- [14] Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:29. DOI: [10.1186/1477-7525-1-29](https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-29)
- [15] Weermeijer JD, Meulders A. Clinimetrics: Tampa scale for kinesiophobia. *J Physiother.* 2018;64(2):126. DOI: [10.1016/j.jphys.2018.01.001](https://doi.org/10.1016/j.jphys.2018.01.001)
- [16] Hayashi K, Ikemoto T, Shiro Y, Arai YC, Marcuzzi A, Costa D, et al. A systematic review of the variation in pain catastrophizing scale reference scores based on language version and country in patients with chronic primary (non-specific) pain. *Pain Ther.* 2022;11:753–69. DOI: [10.1007/s40122-022-00390-0](https://doi.org/10.1007/s40122-022-00390-0)
- [17] Wiklund I. [The Nottingham health profile – a measure of health-related quality of life.](https://doi.org/10.1007/s40122-022-00390-0) *Scand J Prim Health Care Suppl.* 1990;1:15–8.
- [18] WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants [Internet]. 2024, October [cited 2025 November 15]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>
- [19] Law of Ukraine No. 2801-XII. On Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care [Internet]. 1992, November, 19 [cited 2025 November 15]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>
- [20] American Sociological Association's Code of Ethics [Internet]. 2018, June [cited 2025 November 15]. Available from: https://www.asanet.org/wp-content/uploads/asa_code_of_ethics-june2018a.pdf
- [21] Thavarajasingam SG, Ramsay DSC, Namireddy SR, Kamath AG, Kanakala S, Zaidi H, et al. Exercise, manipulation and traction physiotherapy in the conservative management of lumbar disc herniation: A systematic review and meta-analysis. *Brain Spine.* 2025;5:105632. DOI: [10.1016/j.bas.2025.105632](https://doi.org/10.1016/j.bas.2025.105632)
- [22] Lytras D, Iakovidis P, Kasimis K, Georgoulas V, Algiounidis I, Kamparoudi GM, et al. Short-term effects of manual therapy combined with functional magnetic stimulation in individuals with lumbar disk herniation with radiculopathy: A randomized clinical trial. *Medicina.* 2026;62(2):249. DOI: [10.3390/medicina62020249](https://doi.org/10.3390/medicina62020249)
- [23] Du S, Cui Z, Peng S, Wu J, Xu J, Mo W, et al. Clinical efficacy of exercise therapy for lumbar disc herniation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med.* 2025;12:1531637. DOI: [10.3389/fmed.2025.1531637](https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1531637)

Vitalii Visych

Student
National University of Pharmacy
61002, 53 Hryhoriy Skovorodf Str., Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0009-0447-6210>

Ganna Tamozhanska

PhD in Pedagogical Sciences, Associate Professor
National University of Pharmacy
61002, 53 Hryhoriy Skovorodf Str., Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-2430-8467>

Nataliia Seliukova

Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Senior Researcher
National University of Pharmacy
61002, 53 Hryhoriy Skovoroda Str., Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-9657-6888>

Olha Svierchkova

PhD in Physical Education and Sports Sciences, Senior Lecturer
Kharkiv State Academy of Physical Culture
61058, 99 Klochkivska Str., Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-9987-6405>

Vitalii Ivanov

Lecturer
National University of Pharmacy
61002, 53 Hryhoriy Skovoroda Str., Kharkiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0002-4442-8001>

Features of physical therapy for lumbar hernias in military personnel during the late stage of rehabilitation

Abstract

Relevance. This study addresses the issue of rehabilitation for military personnel with lumbar disc herniation, which poses a critical challenge due to high levels of physical exertion and combat stress.

Aim. To investigate the effectiveness of manual therapy as a means of correcting the psychoemotional state and improving the quality of life of such patients within a long rehabilitation cycle.

Materials and methods. The study involved 30 military personnel (23 men and 7 women), randomised into two groups: basic (manual therapy + exercise (MT)) and control (exercise only + sham mobilisation (EX)). The assessment was performed using a number of tools: the McGill-Melzack Pain Questionnaire (pain), the HADS (anxiety/depression), the Tampa Scale of Kinesiophobia (kinesiophobia), the PCS (pain catastrophisation), and the Nottingham Health Profile (quality of life). Patients' condition was assessed in three stages: before treatment (T1), after a 5-week course (T2), and after three months of follow-up (T3).

Results. At baseline, the groups were homogeneous, although the MT group had higher levels of pain and catastrophisation. After the course (T2), both cohorts showed significant progress: in the MT group, pain intensity halved and quality of life improved by 64.1% (compared to 36.8% in EX). Only the MT group had a statistically significant reduction in anxiety and depression (49.2%) with a high effect size (0.432). Furthermore, in this group, the effect size for reducing pain catastrophisation (0.571) was twice that of the EX group (0.256). However, at the T3 stage, different trajectories were found: in the MT group, partial regression of results occurred, while the EX group showed a prolongation of the effect with a stable improvement in quality of life by 54.8%. Therefore, manual therapy is effective for rapid psychoemotional stabilisation, and physical exercises are effective for maintaining a long-lasting analgesic result.

Conclusions. Manual therapy is an effective tool in the comprehensive rehabilitation of service personnel, as it not only helps to reduce the intensity of pain but also successfully overcomes psychological barriers, such as fear of movement and depressive states. To achieve the most sustainable functional well-being, it is recommended to integrate manual techniques into long-term physical training programmes.

Keywords: kinesiotherapy; functional recovery; combatants; herniated disc; manual therapy; quality of life; kinesiophobia; psychoemotional state.



Ігор Савчук

Старший викладач
Академія рекреаційних технологій і права
43023, вул. Промислова, 2, м. Луцьк, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-5724-0078>

Андрій Сітовський

Кандидат наук з фізичного виховання та спорту
Академія рекреаційних технологій і права
43023, вул. Промислова, 2, м. Луцьк, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-7434-7475>

Олена Якобсон

Кандидат медичних наук, доцент
Волинський національний університет імені Лесі Українки
43025, просп. Волі, 13, м. Луцьк, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-7340-2014>

Яна Ушко*

Кандидат біологічних наук, доцент
Академія рекреаційних технологій і права
43023, вул. Промислова, 2, м. Луцьк, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-3017-7766>

Домашня кардіореабілітація після інфаркту міокарда в довготривалому реабілітаційному періоді: доказова база та перспективи розвитку

Актуальність. Інфаркт міокарда супроводжується тривалими функціональними, клінічними та психоемоційними наслідками, тоді як недостатня доступність традиційних програм кардіореабілітації у центрі зумовлює потребу в доказово обґрунтованих домашніх, гібридних і телереабілітаційних моделях, здатних підтримувати безпечну фізичну активність, самоконтроль і вторинну профілактику в довготривалому реабілітаційному періоді.

Мета. Узагальнити сучасну доказову базу щодо домашньої кардіореабілітації після інфаркту міокарда, визначити її ефективність, безпечність та перспективи застосування в довготривалому реабілітаційному періоді.

Матеріали та методи. Стаття виконана у форматі аналітичного наративного огляду з елементами систематизованого пошуку. Проаналізовано систематичні огляди, метааналізи, рандомізовані контрольовані дослідження, когортні дослідження, наукові заяви професійних товариств і клінічні настанови, присвячені кардіореабілітації на основі фізичних вправ, домашній кардіореабілітації, кардіотелереабілітації, мобільним технологіям охорони здоров'я (mHealth), фазі підтримки, прихильності до домашніх фізичних вправ, кінезіофобії, психологічному дистресу та довготривалому самокеруванню пацієнтів після інфаркту міокарда.

Результати. Сучасні дані свідчать, що домашня кардіореабілітація може забезпечувати результати, що не поступаються програмам, які проводяться в лікувально-профілактичних та реабілітаційних закладах, у клінічно стабільних пацієнтів низького або помірного ризику після інфаркту міокарда. Безпечність домашньої моделі залежить від належного відбору пацієнтів, стратифікації ризику, індивідуалізованого призначення фізичного навантаження, навчання самоконтролю, регулярного професійного зворотнього зв'язку, алгоритмів реагування на симптоми – тобто структурованих правил припинення або модифікації

Приклад цитування:

Savchuk I, Sitovskiy A, Yakobson O, Ushko Ia. Home-based cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the long-term rehabilitation period: Evidence base and prospects for development. Med Sci Ukr. 2026;22(2):88–103. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.10>

*Автор-кореспондент (ianaushko21@gmail.com)



фізичного навантаження, контакту з фахівцем чи звернення по невідкладну допомогу при появі клінічних ознак непереносимості навантаження. Телереабілітація та мобільні цифрові технології охорони здоров'я можуть підвищувати доступність, підтримувати самоконтроль, полегшувати моніторинг симптомів і фізичної активності, однак не є самодостатньою заміною клінічно структурованої програми. Найбільшою прогалиною залишається довготривалий реабілітаційний період, у якому вирішальними стають підтримання рухової поведінки, прихильність, психологічна адаптація, подолання кінезіофобії, самоефективність і соціальна підтримка.

Висновки. Домашня кардіореабілітація після інфаркту міокарда є перспективною моделлю вторинної профілактики для відібраних клінічно стабільних пацієнтів, проте її довготривала ефективність потребує структурованого професійного супроводу, стратифікації ризику, психологічно-поведінкової підтримки, телереабілітації або аналогових інструментів самоконтролю та стандартизованої оцінки функціональних, клінічних і поведінкових результатів.

Ключові слова: фізична терапія; вторинна профілактика; прихильність; фактори ризику; серцево-судинні захворювання.

ВСТУП

Інфаркт міокарда залишається однією з ключових клінічних форм ішемічної хвороби серця, що зумовлює значний тягар смертності, повторних серцево-судинних подій, госпіталізацій, інвалідизації та довготривалого зниження функціонування. Сучасні глобальні епідеміологічні дані свідчать, що серцево-судинні захворювання продовжують посідати провідне місце серед причин втрати років життя, а ішемічна хвороба серця залишається однією з найвагоміших складових цього тягаря. Як зазначали G.A. Roth *et al.* [1], після завершення гострого лікування пацієнт після інфаркту міокарда не повертається автоматично до попереднього рівня функціонування, оскільки зберігаються детренованість, обмеження повсякденної активності, страх фізичного навантаження, потреба в контролі факторів ризику та необхідність тривалого дотримання вторинної профілактики. Кардіореабілітація на основі фізичних вправ є одним із найбільш обґрунтованих компонентів післяінфарктного відновлення, оскільки вона поєднує фізичне тренування, контроль факторів ризику, навчання пацієнта, психосоціальну підтримку та формування навичок самоконтролю. У сучасному розумінні кардіореабілітація не є ізольованим комплексом вправ, а, як підкреслювали M. Ambrosetti *et al.* [2] та R.S. Taylor *et al.* [3], становить багатокомпонентну модель вторинної профілактики, спрямовану на зменшення залишкового серцево-судинного ризику, покращення функціональних можливостей, підвищення якості життя та повернення пацієнта до активної участі в повсякденному житті. Відповідно, актуальною стає не лише наявність реабілітаційної програми, а її доступність, безперервність, персоналізація та здатність підтримувати зміни поведінки після завершення раннього етапу відновлення. Попри доведену клінічну значущість кардіореабілітації, її фактичне використання залишається недостатнім у багатьох країнах. Низьке охоплення пацієнтів програмами кардіореабілітації пов'язане не лише з недостатньою кількістю центрів, а й з низькою

частотою направлення, географічною віддаленістю, транспортними бар'єрами, вартістю, професійною зайнятістю, сімейними обов'язками, супутніми захворюваннями та недостатньою обізнаністю пацієнтів. Саме тому міжнародні ініціативи останнього десятиліття акцентують увагу не тільки на доказовості кардіореабілітації, а й на стратегіях підвищення її доступності та участі пацієнтів, зокрема через автоматизоване направлення, гнучкі формати, домашні моделі та самоменеджмент [4-5]. Дослідження структури та доступності кардіореабілітації M. Supervia *et al.* [6] та K. Turk-Adawi *et al.* [7] показало, що забезпеченість програмами істотно відрізняється між країнами та регіонами, а доступ до реабілітаційної допомоги є особливо обмеженим у системах охорони здоров'я з недостатньою кількістю спеціалізованих центрів або нерівномірним територіальним розподілом послуг. Ці дані мають безпосереднє значення для післяінфарктної реабілітації, оскільки пацієнти, які найбільше потребують довготривалого супроводу, часто водночас мають найбільше бар'єрів до регулярного відвідування програм у центрі: старший вік, коморбідність, знижену мобільність, проживання у віддалених громадах або обмежені соціальні ресурси.

У відповідь на ці обмеження активно розвиваються домашні, гібридні та телереабілітаційні моделі кардіореабілітації. Домашня кардіореабілітація має розглядатися не як самостійне виконання вправ без нагляду, а як структурована програма, що передбачає попереднє клініко-функціональне оцінювання, індивідуалізоване фізичне навантаження, навчання самоконтролю, контроль симптомів, професійний зворотний зв'язок і періодичну переоцінку результатів. Як зазначали S.T. McDonagh *et al.* [8], особливого значення набувають телереабілітація та цифрові технології, які дозволяють частково компенсувати дефіцит очного контакту, забезпечувати моніторинг фізичної активності, симптомів, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску

та прихильності до програми. Водночас цифровізація кардіореабілітації не повинна ототожнюватися з автоматичним підвищенням її ефективності. Мобільні застосунки, носимі пристрої, відеоконсультації й електронні щоденники є лише інструментами підтримки, ефективність яких залежить від інтеграції в клінічно структуровану програму, доступності професійного зворотного зв'язку, цифрової грамотності пацієнта та наявності алгоритмів реагування на симптоми. Систематичний огляд цифрових втручань у кардіореабілітації S. Wongvibulsin *et al.* [9] підкреслили потенціал таких рішень для підвищення доступності й підтримання фізичної активності, але водночас вказують на потребу в стандартизації, оцінці прийнятності та врахуванні цифрового розриву. Найбільш проблемним залишається довготривалий реабілітаційний період, у якому головним завданням є не лише відновлення після гострої події, а підтримання досягнутого рівня функціональної спроможності, фізичної активності, самоконтролю та вторинної профілактики. Після завершення кардіореабілітації у центрі пацієнт часто втрачає регулярний контакт із фахівцями, що підвищує ризик повернення до малорухомої поведінки, зниження прихильності й втрати досягнутих результатів. У цьому контексті важливими стають не лише параметри фізичного навантаження, а й здатність пацієнта до самоменеджменту, розпізнавання симптомів, підтримання мотивації та адаптації фізичної активності до реального життєвого середовища [3, 10].

Отже, актуальність дослідження зумовлена поєднанням трьох взаємопов'язаних проблем: високого тягаря наслідків інфаркту міокарда, недостатнього охоплення пацієнтів традиційними програмами кардіореабілітації у центрі та потреби в довготривалих моделях супроводу, здатних підтримувати фізичну активність, прихильність і самоконтроль після завершення раннього етапу відновлення. Невирішеною залишається проблема визначення умов, за яких домашня кардіореабілітація після інфаркту міокарда може бути не лише доступною альтернативою програмі у центрі, а безпечною, структурованою та довготривалою ефективною моделлю фізичної терапії, інтегрованою з телереабілітацією, цифровими або аналоговими інструментами самоконтролю та періодичною професійною переоцінкою. Мета дослідження – оцінити сучасні наукові дані щодо домашньої кардіореабілітації після інфаркту міокарда, визначити її вплив на відновлення пацієнтів, безпеку та можливість інтеграції у довготривалу програму реабілітації. Для реалізації цієї мети передбачено такі аналітичні завдання: охарактеризувати кардіореабілітацію на основі фізичних вправ як доказово обґрунтований стандарт вторинної профілактики після інфаркту міокарда (ІМ); визначити зміст, ключові компоненти

та межі застосування домашньої кардіореабілітації; порівняти різні моделі кардіореабілітації та визначити основні прогалини доказової бази щодо довготривалого реабілітаційного періоду після ІМ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження була домашня кардіореабілітація пацієнтів після інфаркту міокарда в довготривалому реабілітаційному періоді. Предметом – доказова база ефективності, безпечності, організаційних умов, телереабілітаційного супроводу та психологічно-поведінкових чинників домашньої кардіореабілітації після інфаркту міокарда. Теоретичну основу дослідження становили праці G.O. Dibben *et al.* [11], T.M. Brown *et al.* [12] щодо багатокomпонентної структури сучасної кардіореабілітації та R.J. Thomas *et al.* [13] щодо визначення та принципів домашньої кардіореабілітації. Дані дослідження сформували концептуальну рамку аналізу: доказова кардіореабілітація – домашня кардіореабілітація – довготривале підтримання активності – психологічно-поведінкові бар'єри – цифровий або аналоговий супровід. Обраний формат аналітичного нарративного огляду з елементами систематизованого пошуку відповідає меті дослідження, оскільки спрямований на концептуальний синтез сучасної доказової бази та визначення ключових напрямів розвитку домашньої кардіореабілітації після інфаркту міокарда, а не на кількісне узагальнення результатів усіх наявних досліджень. Пошук джерел здійснювався в електронних базах даних PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, PEDro та Google Scholar. Основний часовий фокус становили публікації 2019-2025 років, що відображають сучасний стан доказової бази домашньої кардіореабілітації, телереабілітації, мобільних цифрових технологій охорони здоров'я (mHealth) і довготривалих моделей супроводу. Більш ранні джерела могли враховуватися лише за умови їхнього концептуального значення для визначення базових підходів до кардіореабілітації або методології її оцінювання.

Під час пошуку використовувалися такі ключові слова та їх комбінації: «home-based cardiac rehabilitation», «centre-based cardiac rehabilitation», «center-based cardiac rehabilitation», «hybrid cardiac rehabilitation», «myocardial infarction», «exercise-based cardiac rehabilitation», «cardiac tele-rehabilitation», «mHealth cardiac rehabilitation», «maintenance phase», «long-term rehabilitation», «long-term adherence», «exercise adherence», «kinesiophobia», «psychological distress», «post-myocardial infarction psychological distress», «exercise self-efficacy», «cost-effectiveness». Для уточнення результатів застосовувалися логічні оператори AND та OR, а також ручний перегляд списків літератури в ключових систематичних оглядах, метааналізах і

наукових заявах. Відбір джерел здійснювали з використанням PRISMA-підходу. На етапі ідентифікації було виявлено 330 записів, з них 312 – через електронні бази даних PubMed, Cochrane Library, Scopus, Web of Science, PEDro та Google Scholar, а 18 – шляхом ручного перегляду списків літератури релевантних систематичних оглядів, метааналізів і наукових заяв. Після видалення 96 дублікатів для скринінгу за назвами й анотаціями залишилося 234 записи, з яких 176 було виключено через невідповідність темі, популяції або формату втручання. Повнотекстову оцінку пройшли 58 джерел; після виключення публікацій через невідповідність критеріям включення, відсутність домашнього або дистанційного компонента, недостатнє висвітлення довготривалого періоду, відсутність фізичної терапії чи дублювання змісту до фінального аналітичного синтезу включено 25 джерел.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Кардіореабілітація на основі фізичних вправ є одним із ключових компонентів сучасного ведення пацієнтів після інфаркту міокарда. Її значення виходить за межі відновлення толерантності до фізичного навантаження, оскільки розглядається як складова комплексної вторинної профілактики, спрямованої на зниження ризику повторних серцево-судинних подій, зменшення частоти госпіталізацій, покращення функціонального стану, підвищення якості життя та повернення пацієнта до безпечної повсякденної активності. Саме тому кардіореабілітація після ІМ має трактуватися не як додатковий етап післягоспітального відновлення, а як доказово обґрунтований стандарт довготривалого ведення пацієнта [11]. Участь пацієнтів із ішемічною хворобою серця у програмах кардіореабілітації на основі фізичних вправ асоціюється зі зниженням серцево-судинної смертності, повторних серцевих подій і госпіталізацій, а також із покращенням якості життя. Ці дані мають принципове значення для післяінфарктної реабілітації, оскільки доводять, що структуроване фізичне тренування є не лише засобом функціонального відновлення, а й інструментом впливу на клінічно значущі наслідки захворювання. Відповідно, сучасна наукова дискусія зміщується від питання «чи є кардіореабілітація ефективною?» до питання «як забезпечити її доступність, безпечність, персоналізацію та довготривале виконання?» [11]. Після ІМ пацієнт часто стикається з детренованістю, зниженням аеробної продуктивності, обмеженням повсякденної фізичної активності, страхом навантаження, психоемоційною нестабільністю та труднощами повернення до звичного соціального й професійного функціонування. Кардіореабілітація на основі фізичних вправ спрямована на подолання цих наслідків через поступове, контрольоване та

індивідуалізоване підвищення фізичного навантаження. Клінічний сенс такої програми полягає не лише у збільшенні показників функціональних можливостей, таких як $VO_2\text{peak}$ або дистанція шестихвилинної ходьби, а й у формуванні безпечної рухової поведінки, яку пацієнт може підтримувати після завершення ранньої структурованої фази реабілітації [11]. Кардіореабілітація не повинна розглядатися як ізольований блок фізичних тренувань. Рекомендації Американської асоціації серця та Американської асоціації серцево-судинної і легеневої реабілітації визначають кардіореабілітацію як багатокомпонентну програму, що включає оцінювання пацієнта, індивідуальне призначення фізичних вправ, консультування щодо фізичної активності, контроль артеріального тиску, ліпідного профілю, глікемії та маси тіла, корекцію поведінкових факторів ризику, психосоціальну підтримку, навчання пацієнта й оцінку якості програми [12]. Фізичне тренування в структурі кардіореабілітації на основі фізичних вправ має бути дозованим, прогресуючим і адаптованим до клінічного стану пацієнта, рівня функціональних можливостей, супутньої патології, медикаментозної терапії та індивідуального ризику ускладнень. Типова програма передбачає поєднання аеробного навантаження, силових вправ, тренування гнучкості та поступового збільшення повсякденної рухової активності. Водночас ефективність такої програми визначається не тільки параметрами інтенсивності, частоти й тривалості занять, а й регулярністю виконання, якістю самоконтролю, своєчасною корекцією навантаження та здатністю пацієнта інтегрувати фізичну активність у повсякденне життя [12].

Мультидисциплінарний характер є однією з її ключових особливостей. У реабілітаційному процесі мають брати участь лікар, фізичний терапевт, медична сестра, психолог, а за потреби – дієтолог та інші фахівці. Така командна модель дозволяє не лише призначити фізичні вправи, а й оцінити бар'єри до їх виконання, сформувати реалістичні цілі, контролювати симптоми, навчити пацієнта принципам самоспостереження та підтримати прихильність до вторинної профілактики. Для пацієнтів після ІМ це має особливе значення, оскільки ризик повторних подій тісно пов'язаний із поведінковими факторами, недостатньою фізичною активністю, низькою прихильністю до лікування та психосоціальними труднощами [12]. Кардіореабілітація на основі фізичних вправ впливає на декілька рівнів відновлення одночасно. На фізіологічному рівні вона сприяє покращенню кардіореспіраторної витривалості, м'язової функції, контролю метаболічних факторів ризику та загальної толерантності до навантаження. На функціональному рівні вона допомагає пацієнтові збільшити обсяг побутової активності, підвищити толерантність до щоденних

навантажень і зменшити залежність від сторонньої допомоги. На поведінковому рівні – формує навички самоконтролю, профілактики, безпечного дозування навантаження, розпізнавання симптомів і підтримання фізичної активності як сталої складової способу життя [11-12]. Разом із тим визнання кардіореабілітації на основі фізичних вправ стандартом після ІМ не усуває проблеми її практичної реалізації. Навіть за наявності переконливої доказової бази частина пацієнтів не бере участі у програмах кардіореабілітації або припиняє участь до досягнення стійкого ефекту. Причинами можуть бути логістичні труднощі, віддаленість реабілітаційних центрів, професійна зайнятість, фінансові та транспортні бар'єри, недостатня мотивація, страх фізичного навантаження, коморбідність і низький рівень розуміння значення реабілітації [12]. Отже, подальший розвиток післяінфарктної кардіореабілітації має бути пов'язаний не лише з підтвердженням ефективності кардіореабілітації на основі фізичних вправ, а й із розробленням моделей, які забезпечують її реальну доступність для різних груп пацієнтів. У цьому контексті кардіореабілітація на основі фізичних вправ є доказовою основою для розвитку домашньої, гібридної та телереабілітаційної моделей. Домашня кардіореабілітація не заперечує значення фізичних вправ як центрального компонента програми, а переносить їх у життєве середовище пацієнта за умови попереднього оцінювання, стратифікації ризику, індивідуального призначення навантаження, навчання самоконтролю та професійного зворотнього зв'язку. Тому подальший аналіз домашньої кардіореабілітації після ІМ має спиратися на розуміння кардіореабілітації на основі фізичних вправ як базового стандарту, який потребує адаптації до довготривалого реабілітаційного періоду, реальних умов життя пацієнта та можливостей системи охорони здоров'я [11-12].

Домашня кардіореабілітація сформувалася як відповідь на обмежене охоплення пацієнтів традиційними програмами у центрі кардіореабілітації. Її розвиток не означає відмови від принципів кардіореабілітації на основі фізичних вправ, а передбачає інший спосіб організації реабілітаційного процесу – переважно поза межами спеціалізованого центру, у домашньому або звичному життєвому середовищі пацієнта. У наукових заявах American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Heart Association та American College of Cardiology домашня кардіореабілітація визначається як структурована програма, що реалізується повністю або переважно поза центром, але передбачає професійне оцінювання, індивідуальне призначення фізичних вправ, навчання, моніторинг, керування факторами ризику та регулярний зворотній зв'язок із фахівцем [13]. Принципово важливо розмежовувати домашню кардіореабілітацію

та неконтрольоване самостійне виконання фізичних вправ. Домашня кардіореабілітація не є просто рекомендацією «більше рухатися» або набором загальних порад після стаціонарної реабілітації. Це організована модель реабілітаційної допомоги, яка має включати стратифікацію клінічного ризику, оцінку функціональних можливостей, визначення безпечного рівня фізичного навантаження, навчання пацієнта самоконтролю, періодичний контакт із фізичним терапевтом або іншим фахівцем мультидисциплінарної команди та, за потреби, психосоціальну підтримку. Саме наявність цих компонентів відрізняє доказово обґрунтовану домашню кардіореабілітацію від побутової фізичної активності без клінічного супроводу [12-13]. Головною перевагою домашньої кардіореабілітації є здатність долати бар'єри, які обмежують участь пацієнтів у програмах кардіореабілітації у центрі. До таких бар'єрів належать відстань до реабілітаційного центру, транспортні труднощі, професійна зайнятість, можливість забезпечення догляду в родині, фінансові витрати, обмежена мобільність, коморбідність, проживання у сільській або віддаленій місцевості, а також психологічні чинники, зокрема тривога, страх фізичного навантаження та низька мотивація. Домашній формат потенційно підвищує доступність реабілітації, дає змогу гнучкіше планувати заняття, залучати родину та переносити набуті навички безпосередньо в повсякденне життя пацієнта [13].

Доказова база щодо ефективності домашньої кардіореабілітації суттєво посилилася завдяки систематичним оглядам і метааналізам, які порівнюють домашні та програми у центрі. Оновлений Cochrane-огляд, присвячений порівнянню домашньої та кардіореабілітації в центрі, показав відсутність переконливих доказів істотної різниці між цими моделями за низкою ключових результатів, зокрема смертністю, серцево-судинними подіями, функціональними можливостями, якістю життя, факторами ризику та витратами протягом періоду спостереження до 12 місяців. Це дозволяє розглядати домашню кардіореабілітацію як доказово підтримувану альтернативу кардіореабілітації в центрі для клінічно стабільних пацієнтів низького або помірного ризику [14]. Новіші порівняльні огляди підтверджують цю позицію і вказують, що домашня кардіореабілітація може забезпечувати результати, що не поступаються кардіореабілітації в центрі, щодо функціональних можливостей, прихильності до програми, якості життя та контролю окремих серцево-судинних факторів ризику. Зокрема, сучасний порівняльний систематичний огляд P. Karisa *et al.* [15] показав, що домашні моделі можуть мати невеликі переваги за окремими показниками функціональних можливостей та прихильності, хоча клінічне значення цих

відмінностей залежить від структури програми, способу моніторингу, тривалості супроводу та характеристик пацієнтів [15]. Отже, сучасна література поступово переходить від оцінки домашньої кардіореабілітації як «резервної» моделі до її розгляду як самостійного формату кардіореабілітації, здатного масштабувати реабілітаційну допомогу без втрати основних клінічних результатів. Особливої ваги в сучасних домашніх програмах набувають цифрові технології. Мобільні застосунки, носимі пристрої, телемоніторинг, електронні щоденники, відеоконсультації та системи дистанційного зворотнього зв'язку дозволяють частково компенсувати відсутність постійного очного контролю. Метааналіз L. Li *et al.* [16] показав, що такі втручання можуть покращувати функціональні можливості і підтримувати участь пацієнта в реабілітаційному процесі, особливо коли цифрові інструменти поєднуються з професійним супроводом, індивідуалізованим призначенням вправ і регулярним контролем симптомів. Водночас цифрова підтримка має розглядатися не як заміна клінічного мислення, а як інструмент реалізації структурованої програми.

Безпека домашньої кардіореабілітації є ключовим питанням, особливо після інфаркту міокарда. Систематичний огляд M. Stefanakis *et al.* [17] засвідчив, що ризик несприятливих подій під час домашньої кардіореабілітації є низьким за умов належного відбору пацієнтів, стратифікації ризику, попереднього навчання, контролю симптомів і зрозумілих критеріїв припинення або модифікації навантаження. Це означає, що безпека домашньої моделі визначається не місцем виконання вправ як таким, а якістю клінічного протоколу, початкового оцінювання, інструктажу, моніторингу та доступності професійного зворотнього зв'язку. Когортні дослідження також підтримують можливість ширшого застосування домашньої кардіореабілітації у реальній клінічній практиці. У дослідженні C. Nkonde-Price *et al.* [18] здійснено порівняння пацієнтів, які брали участь у домашній і кардіореабілітації у центрі, за госпіталізаціями, прихильністю до медикаментозної терапії та контролем факторів ризику. У цій демографічно різноманітній когорті участь у домашній кардіореабілітації асоціювалася з меншою кількістю госпіталізацій протягом 12 місяців порівняно з кардіореабілітацією в центрі, що підкреслює потенціал домашньої моделі не лише для підвищення доступності, а й для підтримки клінічно значущих результатів у реальній практиці. Водночас когортний дизайн такого дослідження потребує обережної інтерпретації причинно-наслідкових висновків. Попри значні переваги, домашня кардіореабілітація має чіткі межі застосування. Вона найбільш придатна для клінічно стабільних пацієнтів після ІМ низького або помірного ризику, які пройшли первинне клінічне оцінювання,

мають зрозумілий індивідуальний план фізичної терапії, здатні до самоконтролю та можуть підтримувати контакт із фахівцем. Натомість пацієнти з нестабільною стенокардією, декомпенсованою серцевою недостатністю, неконтрольованими аритміями, вираженою симптоматикою під час мінімального навантаження, тяжкими коморбідними станами або високим ризиком ускладнень потребують інтенсивнішого очного нагляду, принаймні на початковому етапі. Для таких груп доцільнішою може бути кардіореабілітація у центрі або гібридна модель із поступовим переходом до домашнього формату після стабілізації [13, 17].

Окремим обмеженням домашньої кардіореабілітації є залежність її ефективності від поведінкових і соціальних чинників. У домашніх умовах пацієнт має більше свободи, але водночас менше зовнішнього контролю. Це може знижувати прихильність до програми, особливо за наявності кінезіофобії, тривоги, депресивних симптомів, низької самоефективності, слабкої сімейної підтримки або недостатнього розуміння цілей реабілітації. Тому домашня програма не повинна обмежуватися передаванням комплексу вправ; вона має містити елементи мотиваційного консультування, навчання, поступового формування впевненості у безпечності руху, сімейного залучення та регулярного зворотнього зв'язку [12-13]. Ще одним важливим обмеженням є цифровий розрив. Хоча мобільні цифрові технології охорони здоров'я і телереабілітація суттєво розширюють можливості домашньої кардіореабілітації, не всі пацієнти мають достатній доступ до технічних засобів, стабільного інтернету або навички використання цифрових платформ. Це особливо актуально для пацієнтів старшого віку, осіб із нижчим рівнем освіти, мешканців віддалених територій і пацієнтів із когнітивними або сенсорними обмеженнями. У таких випадках цифрові інструменти мають доповнюватися аналоговими засобами: друкованими інструкціями, щоденниками самоконтролю, телефонними консультаціями, залученням родини та періодичними очними візитами [13, 16]. Отже, домашня кардіореабілітація після ІМ є доказовою моделлю, яка може забезпечувати результати, що не поступаються ефективності кардіореабілітації у центрі у стабільних пацієнтів низького або помірного ризику. Її сильними сторонами є доступність, гнучкість, інтеграція в повсякденне життя, можливість залучення сім'ї та використання цифрових технологій. Водночас її ефективність і безпека залежать від коректного відбору пацієнтів, стратифікації ризику, індивідуалізації фізичного навантаження, якості самоконтролю, психологічної підтримки, цифрової або аналогової системи зворотнього зв'язку та професійного супроводу. Тому, в межах довготривалого післяінфарктного ведення домашня

кардіореабілітація має розглядатися не як універсальна модель для всіх пацієнтів, а як структурований формат реабілітації, який потребує адаптації до клінічного ризику, функціональних можливостей, психологічного профілю та реально-го життєвого середовища пацієнта [13, 18]. Узагальнення сучасної доказової бази свідчить, що кардіореабілітація після інфаркту міокарда не повинна

розглядатися як вибір лише між програмою у центрі та домашнім виконанням вправ, оскільки в клінічній практиці ці формати утворюють континуум моделей із різним рівнем професійного контролю, доступності, самоконтролю та придатності для різних груп пацієнтів. Порівняльну характеристику основних моделей кардіореабілітації після інфаркту міокарда наведено в Таблиці 1.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика моделей кардіореабілітації після інфаркту міокарда

Організаційна характеристика	Основні переваги	Основні обмеження	Найбільш доцільне застосування
Модель кардіореабілітації у центрі			
Програма проводиться стаціонарно у спеціалізованому закладі під безпосереднім контролем фахівців мультидисциплінарної команди.	Очний контроль стану пацієнта, можливість функціонального тестування, швидка корекція навантаження, контроль техніки вправ, вища безпека для пацієнтів із підвищеним ризиком.	Нижча доступність через транспортні, географічні, часові, фінансові та організаційні бар'єри; потреба в регулярному відвідуванні центру; обмежене охоплення пацієнтів.	Пацієнти після інфаркту міокарда з високим або невизначеним клінічним ризиком, складною коморбідністю, низькою здатністю до самоконтролю або потребою в стартовому очному супроводі.
Модель домашньої кардіореабілітації			
Структурована програма виконується переважно в домашньому середовищі після стартового оцінювання, стратифікації ризику, індивідуального призначення фізичного навантаження та навчання самоконтролю.	Вища доступність, гнучкий графік занять, інтеграція фізичної активності у повсякденне життя, можливість залучення сім'ї, зменшення логістичних бар'єрів.	Потребує достатньої клінічної стабільності, здатності до самоконтролю, навичок реагування на симптоми та регулярного професійного зворотного зв'язку.	Клінічно стабільні пацієнти низького або помірного ризику, які здатні виконувати інструкції, вести самоконтроль і підтримувати контакт із фахівцем.
Модель гібридної кардіореабілітації			
Поєднує очні візити, стартове оцінювання або контрольні консультації з подальшим домашнім виконанням програми та дистанційним супроводом.	Баланс між безпекою очного контролю та доступністю домашнього формату; можливість поступового переходу від інтенсивного супроводу до самоменеджменту.	Потребує координації між очними та дистанційними етапами, чіткого маршруту пацієнта, визначення частоти контактів і критеріїв переходу між форматами.	Пацієнти помірного ризику, особи з нестійкою прихильністю, частковою цифровою готовністю, помірною кінезіофобією або потребою в періодичному очному контролі.
Модель домашньої кардіореабілітації з телереабілітаційною підтримкою			
Домашня програма доповнюється відеоконсультаціями, телефонним супроводом, електронними або паперовими щоденниками, мобільними цифровими технологіями охорони здоров'я, носимими пристроями або дистанційним моніторингом.	Підтримує самоконтроль, регулярний зворотний зв'язок, моніторинг фізичної активності та симптомів; може підвищувати прихильність і доступність у довготривалому періоді.	Залежить від цифрової грамотності, технічної доступності, конфіденційності даних, якості професійного реагування та наявності альтернатив для пацієнтів без цифрових навичок.	Пацієнти, які потребують довготривалого супроводу після стаціонарного етапу реабілітації, особливо за наявності територіальних або транспортних бар'єрів, за умови збереження професійного контролю.

Джерело: розроблено авторами

Дані Таблиці 1 свідчать, що порівняння різних моделей кардіореабілітації після інфаркту міокарда має принципове значення для визначення оптимального формату допомоги в довготривалому реабілітаційному періоді. У сучасній літературі найчастіше розглядаються три організаційні моделі: кардіореабілітація у центрі, домашня кардіореабілітація та гібридна кардіореабілітація. Вони не повинні протиставлятися як взаємовиключні варіанти, оскільки кожна модель має власні клінічні показання, переваги, обмеження та вимоги до професійного супроводу. Телереабілітація та мобільні цифрові технології охорони здоров'я можуть доповнити домашню модель кардіореабілітацію структурованістю, контрольованістю й клінічною керованістю [12-13]. Кардіореабілітація

у центрі історично залишається базовою моделлю організації кардіореабілітації. Її головною перевагою є безпосередній очний контроль фахівцями, можливість функціонального тестування, швидкої корекції навантаження, спостереження за технікою виконання вправ і залучення мультидисциплінарної команди. Такий формат особливо важливий для пацієнтів із вищим клінічним ризиком, коморбідністю, низькою здатністю до самоконтролю або потребою в інтенсивнішому спостереженні. Водночас саме модель реабілітації у центрі найчастіше обмежується транспортними, часовими, географічними, фінансовими й організаційними бар'єрами, що знижує фактичну участь пацієнтів у програмах кардіореабілітації [11, 13]. Домашня кардіореабілітація виникла як відповідь

на обмеження моделі кардіореабілітації у центрі. Її перевага полягає у перенесенні реабілітаційного процесу в домашнє або звичне життєве середовище пацієнта, що підвищує доступність, гнучкість графіка, можливість залучення родини та інтеграцію фізичної активності в повсякденне життя. Для стабільних пацієнтів низького або помірного ризику домашня кардіореабілітація не поступається кардіореабілітації у центрі за ключовими результатами, зокрема функціональними можливостями, якістю життя, факторами ризику й витратами протягом періоду спостереження до 12 місяців [14]. Разом із тим домашня кардіореабілітація не є простим самостійним виконанням вправ удома. Її доказова ефективність передбачає наявність структурованої програми: попереднього оцінювання, стратифікації ризику, індивідуалізованого призначення навантаження, навчання самоконтролю, моніторингу симптомів, професійного зворотнього зв'язку та чітких критеріїв безпеки. Без цих компонентів домашня модель втрачає клінічну керованість і може перетворитися на неспецифічні рекомендації щодо фізичної активності [13, 17].

Гібридна кардіореабілітація поєднує переваги обох підходів: початкове очне оцінювання, навчання та первинну корекцію навантаження з подальшим домашнім виконанням програми й дистанційним або періодичним очним супроводом. Такий формат є особливо перспективним для пацієнтів помірного ризику, осіб із частковою потребою в очному контролі, пацієнтів із нестійкою прихильністю, помірною кінезіофобією або різним рівнем цифрової грамотності. Гібридна модель також має переваги для довготривалого періоду, оскільки дозволяє поступово зменшувати інтенсивність професійного контролю без повного припинення зворотнього зв'язку [12]. Окрему роль у порівнянні моделей відіграють телереабілітація та мобільні цифрові технології охорони здоров'я. У домашній і гібридній моделях вони можуть забезпечувати моніторинг симптомів, частоти серцевих скорочень, фізичної активності, прихильності до програми та регулярний професійний зворотній зв'язок. Водночас цифрові інструменти не усувають потреби у клінічному протоколі, стратифікації ризику та участі фахівця. Їх ефективність залежить від цифрової грамотності пацієнта, якості професійного супроводу та наявності алгоритмів реагування на симптоми [16, 19, 20]. Порівняння трьох моделей свідчить, що кардіореабілітація у центрі зберігає провідне значення для пацієнтів, які потребують інтенсивного очного контролю та мультидисциплінарного супроводу. Домашня кардіореабілітація є доказово підтримуваною альтернативою для клінічно стабільних пацієнтів низького або помірного ризику, особливо за наявності логістичних, географічних або часових бар'єрів. Гібридна

кардіореабілітація займає проміжну позицію і є перспективною для пацієнтів, які потребують стартової очної оцінки, але можуть надалі виконувати програму вдома з дистанційним або періодичним очним супроводом [14, 16, 20]. Отже, вибір моделі кардіореабілітації після ІМ має визначатися не лише доступністю центру або наявністю цифрових технологій, а насамперед клінічним ризиком, функціональними можливостями, психологічним профілем, здатністю до самоконтролю та потребою в професійному зворотньому зв'язку. У довготривалому реабілітаційному періоді найбільш перспективним є не протиставлення кардіореабілітації у центрі, домашньої та гібридної моделей, а їх раціональне поєднання залежно від стану пацієнта, цілей реабілітації та інтенсивності необхідного супроводу.

Телереабілітація та мобільні цифрові технології охорони здоров'я є ключовими інструментами, що дозволяють перетворити домашню кардіореабілітацію з формату самостійного виконання рекомендацій на структуровану, контрольовану й клінічно керовану модель допомоги. У пацієнтів після інфаркту міокарда ці технології мають особливе значення, оскільки довготривале відновлення потребує не лише призначення фізичних вправ, а й регулярного моніторингу симптомів, підтримання прихильності, корекції навантаження, навчання самоконтролю та своєчасного зв'язку з фахівцем. Отже, цифрова підтримка в домашній кардіореабілітації має розглядатися не як технічне доповнення, а як організаційний механізм забезпечення безперервності реабілітаційного процесу [12-13]. Під телереабілітацією у кардіологічному контексті доцільно розуміти дистанційне надання або супровід реабілітаційної допомоги з використанням телекомунікаційних технологій. Такий формат може включати відеоконсультації, телефонний контакт, передавання даних самоконтролю, дистанційне навчання, електронні щоденники, нагадування, професійний зворотній зв'язок і, за можливості, моніторинг фізіологічних показників. На відміну від звичайної домашньої програми, у якій пацієнт переважно самостійно виконує призначені вправи, телереабілітація дає змогу зберегти професійний контроль і зробити домашню модель ближчою до кардіореабілітації у центрі за рівнем супроводу, але без потреби регулярного фізичного відвідування реабілітаційного центру [13, 19]. Систематичний огляд і метааналіз W. Zhong *et al.* [19], присвячений довготривалим ефектам кардіологічної телереабілітації у пацієнтів із ішемічною хворобою серця, показав, що телереабілітаційні програми можуть бути ефективними для покращення кардіореспіраторної підготовленості та якості життя під час довготривалого спостереження. Автори повідомили позитивний вплив телереабілітації на пікове споживання кисню, а також на якість життя, при цьому

рівень завершення телереабілітаційних втручань залишався високим. Водночас не було переконливо продемонстровано стійкого довготривалого впливу на контроль серцево-судинних факторів ризику, тривогу або депресивні симптоми, що вказує на необхідність посилення поведінкових і психосоціальних компонентів у програмах з цифровою підтримкою [19]. Практичне значення цих даних полягає в тому, що телереабілітація може частково компенсувати одну з головних слабких сторін домашньої кардіореабілітації – обмеженість безпосереднього очного професійного контролю. Дистанційний контакт із фахівцем дає змогу оцінювати переносимість навантаження, виявляти симптоми перевантаження, коригувати інтенсивність вправ, підтримувати мотивацію та поступово формувати в пацієнта навички безпечного самостійного тренування. Особливо важливо, що телереабілітаційний формат може бути застосований у довготривалому реабілітаційному періоді, коли частота очних контактів із медичною системою зменшується, а ризик втрати досягнутих функціональних результатів зростає [19-20].

Окремий напрям становлять електронні технології охорони здоров'я та мобільні цифрові технології охорони здоров'я, орієнтовані на підтримуючу фазу кардіореабілітації. Систематичний огляд і метааналіз M. Heimer *et al.* [20] був спеціально спрямований на оцінку електронних технологій охорони здоров'я у фазі підтримки, де головним завданням є не функціональне відновлення до початкового рівня, а підтримання фізичної активності, толерантності до фізичного навантаження, якості життя, самоконтролю й поведінкових змін. Автори показали, що електронні технології охорони здоров'я можуть сприяти підвищенню фізичної активності, покращенню толерантності до навантаження, якості життя та окремих показників серцево-судинного ризику порівняно зі звичайним доглядом. Водночас дані щодо впливу на захворюваність, смертність і жорсткі клінічні кінцеві точки залишаються обмеженими [20]. Для домашньої кардіореабілітації після інфаркту міокарда це має принципове значення, оскільки зміщує акцент із короткотривалого виконання вправ на підтримання поведінкових змін у довготривалому періоді. Найбільш клінічно значущими компонентами електронних технологій охорони здоров'я є самомоніторинг поведінки, постановка цілей, регулярний зворотній зв'язок, нагадування, візуалізація прогресу та професійне підкріплення активності. Саме ці компоненти можуть запобігати поступовому зниженню фізичної активності після завершення інтенсивної фази реабілітації, коли пацієнт уже не перебуває під постійним очним наглядом [20]. Мобільні цифрові технології охорони здоров'я є найбільш гнучким і потенційно масштабним сегментом цифрово підтримуваної

домашньої кардіореабілітації. До них належать смартфонні застосунки, носимі пристрої, пульсометри, фітнес-трекери, електронні щоденники, SMS-нагадування, чат-зв'язок із фахівцем, дистанційне передавання показників фізичної активності, частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, симптомів і суб'єктивної переносимості навантаження. Метааналіз L. Li *et al.* [16] був присвячений саме ефективності втручань домашньої кардіореабілітації, реалізованих за допомогою мобільних цифрових технологій охорони здоров'я. Такі втручання можуть підвищувати доступність реабілітації, покращувати регулярність контакту пацієнта з програмою та створювати умови для більш об'єктивного самоконтролю порівняно з традиційними паперовими щоденниками. Клінічна цінність мобільних цифрових технологій охорони здоров'я полягає не в самому факті використання застосунку або носимого пристрою, а в тому, що ці інструменти створюють зворотній зв'язок між пацієнтом і фахівцем. Пацієнт отримує можливість бачити власний прогрес, фіксувати симптоми, контролювати частоту серцевих скорочень, відмічати виконані вправи та отримувати нагадування. Фізичний терапевт або інший член мультидисциплінарної команди, своєю чергою, може оцінювати прихильність, переносимість навантаження, потребу в корекції інтенсивності й своєчасно виявляти ознаки погіршення стану. Таким чином, мобільні цифрові технології охорони здоров'я переводять домашню програму з пасивного формату «пацієнт отримав рекомендації» у динамічний формат «пацієнт виконує програму під дистанційним супроводом» [12, 16].

У довготривалому реабілітаційному періоді особливо важливими є ті цифрові компоненти, які підтримують поведінкову сталість. До таких компонентів належать персоналізовані цілі фізичної активності, регулярний зворотній зв'язок, автоматизовані нагадування, візуалізація прогресу, короткі освітні модулі, дистанційні консультації, повідомлення про досягнення проміжних цілей і можливість швидкого контакту з фахівцем при появі симптомів. Ці елементи повинні бути поєднані з клінічною логікою дозування фізичного навантаження, а не функціонувати як ізольовані технологічні сервіси. Без чітко визначеного реабілітаційного протоколу цифрові інструменти можуть підвищити обсяг даних, але не гарантують покращення клінічних результатів [16, 20]. Дистанційна кардіореабілітація після інфаркту міокарда також може включати освітній компонент, що реалізується через платформи електронного навчання. Огляд D. Trache *et al.* [21] підкреслив значення поєднання дистанційного навчання, моніторингу серцево-судинних факторів ризику, контролю фізичної активності та підтримання прихильності після перенесеного серцевого нападу. Такий підхід дозволяє не

лише контролювати виконання фізичних вправ, а й підтримувати ширший процес вторинної профілактики, що включає модифікацію способу життя, контроль артеріального тиску, харчування, відмову від куріння, медикаментозну прихильність і самоменеджмент пацієнта. Водночас телереабілітація та мобільні цифрові технології охорони здоров'я мають низку обмежень. По-перше, цифрові моделі залежать від доступу до смартфона, стабільного інтернету, носимих пристроїв або інших технічних засобів. По-друге, пацієнти старшого віку, особи з нижчим рівнем освіти, когнітивними або сенсорними обмеженнями можуть мати труднощі з використанням застосунків і платформ. По-третє, частина пацієнтів не довіряє цифровим засобам або не готова самостійно інтерпретувати показники. По-четверте, виникають питання конфіденційності медичних даних, відповідальності за реагування на тривожні сигнали та стандартизації алгоритмів дистанційного моніторингу [12, 20].

Саме тому цифрова підтримка домашньої кардіореабілітації не повинна мати універсального характеру. Для пацієнтів із достатньою цифровою грамотністю доцільним може бути використання смартфонних застосунків, носимих пристроїв, електронних щоденників і відеоконсультацій. Для пацієнтів із нижчим рівнем цифрової грамотності необхідно передбачати аналогові інструменти: телефонний супровід, друковані інструкції, паперові щоденники самоконтролю, періодичні очні контакти та допомогу родини. Такий підхід дозволяє уникнути ситуації, коли цифровізація підвищує доступність реабілітації для одних пацієнтів, але створює додаткові бар'єри для інших [13, 16]. Оптимальна структура домашньої кардіореабілітації з цифровою підтримкою після інфаркту міокарда має включати кілька обов'язкових елементів. Першим є стартове клініко-функціональне оцінювання та стратифікація ризику, без яких дистанційний формат може бути небезпечним. Другим є індивідуальне призначення фізичного навантаження із чіткими параметрами частоти, інтенсивності, тривалості та типу вправ. Третім є навчання пацієнта самоконтролю: оцінці симптомів, частоти серцевих скорочень, рівня задишки, втоми та ознак, за яких необхідно припинити навантаження. Четвертим є регулярний дистанційний зворотній зв'язок. П'ятим є психологічно-поведінкова підтримка, спрямована на подолання страху руху, підтримання мотивації та формування самоефективності [12, 16, 20]. Отже, телереабілітація та мобільні цифрові технології охорони здоров'я у домашній кардіореабілітації після інфаркту міокарда виконують три взаємопов'язані функції: підвищують доступність реабілітаційної допомоги, забезпечують дистанційний професійний супровід і підтримують довготривалу прихильність до фізичної активності.

Наявні систематичні огляди свідчать про позитивний вплив телереабілітації, електронних технологій охорони здоров'я і мобільних цифрових технологій охорони здоров'я на функціональні можливості, фізичну активність і якість життя. Проте вони також підкреслюють обмеженість даних щодо довготривалих клінічних кінцевих точок, психологічних результатів, стандартизації протоколів і ефективності цифрових моделей у різних групах пацієнтів. Тому найбільш обґрунтованою є не ізольована цифровізація домашньої кардіореабілітації, а інтеграція телереабілітації та мобільних цифрових технологій у структуровану клінічну програму з оцінкою ризику, професійним супроводом, психологічною підтримкою та адаптацією до можливостей пацієнта.

Довготривалий реабілітаційний період після інфаркту міокарда залишається однією з найменш розроблених ділянок доказової бази домашньої кардіореабілітації. Наявні систематичні огляди й метааналізи достатньо переконливо підтверджують ефективність домашніх програм у коротко- та середньостроковому періодах, однак переважна більшість досліджень оцінює результати в межах кількох тижнів, 3-6 місяців або до 12 місяців після початку втручання. Саме в цьому часовому горизонті домашня модель демонструє ефективність, що не поступається ефективності кардіореабілітації у центрі щодо функціональних можливостей, якості життя, прихильності до програми та окремих серцево-судинних факторів ризику. Водночас питання збереження цих результатів після завершення структурованої програми, особливо понад 12 місяців, залишається менш дослідженим і методологічно неоднорідним [14-15]. Довготривалий реабілітаційний період не можна розглядати як просте продовження гострої або післягострої фази кардіореабілітації. Якщо на початкових етапах головними завданнями є безпечна мобілізація, відновлення базової толерантності до навантаження, контроль симптомів і навчання пацієнта, то у фазі підтримки основним стає утримання вже досягнутого функціонального рівня, запобігання поверненню до малорухомої поведінки, збереження прихильності до фізичної активності та інтеграція рекомендацій вторинної профілактики у повсякденне життя. Отже, довготривала кардіореабілітація потребує не лише повторення тренувального протоколу, а й окремої поведінкової, освітньої та організаційної стратегії [12, 20].

Критичним моментом післяінфарктного відновлення є перехід від контрольованого реабілітаційного середовища до самостійного виконання рекомендацій. Під час структурованої програми пацієнт має зовнішній контроль, регулярний контакт із фахівцем, чіткий графік занять, контроль переносимості навантаження та постійне мотиваційне

підкріплення. Після завершення програми частота професійного контакту зменшується, а відповідальність за підтримання активності переноситься на самого пацієнта. У домашніх умовах це створює ризик поступового зниження фізичної активності, нерегулярного виконання вправ, уникання навантаження через страх симптомів, втрати самоконтролю та повернення до попереднього малорухомого способу життя [13, 22]. Систематичний огляд Н. Graham *et al.* [21], присвячений втручанням для підтримання або підвищення фізичної активності після завершення фази II кардіореабілітації, показав, що саме фаза підтримки залишається одним із найскладніших етапів реабілітаційного маршруту. Автори підкреслюють, що наявні програми істотно відрізняються за тривалістю, інтенсивністю контакту з фахівцем, поведінковими компонентами, формами самоконтролю та критеріями оцінки результатів. Така гетерогенність ускладнює порівняння досліджень і не дозволяє сформулювати єдиний стандартизований протокол довготривалого підтримання фізичної активності після кардіореабілітації.

Окремою проблемою є обмеженість даних щодо жорстких клінічних кінцевих точок у довготривалому періоді. Для коротко- та середньострокових результатів найчастіше оцінюються пікове споживання кисню, дистанція шестихвилинного тесту ходьби, якість життя, рівень фізичної активності та прихильність до програми. Натомість довготривалий вплив домашньої кардіореабілітації на повторний інфаркт міокарда, серцево-судинну смертність, повторні госпіталізації, стійкість контролю факторів ризику та витрати системи охорони здоров'я потребує подальшого вивчення. Це не заперечує ефективності домашньої моделі, але вказує на необхідність довгих, краще стандартизованих і методологічно сильніших досліджень [14, 20]. Особливе значення в довготривалому періоді має проблема прихильності до програми. Для пацієнта після інфаркту міокарда виконання фізичних вправ у домашніх умовах потребує не лише знань про користь рухової активності, а й стійкої поведінкової навички, упевненості у безпечності навантаження, здатності самостійно регулювати інтенсивність вправ і готовності продовжувати програму за відсутності постійного зовнішнього контролю. Саме тому короткотривале покращення функціональних показників не завжди означає довготривалу зміну рухової поведінки. Якщо програма не містить механізмів підтримання мотивації, самоконтролю, зворотного зв'язку та соціальної підтримки, досягнутий ефект може поступово втрачатися [20, 22]. У цьому аспекті електронні технології охорони здоров'я та мобільні цифрові технології охорони здоров'я мають очевидний потенціал, однак не усувають проблему автоматично. Систематичний огляд і метааналіз М. Heimer *et al.* [20], присвячений

електронним технологіям охорони здоров'я для кардіореабілітації у фазі підтримки, показав, що цифрові втручання можуть сприяти підвищенню фізичної активності, покращенню здатності до фізичного навантаження, якості життя та окремих показників серцево-судинного ризику порівняно зі звичайним доглядом. Водночас автори вказують, що наявні дослідження залишаються гетерогенними за дизайном, технологічними платформами, тривалістю спостереження, інтенсивністю професійного зворотного зв'язку та способом оцінки поведінкових результатів [20]. Отже, цифрові технології у фазі підтримки повинні розглядатися не як самостійна заміна реабілітаційної програми, а як інструмент підтримання довготривалої поведінкової зміни. Найбільш клінічно значущими є не самі застосунки, носимі пристрої або електронні щоденники, а функції, які вони забезпечують: самомоніторинг, постановку індивідуальних цілей, регулярний зворотний зв'язок, нагадування, візуалізацію прогресу, дистанційне коригування навантаження та швидкий контакт із фахівцем у разі появи симптомів. Без професійного супроводу цифрові інструменти можуть фіксувати активність, але не завжди здатні підтримувати стійку прихильність і коректну інтерпретацію пацієнтом власного стану [16, 20].

Дані щодо кардіологічної телереабілітації також підтверджують перспективність дистанційного супроводу в довготривалому періоді, але водночас демонструють неповноту доказової бази. Систематичний огляд і метааналіз W. Zhong *et al.* [19] показав позитивний вплив кардіологічної телереабілітації на довготривалі функціональні показники та якість життя у пацієнтів із ішемічною хворобою серця. Проте вплив на контроль факторів ризику, психологічні результати та жорсткі клінічні кінцеві точки залишається менш однозначним. Це означає, що телереабілітація має високий потенціал як механізм підтримки домашньої кардіореабілітації, але потребує інтеграції з поведінковими, психологічними та клінічними компонентами програми [19]. Для домашньої кардіореабілітації після інфаркту міокарда довготривалий період є особливо вразливим через поєднання кількох чинників: зменшення частоти контакту з медичною системою, повернення пацієнта до звичних побутових і професійних навантажень, коливання мотивації, страх повторної серцевої події, коморбідність, нерівномірність сімейної підтримки та різний рівень цифрової грамотності. У пацієнтів із низькою самоефективністю або кінезіофобією домашнє середовище може не підтримувати активність, а навпаки – посилювати уникання фізичного навантаження. Тому фаза підтримки потребує не меншої, а в окремих випадках більшої індивідуалізації, ніж ранній період кардіореабілітації [12-13, 22]. З методологічної позиції головною проблемою сучасних

досліджень є неоднорідність визначення довготривалого періоду. У різних роботах фаза підтримки може трактуватися як період після завершення фази II кардіореабілітації, як спостереження понад 6 місяців, понад 12 місяців або як невизначений етап самостійного підтримання активності. Відмінності у визначеннях призводять до того, що результати важко порівнювати між собою, а висновки щодо ефективності довготривалих втручань залишаються менш певними. Для майбутніх досліджень доцільно чітко розмежовувати ранній, післягострий і довготривалий етапи, вказувати тривалість активного втручання, тривалість спостереження та інтенсивність професійного супроводу [20-21].

Ще однією прогалиною є недостатня стандартизація результатів, які оцінюються в довготривалих програмах. Окрім традиційних функціональних показників, доцільно системно вимірювати рівень повсякденної фізичної активності, сидячу поведінку, прихильність до самостійних вправ, самоефективність, кінезіофобію, тривогу, депресивні симптоми, якість життя, пов'язану зі здоров'ям, повторні госпіталізації та використання медичних ресурсів. Без такого багатовимірного підходу довготривала ефективність домашньої кардіореабілітації може бути оцінена неповно: програма може покращувати пікове споживання кисню в короткому періоді, але не забезпечувати стійкої зміни поведінки або зниження ризику повторних подій [12, 20]. У практичному вимірі це означає, що домашня кардіореабілітація після інфаркту міокарда повинна проектуватися відразу як довготривала модель, а не як коротка інструкція після виписки. Її структура має передбачати стартову клініко-функціональну оцінку, індивідуальне призначення фізичного навантаження, періодичну переоцінку цілей, навчання самоконтролю, алгоритми реагування на симптоми, психологічний скринінг, поступове зменшення інтенсивності професійного супроводу без повного припинення контакту, а також інструменти підтримання мотивації після завершення активної фази. Такий підхід дозволяє змістити фокус із короткотривалого виконання комплексу вправ на формування сталої рухової поведінки [13, 22].

Довготривале ведення пацієнта після інфаркту міокарда також має розглядатися в ширшому контексті вторинної профілактики та менеджменту хронічних коронарних синдромів. Після гострої події пацієнт переходить до тривалого контролю залишкового серцево-судинного ризику, що включає модифікацію способу життя, фізичну активність, контроль артеріального тиску, ліпідів, глікемії, маси тіла, медикаментозну прихильність і структурованих правил припинення або модифікації фізичного навантаження, контакту з фахівцем чи звернення по невідкладну допомогу при появі клінічних ознак непереносимості навантаження. Тому домашня

кардіореабілітація в довготривалому періоді має бути інтегрована не лише в програму фізичних вправ, а й у загальну стратегію вторинної профілактики після інфаркту міокарда [23-24]. Отже, довготривалий реабілітаційний період є головною прогалиною сучасної доказової бази домашньої кардіореабілітації після інфаркту міокарда. Наявні дані підтверджують ефективність домашніх програм у коротко- та середньостроковій перспективі, однак залишають відкритими питання стійкого утримання фізичної активності, довготривалої прихильності, впливу на повторні події, оптимальної тривалості супроводу, ролі психологічних компонентів і стандартизації цифрової підтримки. Відповідно, подальший розвиток домашньої кардіореабілітації має бути спрямований на створення довготривалих, персоналізованих і структурованих програм, які поєднують клініко-функціональну стратифікацію, поведінкову підтримку, телереабілітацію, мобільні цифрові технології охорони здоров'я, сімейне залучення та періодичний професійний контроль [16, 19-21].

Психологічні та поведінкові бар'єри є ще однією з причин, через які ефективна за змістом домашня кардіореабілітація може не забезпечити стійкого результату в довготривалому періоді. Психологічний дистрес, кінезіофобія, низька самоефективність, слабка соціальна підтримка, недостатня цифрова грамотність і нестійка мотивація безпосередньо впливають на початок програми, регулярність виконання вправ, самоконтроль і підтримання рухової поведінки. Тому домашня кардіореабілітація після інфаркту міокарда повинна бути не лише клінічно й функціонально індивідуалізованою, а й психологічно та поведінково підтриманою. Саме інтеграція психологічного скринінгу, поведінкової підтримки, сімейного залучення, мобільних цифрових технологій охорони здоров'я і професійного зворотнього зв'язку створює передумови для ефективного довготривалого супроводу пацієнта після інфаркту міокарда [22, 25]. Таким чином, домашня кардіореабілітація після інфаркту міокарда є перспективною, доказово підтримуваною та потенційно масштабованою моделлю вторинної профілактики. Водночас її довготривала ефективність залежить не лише від призначення фізичних вправ удома, а від комплексної організації програми: стратифікації ризику, професійного супроводу, психологічно-поведінкової підтримки, телереабілітації, адаптованих цифрових або аналогових інструментів і стандартизованого оцінювання результатів. Тому оптимальний розвиток кардіореабілітації після ІМ полягає не в заміні моделі кардіореабілітації у центрі домашньою, а в раціональному поєднанні кардіореабілітації у центрі, домашнього та гібридного форматів відповідно до клінічного ризику, функціонального стану, психологічного профілю й потреб довготривалого ведення пацієнта [23-24].

Отримані результати узгоджуються з даними рандомізованого дослідження R. Bravo-Escobar *et al.* [26], у якому домашня кардіореабілітація зі змішаним наглядом у пацієнтів з ішемічною хворобою серця помірного ризику показала ефективність і безпечність за умови попереднього відбору та контрольованого супроводу. Спільним є висновок, що домашній формат не можна розглядати як неконтрольоване самостійне виконання вправ; він має включати стартове оцінювання, індивідуалізацію навантаження, самоконтроль і професійний контакт. Відмінність проведеного дослідження полягає у фокусі саме на довготривалому періоді після інфаркту міокарда, де ключовими стають підтримання прихильності, довготривала зміна поведінки і запобігання втраті досягнутих функціональних результатів. Висновок про доцільність телереабілітаційного супроводу частково збігається з результатами R. Hwang *et al.* [27], які показали, що домашня телереабілітація у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю може бути не гіршою за програму у центрі щодо функціональних результатів. Хоча популяція цього дослідження відрізняється від післяінфарктних пацієнтів, його результати підтримують загальну ідею, що дистанційний формат може бути клінічно прийнятним за умови належного моніторингу. Це дослідження доповнює ці дані тим, що підкреслює необхідність алгоритмів реагування на симптоми, стратифікації ризику та поєднання цифрових і аналогових інструментів для пацієнтів із різною цифровою грамотністю.

Дані E. Piotrowicz *et al.* [28] щодо гібридної телереабілітації у пацієнтів із серцевою недостатністю демонструють, що дистанційно підтримувані програми можуть покращувати функціональні показники, але не завжди переконливо впливають на жорсткі клінічні кінцеві точки. Це відповідає отриманому висновку про те, що телереабілітація не є самодостатньою заміною клінічно структурованої програми. Вона має розглядатися як інструмент підтримки фізичної активності, самоконтролю та зворотного зв'язку, а не як окреме технологічне втручання. Результати міжнародного опитування INTERASPIRE, представленого K. Kotseva *et al.* [29], підтверджують, що навіть за наявності доказової бази кардіореабілітація залишається недостатньо використаною в різних системах охорони здоров'я. Це збігається з вищеописаним акцентом на доступності як одній з головних причин розвитку домашніх і гібридних моделей. Водночас дана робота конкретизує, що підвищення доступності має супроводжуватися не спрощенням програми, а збереженням клінічної керованості. Аналіз B. Jug *et al.* [30] щодо амбулаторної й резидентної кардіореабілітації після інфаркту міокарда у Словенії показує значення організаційної моделі,

маршрутизації та регіональної доступності для участі пацієнтів і клінічних результатів. На відміну від цієї роботи, проведене дослідження не аналізує національний реєстр, але доповнює наявні дані концептуальним обґрунтуванням домашнього формату для довготривалого періоду. Її внесок полягає в інтеграції трьох компонентів, які часто розглядаються окремо: доказової ефективності домашньої кардіореабілітації, телереабілітаційної підтримки та психологічно-поведінкових умов довготривалої прихильності після інфаркту міокарда.

ВИСНОВКИ

1. Кардіореабілітація на основі фізичних вправ є доказово обґрунтованим компонентом вторинної профілактики після інфаркту міокарда. Її значення полягає не лише у покращенні толерантності до фізичного навантаження, а й у зниженні ризику серцево-судинної смертності, повторних серцево-судинних подій, госпіталізацій і покращенні якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Тому післяінфарктна кардіореабілітація має розглядатися як стандарт довготривалого ведення пацієнта, а не як додатковий післягоспітальний захід.

2. Домашня кардіореабілітація є доказово підтримуваною альтернативою кардіореабілітації у центрі для клінічно стабільних пацієнтів низького або помірного ризику після інфаркту міокарда. Сучасні систематичні огляди й порівняльні дослідження свідчать, що домашні програми можуть забезпечувати результати, що не поступаються ефективності результатам програм у центрі щодо функціональних можливостей, якості життя, прихильності до програми та контролю окремих серцево-судинних факторів ризику. Водночас ці висновки не слід автоматично переносити на всіх пацієнтів після ІМ без попередньої стратифікації ризику.

3. Безпечність і ефективність домашньої кардіореабілітації залежать не від самого місця виконання вправ, а від якості клінічної організації програми. Обов'язковими умовами є первинне клініко-функціональне оцінювання, стратифікація ризику, індивідуалізоване призначення фізичного навантаження, навчання самоконтролю, моніторинг симптомів, чіткі критерії припинення або модифікації вправ і регулярний професійний зворотній зв'язок. Для пацієнтів високого ризику або з нестабільним клінічним станом доцільнішою може бути кардіореабілітація у центрі або гібридна кардіореабілітація.

4. Найбільшою прогалиною сучасної доказової бази залишається довготривалий реабілітаційний період, зокрема фаза підтримки. Більшість досліджень оцінює результати протягом 3-12 місяців, тоді як питання стійкого утримання фізичної активності, довготривалої прихильності, збереження функціональних результатів, впливу на повторні

госпіталізації, повторний інфаркт міокарда та серцево-судинну смертність понад 12-24 місяці залишаються недостатньо вивченими. У цьому періоді вирішальними стають не лише параметри фізичного навантаження, а й самоменеджмент, поведінкова підтримка, періодична переоцінка цілей і тривалий професійний супровід.

5. Телереабілітація, електронні та мобільні технології охорони здоров'я можуть підвищувати доступність домашньої кардіореабілітації, підтримуючи самоконтроль, моніторинг і прихильність до програми. Водночас їхня ефективність залежить від інтеграції в клінічно структуровану реабілітацію, професійного супроводу та адаптації до цифрової грамотності пацієнта.

6. Психологічні та поведінкові чинники є невід'ємною складовою домашньої кардіореабілітації після інфаркту міокарда. Психологічний дистрес, кінезіофобія, низька самоефективність і недостатня соціальна підтримка можуть знижувати прихильність до програми, тому ефективна модель має включати психологічний скринінг, поведінкову підтримку, мотиваційне консультування, залучення сім'ї та регулярний професійний зворотний зв'язок.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження домашньої кардіореабілітації після інфаркту міокарда мають бути спрямовані на довготривалі рандомізовані дослідження, стандартизацію програм і показників результативності,

оцінку безпеки, психологічних і поведінкових наслідків, а також порівняння різних форматів супроводу та їх економічної доцільності.

Обмеження дослідження. Стаття є аналітичним наративним оглядом з елементами систематизованого пошуку і не передбачала формального систематичного огляду чи метааналізу. Висновки ґрунтуються на вторинному аналізі неоднорідних за структурою, тривалістю, інтенсивністю супроводу та показниками ефективності програм домашньої, гібридної й телереабілітації. Крім того, більшість досліджень стосується пацієнтів низького або помірного ризику та коротко- і середньострокових результатів, тоді як довготривала ефективність, безпека для пацієнтів високого ризику й економічна доцільність залишаються недостатньо вивченими. Тому наведені висновки слід розглядати як узагальнення сучасної доказової бази, що потребує подальшої перевірки у довготривалих рандомізованих дослідженнях.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Немає.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. DOI: [10.1016/j.jacc.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010)
- [2] Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(5):460–95. DOI: [10.1177/2047487320913379](https://doi.org/10.1177/2047487320913379)
- [3] Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:180–94. DOI: [10.1038/s41569-021-00611-7](https://doi.org/10.1038/s41569-021-00611-7)
- [4] Wall HK, Stolp H, Wright JS, Ritchey MD, Thomas RJ, Ades PA, et al. The Million Hearts Initiative: Catalyzing utilization of cardiac rehabilitation and accelerating implementation of new care models. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(5):290–3. DOI: [10.1097/HCR.0000000000000547](https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000547)
- [5] de Araújo Pio CS, Beckie TM, Varnfield M, Sarrafzadegan N, Babu AS, Baidya S, et al. Promoting patient utilization of outpatient cardiac rehabilitation: A joint International Council and Canadian Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation position statement. *Int J Cardiol.* 2020;298. DOI: [10.1016/j.ijcard.2019.06.064](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.064)
- [6] Supervia M, Turk-Adawi K, Lopez-Jimenez F, Pesah E, Ding R, Britto RR, et al. Nature of cardiac rehabilitation around the globe. *EClinicalMedicine.* 2019;13:46–56. DOI: [10.1016/j.eclinm.2019.06.006](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.06.006)
- [7] Turk-Adawi K, Supervia M, Lopez-Jimenez F, Pesah E, Ding R, Britto RR, et al. Cardiac rehabilitation availability and density around the globe. *EClinicalMedicine.* 2019;13:31–45. DOI: [10.1016/j.eclinm.2019.06.007](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.06.007)
- [8] McDonagh ST, Dalal H, Moore S, Clark CE, Dean SG, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;10(10):CD007130. DOI: [10.1002/14651858.CD007130.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007130.pub5)
- [9] Wongvibulsin S, Habeos EE, Huynh PP, Xun H, Shan R, Porosnicu Rodriguez KA, et al. Digital health interventions for cardiac rehabilitation: Systematic literature review. *J Med Internet Res.* 2021;23(2):e18773. DOI: [10.2196/18773](https://doi.org/10.2196/18773)
- [10] Riegel B, Lee CS, Vaughan Dickson V. *Self care in patients with chronic heart failure.* *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:644–54.
- [11] Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: A meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023;44(6):452–69. DOI: [10.1093/eurheartj/ehac747](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac747)

- [12] Brown TM, Pack QR, Aberegg E, Brewer LC, Ford YR, Forman DE, et al. Core components of cardiac rehabilitation programs: 2024 update: A scientific statement from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2024;150(18):328–47. DOI: [10.1161/CIR.0000000000001289](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001289)
- [13] Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, Brewer LC, Brown TM, Forman DE, et al. Home-based cardiac rehabilitation: A scientific statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):133–53. DOI: [10.1016/j.jacc.2019.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.008)
- [14] Turk-Adawi K, Sarrafzadegan N, Grace SL. Global availability of cardiac rehabilitation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(10):586–96. DOI: [10.1038/nrcardio.2014.98](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.98)
- [15] Karisa P, Sylviana N, Syamsunarno MRAA, Fitria N, Tiksnadi BB, Setiawan S. Comparative systematic review of home-based and center-based cardiac rehabilitation of delivery models and outcomes. *Patient Prefer Adher*. 2026;20:581645. DOI: [10.2147/PPA.S581645](https://doi.org/10.2147/PPA.S581645)
- [16] Li L, Ringeval M, Wagner G, Paré G, Ozemek C, Kitsiou S. Effectiveness of home-based cardiac rehabilitation interventions delivered via mHealth technologies: A systematic review and meta-analysis. *Digit Health*. 2025;7(4):238–54. DOI: [10.1016/j.landig.2025.01.011](https://doi.org/10.1016/j.landig.2025.01.011)
- [17] Stefanakis M, Batalik L, Antoniou V, Pepera G. Safety of home-based cardiac rehabilitation: A systematic review. *Heart Lung*. 2022;55:117–26. DOI: [10.1016/j.hrtlng.2022.04.016](https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2022.04.016)
- [18] Nkonde-Price C, Reynolds K, Najem M, Yang SJ, Batiste C, Cotter T, et al. Comparison of home-based vs center-based cardiac rehabilitation in hospitalization, medication adherence, and risk factor control among patients with cardiovascular disease. *JAMA Network Open*. 2022;5(8):e2228720. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.28720](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.28720)
- [19] Zhong W, Liu R, Cheng H, Xu L, Wang L, He C, et al. Longer-term effects of cardiac telerehabilitation on patients with coronary artery disease: Systematic review and meta-analysis. *JMIR Preprints*. 2023;11:46359. DOI: [10.2196/46359](https://doi.org/10.2196/46359)
- [20] Heimer M, Schmitz S, Teschler M, Schäfer H, Douma ER, Habibovic M, et al. eHealth for maintenance cardiovascular rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(15):1634–43. DOI: [10.1093/eurjpc/zwad145](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad145)
- [21] Trache D, Șerbănoiu LI, Bistriceanu MIA, Olteanu G, Andronic O, Călin L, et al. Cardiac telerehabilitation after heart attack using e-learning platforms and monitoring cardiovascular risk factors: A narrative review of the literature. *Medicina*. 2025;61(4):635. DOI: [10.3390/medicina61040635](https://doi.org/10.3390/medicina61040635)
- [22] Graham H, Prue-Owens K, Kirby J, Ramesh M. Systematic review of interventions designed to maintain or increase physical activity post-cardiac rehabilitation Phase II. *Rehabil Process Outcomes*. 2020;9:1179572720941833. DOI: [10.1177/1179572720941833](https://doi.org/10.1177/1179572720941833)
- [23] Boulmpou A, Ciuca-Pana MA, Ileri C, Ullah I, Cacciatore S, Spadafora L, et al. Secondary prevention and cardiac rehabilitation in patients with chronic coronary syndromes: Long-term management and treatment. *Postgrad Med J*. 2026;qgag022. DOI: [10.1093/postmj/qgag022](https://doi.org/10.1093/postmj/qgag022)
- [24] Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–826. DOI: [10.1093/eurheartj/ehad191](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191)
- [25] Guo X, Li W, Sun J, Ma Y. The influence of psychological intervention-assisted cardiac rehabilitation on kinesiophobia in individuals diagnosed with coronary heart disease. *Front Cardiovasc Med*. 2025;12:1561505. DOI: [10.3389/fcvm.2025.1561505](https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1561505)
- [26] Bravo-Escobar R, González-Represas A, Gómez-González AM, Montiel-Trujillo A, Aguilar-Jimenez R, Carrasco-Ruiz R, et al. Effectiveness and safety of a home-based cardiac rehabilitation programme of mixed surveillance in patients with ischemic heart disease at moderate cardiovascular risk: A randomised, controlled clinical trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17:66. DOI: [10.1186/s12872-017-0487-8](https://doi.org/10.1186/s12872-017-0487-8)
- [27] Hwang R, Bruning J, Morris NR, Mandrusiak A, Russell T. Home-based telerehabilitation is not inferior to a centre-based program in patients with chronic heart failure: A randomised trial. *J Physiother*. 2017;63(2):101–7. DOI: [10.1016/j.jphys.2017.02.017](https://doi.org/10.1016/j.jphys.2017.02.017)
- [28] Piotrowicz E, Pencina MJ, Opolski G, Zaręba W, Banach M, Kowalik I, et al. Effects of a 9-week hybrid comprehensive telerehabilitation program on long-term outcomes in patients with heart failure: The Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5(3):300–8. DOI: [10.1001/jamacardio.2019.5006](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5006)
- [29] Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, McEvoy JW, Ryden L, Ray KK, et al. Cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: provision, attendance, and outcomes: Results from the INTERASPIRE survey from fourteen countries across six WHO regions. *Glob Heart*. 2025;20(1):75. DOI: [10.5334/gh.1458](https://doi.org/10.5334/gh.1458)
- [30] Jug B, Fras Z, Furlan T, Novaković M, Tasić J, Lainščak M, et al. Uptake and effectiveness of outpatient vs. residential cardiac rehabilitation after myocardial infarction: A nationwide analysis. *Glob Heart*. 2025;20(1):80. DOI: [10.5334/gh.1470](https://doi.org/10.5334/gh.1470)

Ihor Savchuk

Senior Lecturer
Academy of Recreation Technologies and Law
43023, 2 Promyslova Str., Lutsk, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-5724-0078>

Andrii Sitovskiy

PhD in Physical Education and Sports
Academy of Recreation Technologies and Law
43023, 2 Promyslova Str., Lutsk, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-7434-7475>

Olena Yakobson

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Lesya Ukrainka Volyn National University
43025, 13 Voli Ave., Lutsk, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-7340-2014>

Iana Ushko

PhD in Biological Sciences, Associate Professor
Academy of Recreation Technologies and Law
43023, 2 Promyslova Str., Lutsk, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-3017-7766>

Home-based cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the long-term rehabilitation period: Evidence base and prospects for development

Abstract

Relevance. Myocardial infarction is accompanied by long-term functional, clinical, and psycho-emotional consequences, whereas insufficient accessibility of traditional centre-based cardiac rehabilitation programmes determines the need for evidence-based home-based, hybrid, and telerehabilitation models capable of supporting safe physical activity, self-management, and secondary prevention in the long-term rehabilitation period.

Aim. To summarise the current evidence base on home-based cardiac rehabilitation after myocardial infarction and determine its effectiveness, safety, and prospects for use in the long-term rehabilitation period.

Materials and methods. The study was prepared as an analytical narrative review with elements of a systematised search. Systematic reviews, meta-analyses, randomised controlled trials, cohort studies, scientific statements of professional societies, and clinical guidelines on exercise-based cardiac rehabilitation, home-based cardiac rehabilitation, cardiac telerehabilitation, mobile health technologies (mHealth), the maintenance phase, adherence to home-based physical exercises, kinesiophobia, psychological distress, and long-term self-management in patients after myocardial infarction were analysed.

Results. Current evidences indicate that home-based cardiac rehabilitation can achieve outcomes comparable to those of centre-based cardiac rehabilitation programmes in clinically stable patients at low or moderate risk following myocardial infarction. The safety of the home-based model depends on appropriate patient selection, risk stratification, individualised exercise prescription, self-management training, regular professional feedback, and symptom-response algorithms – that is, structured rules for stopping or modifying physical exercise, contacting a specialist, or seeking emergency care when clinical signs of exercise intolerance appear. Telerehabilitation and mobile digital health technologies can improve accessibility, support self-management, and facilitate the monitoring of symptoms and physical activity. However, they should complement rather than replace a clinically structured cardiac rehabilitation programme. The greatest gap remains the long-term rehabilitation period, in which the maintenance of movement behaviour, adherence, psychological adaptation, overcoming kinesiophobia, self-efficacy, and social support become decisive.

Conclusions. Home-based cardiac rehabilitation after myocardial infarction is a promising secondary prevention model for selected clinically stable patients, but its long-term effectiveness requires structured professional supervision, risk stratification, psychological-behavioural support, telerehabilitation or analogue self-management tools, and standardised assessment of functional, clinical, and behavioural outcomes.

Keywords: physical therapy; secondary prevention; adherence; risk factors; cardiovascular diseases.

**Анатолій Гринзовський***

Доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-8391-5294>

Світлана Калашченко

Доктор філософії, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-9942-7607>

Ігор Кузін

Аспірант
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
Міністерство охорони здоров'я України
01601, вул. Михайла Грушевського, 7, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-6418-6567>

Дмитро Бондаренко

Аспірант, генеральний директор
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
Одеський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України
65074, вул. Івана та Юрія Лип, 5-А, м. Одеса, Україна
<https://orcid.org/0009-0009-9087-4281>

Тарас Остапчук

Аспірант
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0009-0005-1563-6217>

Система формування та підтримки компетентності груп оперативного реагування центрів контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України

Анотація

Актуальність. В умовах сучасних біологічних, хімічних, радіаційних та інших загроз громадському здоров'ю особливого значення набуває удосконалення системи формування та підтримки компетентності груп оперативного реагування Центрів контролю та профілактики хвороб.

Мета. Визначити основні проблеми формування і підтримки професійної компетентності та обґрунтувати напрями її удосконалення на основі аналізу нормативно-правового забезпечення та результатів опитування фахівців груп оперативного реагування Центрів контролю та профілактики хвороб.

Матеріали та методи. У роботі застосовано бібліосемантичний, інформаційно-аналітичний, соціологічний методи та методи описової статистики. Соціологічний етап дослідження передбачав анонімне анкетування фахівців груп оперативного реагування (ГОР) Центрів контролю та профілактики захворювань (ЦКПХ) щодо оцінки чинної системи підготовки, досвіду участі в реагуванні на надзвичайні ситуації та напрямів її

Приклад цитування:

Hrynzovskiy A, Kalashchenko S, Kuzin I, Bondarenko, D, Ostapchuk T. System for forming and maintaining the competence of rapid response teams of the Centres for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine. Med Sci Ukr. 2026;22(2):104–113. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.11>

*Автор-кореспондент (grin_am@ukr.net)



Copyright © The Author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

вдосконалення. Проведено аналіз нормативно-правових документів, освітніх і сертифікатних програм, електронних ресурсів та результатів соціологічних досліджень щодо підготовки і діяльності ГОР ЦКПХ.

Результати. Встановлено, що система компетентності ГОР ЦКПХ повинна включати когнітивний, операційно-технологічний, комунікативний, цифровий та особистісно-мотиваційний компоненти. До ключових компетентностей належать оперативне реагування, епідеміологічне розслідування, оцінка ризиків, лабораторна діагностика, міжвідомча взаємодія та інформування населення. Підтримка компетентності забезпечується через безперервне навчання, тренінги, оновлення нормативної бази, ресурсне забезпечення, моніторинг готовності та міжнародну співпрацю. За результатами анкетування 47 % респондентів вказали на необхідність посилення практичної підготовки, а 48,5 % мали досвід реагування на надзвичайні ситуації у сфері громадського здоров'я. Також визначено потребу в розвитку психологічної підготовки, удосконаленні комплексного компетентнісного підходу та навчанні роботи із сучасним матеріально-технічним забезпеченням.

Висновки. Отримані результати свідчать про необхідність посилення практичної та психологічної складових підготовки персоналу ГОР ЦКПХ, розвитку практикоорієнтованих форм навчання та регулярного відпрацювання алгоритмів реагування на надзвичайні ситуації. Підтримка професійної компетентності має здійснюватися шляхом поєднання безперервного професійного розвитку, моніторингу готовності, міжвідомчих тренувань і міжнародної співпраці. Сертифікатна програма «Готовність, реагування та управління надзвичайними ситуаціями» може розглядатися як ефективний інструмент професійного розвитку завдяки поєднанню компетентнісного підходу, практичної підготовки, навчання реагуванню на хімічні, біологічні, радіаційні та ядерні загрози та розвитку навичок міжвідомчої взаємодії.

Ключові слова: надзвичайні ситуації; професійні стандарти; умови невизначеності; епідеміологічний нагляд; військовий стан.

ВСТУП

Сучасні загрози громадському здоров'ю, включаючи епідемії інфекційних хвороб, наслідки воєнних дій, техногенні аварії, хімічні, біологічні та радіаційні ризики, потребують створення ефективних механізмів реагування як на національному, так і на регіональному рівнях. Пандемія COVID-19, повномасштабна війна в Україні та зростання кількості надзвичайних ситуацій продемонстрували важливість наявності підготовлених фахівців, здатних оперативно оцінювати ризики, проводити епідеміологічні розслідування та координувати заходи реагування [1]. Одним із ключових елементів забезпечення готовності систем громадського здоров'я до надзвичайних ситуацій (НС) є функціонування спеціалізованих груп швидкого реагування. Дані World Health Organization [2] та N.R. Gillon *et al.* [3] показали, що ефективність діяльності таких груп залежить не лише від професійних знань їх членів, а й від рівня розвитку практичних навичок, міжвідомчої взаємодії, кризової комунікації та готовності працювати в умовах невизначеності. Y. Khan *et al.* [4] акцентували на розвитку компетентнісного підходу, який передбачає інтеграцію теоретичної підготовки, практичних тренувань та безперервного професійного розвитку. Важливим напрямом сучасних досліджень є вивчення механізмів підтримки професійної компетентності персоналу, залученого до реагування на НС. H. Utunen *et al.* [5] відзначали, що навіть високий рівень базової підготовки потребує регулярного оновлення знань та навичок через зміну характеру загроз, впровадження нових технологій моніторингу та діагностики, а також розвиток цифрових інструментів у сфері громадського здоров'я. Особливого значення набувають

симуляційні навчання, сценарні тренування та міжсекторальні навчальні програми, які дозволяють відпрацьовувати алгоритми дій в умовах реальних кризових ситуацій. Дослідження M.M. Koziar [6] зосередило увагу на психологічній готовності персоналу, адже робота в осередках НС супроводжується значним психоемоційним навантаженням, необхідністю швидкого прийняття рішень та високим рівнем відповідальності. У зв'язку з цим до структури професійної компетентності дедалі частіше включають стресостійкість, навички саморегуляції та здатність до ефективної командної роботи.

В Україні питання формування та підтримки компетентності груп оперативного реагування набуло особливої актуальності після прийняття Law of Ukraine No. 2573-IX [7], відповідно до якого у структурі Центрів контролю та профілактики хвороб мають функціонувати групи оперативного реагування та оперативно-диспетчерські підрозділи. В умовах воєнного стану на них покладаються завдання епідеміологічного нагляду, оцінки ризиків, реагування на спалахи інфекційних хвороб, участі у ліквідації наслідків НС, проведення лабораторного моніторингу та взаємодії з іншими суб'єктами системи цивільного захисту. Система формування компетентності груп оперативного реагування (ГОР) Центрів контролю та профілактики захворювань (ЦКПХ) базується на принципах безперервного професійного розвитку та передбачає підготовку з питань епідеміологічного нагляду, відбору та транспортування зразків, оцінки ризиків, біобезпеки, кризової комунікації та реагування на хімічні, біологічні, радіаційні й ядерні загрози. Водночас практика функціонування ГОР свідчить про

необхідність подальшого вдосконалення існуючих підходів до підготовки персоналу, посилення практичної складової навчання, розвитку психологічної готовності та удосконалення механізмів підтримки професійної компетентності. Важливу роль у цьому процесі відіграють освітні та сертифікатні програми, спрямовані на формування сучасних професійних компетентностей. World Health Organization [1] розглядала компетентнісно орієнтовану освіту як один із ключових механізмів зміцнення кадрового потенціалу систем охорони здоров'я. Серед інструментів безперервного професійного розвитку важливе місце займають спеціалізовані сертифікатні програми, які поєднують теоретичне навчання з практичною підготовкою та відпрацюванням алгоритмів реагування на НС. Одним із таких інструментів є сертифікатна програма «Готовність, реагування та управління НС». Незважаючи на наявність нормативно-правового забезпечення та окремих досліджень у сфері професійної підготовки фахівців громадського здоров'я, питання комплексної оцінки системи формування та підтримки компетентності груп оперативного реагування ЦКПХ, а також визначення шляхів її вдосконалення з урахуванням практичного досвіду фахівців, залишається недостатньо вивченим, що й обумовило актуальність даного дослідження. Метою дослідження було оцінити особливості формування та підтримки професійної компетентності фахівців груп оперативного реагування Центрів контролю та профілактики хвороб, а також обґрунтувати напрями її вдосконалення на основі аналізу нормативно-правового забезпечення та результатів опитування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано у дизайні одномоментного медико-соціологічного дослідження, спрямованого на оцінку особливостей формування та підтримки професійної компетентності фахівців ГОР ЦКПХ. Об'єктом дослідження була система підготовки та підтримки професійної компетентності персоналу ГОР, предметом – професійні, організаційні та освітні чинники, що впливають на готовність фахівців до реагування на НС у сфері громадського здоров'я. Бібліосемантичний та інформаційно-аналітичний методи використовувалися для аналізу нормативно-правових документів, наукових публікацій, методичних матеріалів та електронних ресурсів, що регламентують діяльність ГОР і підготовку фахівців до реагування на НС, серед яких Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 321/25 [8] та Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2213 [9]. Відбір джерельної бази здійснювався за критеріями актуальності, відповідності тематиці дослідження та практичного значення для системи громадського здоров'я. Соціологічний етап дослідження проводився

протягом 2023-2024 років шляхом анонімного анкетування фахівців Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ) України та регіональних центрів контролю та профілактики хвороб. В опитуванні взяли участь 381 респондент, які входили до основного або резервного складу ГОР. Серед них 195 (51,2 %) працювали за біологічним напрямком, 129 (33,9 %) – за хімічним та 57 (14,9 %) – за радіаційним/ядерним напрямком діяльності. До дослідження включалися співробітники Центру громадського здоров'я МОЗ України та регіональних центрів контролю та профілактики хвороб, які входили до основного або резервного складу ГОР та надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Критеріями виключення були відмова від участі в дослідженні або неповне заповнення анкети.

Анкета включала 40 запитань, об'єднаних у тематичні блоки, присвячені оцінці умов професійної діяльності, стану здоров'я, готовності до реагування на НС, психофізіологічних характеристик та потреби професійному розвитку. Для збору інформації використовувалися відкриті, закриті та множинні запитання. Закриті запитання дозволяли отримати стандартизовані кількісні показники, запитання з множинним вибором – оцінити спектр можливих характеристик та чинників впливу, а відкриті запитання забезпечували можливість респондентам висловити власні пропозиції щодо вдосконалення системи підготовки та підтримки компетентності персоналу ГОР. Така структура анкети дозволила отримати як кількісні, так і якісні дані для комплексного аналізу досліджуваної проблематики. Анкетування проводилося в індивідуальному форматі із використанням електронної форми опитування. Середня тривалість заповнення анкети становила близько 15-20 хвилин, що забезпечувало можливість отримання повної інформації без надмірного навантаження на респондентів. Анкета була розроблена авторами дослідження відповідно до поставленої мети та завдань роботи на основі аналізу нормативно-правових документів, наукових публікацій і практичного досвіду діяльності груп оперативного реагування у сфері громадського здоров'я. Зміст запитань охоплював основні складові професійної діяльності, готовності до реагування на НС, психофізіологічних характеристик та потреб у професійному розвитку, що забезпечувало змістовну валидність інструментарію.

Для оцінювання більшості показників використовувалися номінальні та порядкові шкали, а також бальні шкали самооцінки окремих характеристик. Аналіз закритих запитань здійснювався шляхом розрахунку абсолютних та відносних показників. Відповіді на відкриті запитання підлягали контент-аналізу з подальшим групуванням за змістовими категоріями та визначенням частоти

згадування окремих пропозицій і проблемних аспектів. Статистична обробка результатів проводилася із застосуванням методів описової статистики. Для аналізу даних використовувалися розрахунок абсолютних величин, відносних показників (%), узагальнення та порівняння отриманих результатів між окремими групами респондентів. Обробка даних здійснювалася з використанням програм Microsoft Excel та IBM SPSS Statistics. Дослідження проведено відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації World Medical Association [10]. Усі респонденти брали участь у дослідженні добровільно та надали письмову інформовану згоду. Конфідентність персональних даних була забезпечена на всіх етапах дослідження. Робота схвалена Комісією з питань етики ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (IRB2022-80; протокол від 17.11.2022 р. №241). Висловлені у цій статті думки є авторськими, а не офіційними позиціями установи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження було здійснено аналіз нормативно-правових документів, методичних матеріалів, освітніх та сертифікатних програм, що регламентують діяльність ГОР ЦКПХ та формування їх професійних компетентностей. Встановлено, що ГОР є спеціалізованими мобільними підрозділами системи громадського здоров'я, які забезпечують оперативне реагування на НС біологічного, хімічного, радіаційного та іншого характеру. Їх діяльність спрямована на виконання завдань епідеміологічного нагляду, оцінки ризиків, лабораторного моніторингу, розслідування спалахів інфекційних хвороб та впровадження протиепідемічних заходів безпосередньо в осередках виникнення загроз. Аналіз чинних нормативних документів дозволив виділити ключові компетентності, необхідні для ефективної діяльності ГОР (Таблиця 1) [11].

Таблиця 1. Ключові компетентності ГОР ЦКПХ

Компетентність	Основний зміст
Оперативне реагування на загрози	Негайне реагування на НС, пов'язані з інфекційними захворюваннями, масовими отруєннями та впливом небезпечних факторів довкілля
Епідеміологічне розслідування	Встановлення джерел і шляхів передачі інфекційних хвороб, визначення факторів ризику
Спеціалізований моніторинг	Біологічний, хімічний та радіаційний контроль, локалізація осередків небезпеки
Лабораторна діагностика	Відбір, транспортування та дослідження зразків
Впровадження протиепідемічних заходів	Локалізація та ліквідація осередків інфекційних хвороб
Міжвідомча взаємодія	Координація діяльності з ДСНС, закладами охорони здоров'я та органами влади
Ризик-комунікація та інформування населення	Надання достовірної інформації та комунікація під час кризових ситуацій

Джерело: розроблено авторами

Проведений аналіз показав, що нормативно-правова база достатньо повно регламентує функції та завдання ГОР, однак значно менше уваги приділяє механізмам підтримки сформованих компетентностей. Зокрема, у нормативних документах детально описані питання епідеміологічного нагляду, лабораторної діагностики та протиепідемічних заходів, тоді як питання регулярного відпрацювання практичних навичок, психологічної підготовки персоналу, міжвідомчої взаємодії та оцінки рівня готовності висвітлені менш системно. Встановлено, що сучасна модель компетентності ГОР повинна включати не лише професійні знання, а й практичні навички, необхідні для роботи безпосередньо в осередках НС. На основі аналізу освітніх програм та міжнародних підходів було визначено п'ять основних компонентів компетентності: когнітивний, операційно-технологічний, комунікативний, цифровий та особистісно-мотиваційний. Особливої уваги потребує операційно-технологічний компонент, який включає практичне відпрацювання алгоритмів реагування, використання

засобів індивідуального захисту, проведення польового відбору проб та роботу в умовах підвищеного ризику. Саме цей компонент є найбільш складним для підтримки виключно за рахунок теоретичного навчання та потребує регулярних тренувань і симуляційних вправ. Таким чином, результати аналізу свідчать про наявність певного розриву між нормативно визначеними вимогами до діяльності ГОР та практичними механізмами підтримки їх готовності. Це обумовлює необхідність подальшого розвитку системи безперервного професійного навчання, розширення практико-орієнтованих форм підготовки та впровадження механізмів регулярного моніторингу рівня сформованості професійних компетентностей.

Для уточнення актуальних проблем формування та підтримки професійної компетентності було проведено анкетування співробітників Центру громадського здоров'я МОЗ України та регіональних ЦКПХ, які входили до основного або резервного складу ГОР. Результати опитування дозволили оцінити сильні сторони існуючої системи підготовки

та визначити напрями її подальшого вдосконалення. Одним із найбільш значущих результатів стало те, що 47,0 % респондентів вказали на необхідність посилення практичної складової навчання. При цьому 48,5 % опитаних повідомили про наявність власного досвіду участі у реагуванні на НС у сфері громадського здоров'я. Отримані результати свідчать, що потреба у практичній підготовці є актуальною як для співробітників без досвіду реагування, так і для тих, хто вже брав участь у ліквідації наслідків НС. Аналіз відкритих відповідей респондентів показав, що під поняттям «посилення практичної підготовки» більшість опитаних розуміли не збільшення обсягу теоретичних знань, а розширення кількості практичних відпрацювань, симуляційних навчань та міжвідомчих тренувань. Найчастіше згадувалася необхідність відпрацювання алгоритмів реагування на біологічні, хімічні та радіаційні загрози, використання засобів індивідуального захисту, організації роботи мобільних груп та взаємодії з іншими службами під час НС [12-13]. Зазначена тенденція підтверджується й результатами аналізу готовності до роботи в польових умовах. Незважаючи на те, що понад 80 % респондентів оцінювали свою загальну готовність до реагування на НС як достатню, частка осіб, які були повністю готові працювати безпосередньо в польових умовах, була суттєво нижчою. Це дозволяє припустити, що найбільш уразливим компонентом професійної підготовки є саме практична готовність до роботи в умовах реальних НС. Оскільки дослідження мало описовий характер, отримані результати дозволяють виявити основні тенденції та потреби персоналу ГОР, проте потребують подальшого підтвердження в дослідженнях із використанням порівняльного статистичного аналізу. Порівняння показників загальної готовності до реагування на НС та готовності до роботи безпосередньо в польових умовах показало певні відмінності. Якщо рівень загальної готовності у більшості груп перевищував 80%, то готовність до роботи в польових умовах була нижчою і супроводжувалася збільшенням частки респондентів, які оцінювали свою підготовку як недостатню. Отримані результати свідчать про наявність розриву між теоретичною підготовкою та впевненістю у виконанні практичних завдань у реальних умовах НС, що додатково обґрунтовує необхідність розширення практикоорієнтованих форм навчання. Аналіз відповідей респондентів показав, що найбільший інтерес викликають практичні заняття, спрямовані на відпрацювання алгоритмів реагування на біологічні, хімічні та радіаційні загрози, використання засобів індивідуального захисту, організацію роботи мобільних груп, відбір та транспортування зразків, а також міжвідомчу взаємодію під час НС. Окрему увагу респонденти приділяли питанням

психологічної підготовки. Отримані відповіді свідчать про усвідомлення важливості навичок роботи в умовах підвищеного психоемоційного навантаження, дефіциту часу та необхідності прийняття рішень в умовах невизначеності. Це підтверджує доцільність включення до програм підготовки елементів психологічної стійкості, кризової комунікації та командної взаємодії.

Поряд із практичною підготовкою респонденти відзначали необхідність регулярного ознайомлення з оновленими нормативними документами, сучасними технологіями епідеміологічного нагляду, цифровими інструментами моніторингу та новими підходами до реагування на НС. Отримані результати свідчать про потребу в безперервному професійному розвитку як невід'ємному компоненті підтримки компетентності персоналу ГОР. З урахуванням результатів опитування доцільним є впровадження системи регулярних практичних тренувань для персоналу ГОР. Оптимальним підходом може бути проведення функціональних навчань не рідше одного разу на квартал та комплексних міжвідомчих тренувань щонайменше один раз на рік. Пріоритетними сценаріями для відпрацювання мають бути спалахи особливо небезпечних інфекційних хвороб, масові харчові отруєння, аварії з викидом небезпечних хімічних речовин, радіаційні інциденти, а також реагування на НС в умовах воєнного стану. Таким чином, результати анкетування засвідчили, що подальше вдосконалення системи підготовки ГОР має бути спрямоване насамперед на посилення практикоорієнтованого навчання, розвиток психологічної готовності, удосконалення міжвідомчої взаємодії та забезпечення безперервного професійного розвитку персоналу. Підтримка професійної компетентності персоналу ГОР не обмежується первинною підготовкою та потребує функціонування системи безперервного професійного розвитку. Результати аналізу нормативних документів, міжнародних рекомендацій та практики функціонування ГОР свідчать, що ефективність реагування на НС значною мірою залежить від регулярного моніторингу готовності, алгоритмізації дій, ресурсного забезпечення та міжнародної співпраці. Основні механізми підтримки компетентності ГОР наведено в Таблиці 2.

Одним із ключових інструментів забезпечення готовності є регулярний моніторинг діяльності ГОР. Аналіз національних звітів показав, що загальна оцінка якості роботи підрозділів, які отримують державну підтримку (субвенцію), становить у середньому 4,3 бала порівняно з 4,0 бала у підрозділів без такого фінансування. Аналогічна тенденція спостерігається і щодо технічної спроможності: відповідні показники становлять 6,8 та 5,2 бала відповідно. Отримані результати свідчать про позитивний вплив державної підтримки на рівень

технічного оснащення та організаційної готовності ГОР, а також підтверджують важливість стабільного ресурсного забезпечення для підтримки належного рівня готовності до реагування на НС. Отримані відмінності свідчать, що рівень готовності підрозділів залежить не лише від професійної підготовки персоналу, але й від ресурсного забезпечення. Вищі показники технічної спроможності у підрозділів, які отримують державну підтримку, можуть сприяти більш регулярному проведенню практичних навчань, підтриманню оснащення в

належному стані та підвищенню загальної ефективності реагування. Важливим компонентом підтримки компетентності є алгоритмізація дій у разі виникнення біологічних, хімічних, радіаційних та ядерних загроз. Використання стандартизованих алгоритмів дозволяє мінімізувати ризик помилок та забезпечити послідовність дій персоналу незалежно від типу НС [14]. Особливого значення це набуває в умовах воєнного стану, коли рішення необхідно приймати в умовах дефіциту часу та неповної інформації.

Таблиця 2. Основні механізми підтримки компетентності ГОР ЦКПХ

Напрямок	Практичне значення
Регулярний моніторинг готовності	Оцінка кадрової, технічної та організаційної спроможності ГОР
Алгоритмізація дій при ХБРЯ-загроз	Стандартизація реагування та мінімізація ризику помилок
Освітні та сертифікатні програми	Підтримка безперервного професійного розвитку персоналу
Міжнародна співпраця	Доступ до сучасних технологій, навчальних ресурсів та кращих практик
Зовнішня оцінка якості лабораторій	Контроль відповідності міжнародним стандартам
Матеріально-технічне забезпечення	Підтримка практичної готовності до реагування

Примітка: ХБРЯ – хімічні, біологічні, радіаційні та ядерні загрози

Джерело: розроблено авторами

Найбільш ефективними є системи підготовки, засновані на компетентнісному підході та безперервному професійному розвитку. У США підготовка ГОР здійснюється за програмами Центрів з контролю та профілактики захворювань (CDC), які поєднують дистанційне навчання, польові тренування та симуляційні вправи. У країнах Європейського Союзу важливу роль відіграють програми Європейського центру профілактики та контролю захворювань (ECDC), спрямовані на розвиток компетентностей у сфері епідеміологічного нагляду та реагування на транскордонні загрози [15-16]. Додатковим інструментом професійного розвитку є освітня платформа OpenWHO, яка надає відкритий доступ до навчальних курсів із готовності та реагування на НС, біобезпеки, ризик-комунікації та управління спалахами інфекційних хвороб. Спільною рисою більшості міжнародних програм є пріоритет практикоорієнтованого навчання над виключно теоретичною підготовкою. Зокрема, програми CDC передбачають регулярні польові тренування та участь у розслідуванні реальних подій, а навчальні модулі ECDC широко використовують кейс-методи, симуляційні вправи та сценарне моделювання. Це підтверджує актуальність посилення практичної складової підготовки українських ГОР відповідно до міжнародних підходів. Суттєвий внесок у підтримку професійної компетентності персоналу ГОР робить міжнародна співпраця. Вона забезпечує доступ до сучасних навчальних ресурсів, програм зовнішньої оцінки якості лабораторій, міжнародних тренінгів та програм професійного розвитку. Зокрема, участь лабораторій ЦКПХ у міжнародних програмах зовнішньої

оцінки якості (EQA), включаючи програми Quality Control for Molecular Diagnostics [17], сприяє підтримці належного рівня професійної компетентності лабораторного персоналу та забезпеченню відповідності досліджень міжнародним стандартам. Важливим напрямком розвитку системи громадського здоров'я України є також участь у міжнародних програмах підтримки та модернізації, зокрема EU4Health та інших ініціативах Європейського Союзу й Всесвітньої організації охорони здоров'я [18]. Такі програми сприяють розвитку кадрового потенціалу, удосконаленню систем епідеміологічного нагляду, підвищенню готовності до кризових ситуацій та гармонізації національних підходів із міжнародними стандартами. Таким чином, підтримка компетентності ГОР повинна розглядатися як безперервний процес, що поєднує регулярний моніторинг готовності, практичні тренування, алгоритмізацію дій, ресурсне забезпечення та активне залучення до міжнародних програм професійного розвитку. Реалізація зазначених підходів сприятиме підвищенню готовності системи громадського здоров'я України до реагування на сучасні НС та виклики безпеки населення.

Отримані результати підтверджують, що формування та підтримка компетентності груп оперативного реагування ЦКПХ має розглядатися як безперервний процес, який поєднує нормативно визначені вимоги, практичну підготовку, психологічну готовність, ресурсне забезпечення та регулярне оновлення професійних навичок. Проведений аналіз показав, що чинна нормативно-правова база достатньо повно окреслює функції ГОР, однак менш деталізованими залишаються механізми

підтримки практичної готовності, оцінки сформованості компетентностей та психологічного супроводу персоналу. Отримані дані узгоджуються з сучасними міжнародними підходами до підготовки ГОР. М.А. Stoto *et al.* [19] та S. Elnosserry *et al.* [20] наголошували на необхідності комплексної підготовки фахівців груп швидкого реагування. Вона повинна включати не лише компетентності у сфері епідеміологічного нагляду та лабораторної діагностики, а й навички ризик-комунікації, логістичного забезпечення, командної взаємодії, психосоціальної підтримки та роботи в умовах невизначеності. Це відповідає результатам даного дослідження, де поряд із професійними знаннями було визначено значення операційно-технологічного, комунікативного, цифрового та особистісно-мотиваційного компонентів компетентності. У матеріалах World Health Organization [21], присвячених розвитку кадрового потенціалу для реагування на НС у сфері громадського здоров'я, наголошується, що традиційна теоретична підготовка є недостатньою для забезпечення готовності персоналу до реальних кризових подій. Подібний висновок отримано і в проведеному дослідженні: 47,0 % респондентів вказали на потребу посилення практичної складової навчання, а порівняння загальної готовності до реагування з готовністю до роботи в польових умовах показало наявність розриву між декларованою готовністю та впевненістю у виконанні практичних завдань безпосередньо в осередках НС.

Результати дослідження також узгоджуються з підходами ECDC, відповідно до яких підготовка фахівців громадського здоров'я до НС має базуватися на чітко визначених компетентностях, сценарному навчанні, міжсекторальній взаємодії та відпрацюванні дій у випадку транскордонних загроз [22]. У цьому контексті виявлена респондентами потреба у відпрацюванні алгоритмів реагування на біологічні, хімічні та радіаційні загрози, використанні ЗІЗ, організації роботи мобільних груп і взаємодії з іншими службами є цілком закономірною. Особливої уваги заслуговує психологічна складова підготовки. У дослідження М. Puticiu *et al.* [23] та А. Ben Hamida *et al.* [24] зазначено, що персонал, залучений до реагування на НС, працює в умовах високої відповідальності, дефіциту часу, інформаційної невизначеності та психоемоційного навантаження. Це співвідноситься з результатами цього дослідження, у якому респонденти вказували на значення психологічної готовності, кризової комунікації, командної взаємодії та здатності приймати рішення в умовах невизначеності. Отже, психологічна підготовка має бути не додатковим, а обов'язковим компонентом програм професійного розвитку ГОР. Міжнародний досвід також підтверджує доцільність використання змішаних форматів навчання. Платформа OpenWHO розглядається

як інструмент швидкого поширення знань серед медичних працівників і фахівців громадського здоров'я під час кризових ситуацій [19]. Водночас досвід її використання свідчить, що онлайн-курси є ефективними для оновлення знань, але не можуть повністю замінити практичні тренування, польові навчання та симуляційні вправи. Це узгоджується з результатами даного дослідження, де ключовою потребою респондентів було визначено саме посилення практикоорієнтованого компонента підготовки. Важливим є також питання ресурсного забезпечення. Дослідження також узгоджується із сучасними підходами до готовності систем громадського здоров'я, де логістика, доступність обладнання, лабораторна спроможність і наявність засобів індивідуального захисту розглядаються як невід'ємні складові ефективного реагування [18]. Отримані дані щодо вищої оцінки якості роботи та технічної спроможності підрозділів, які отримують державну підтримку, свідчать, що готовність ГОР залежить не лише від рівня професійної підготовки персоналу, а й від стабільного матеріально-технічного забезпечення.

ВИСНОВКИ

Для формування та підтримки компетенцій фахівців ГОР ЦКПХ у НС в сфері громадського здоров'я необхідно наступне:

1. Проведений аналіз нормативно-правового забезпечення, освітніх програм та організаційних підходів до діяльності груп оперативного реагування ЦКПХ дозволив визначити ключові компоненти професійної компетентності персоналу, які включають когнітивний, операційно-технологічний, комунікативний, цифровий та особистісно-мотиваційний складники. Встановлено, що чинна система підготовки достатньо повно регламентує професійні функції ГОР, проте потребує подальшого розвитку механізмів підтримки практичної готовності, психологічної підготовки та регулярного моніторингу сформованості компетентностей.

2. За результатами анкетування 381 фахівця Центру громадського здоров'я МОЗ України та регіональних ЦКПХ встановлено, що 47,0 % респондентів вважають необхідним посилення практичної складової навчання, тоді як 48,5% вже мали досвід реагування на НС у сфері громадського здоров'я. Отримані результати свідчать про актуальність розвитку практикоорієнтованих форм підготовки незалежно від попереднього професійного досвіду персоналу.

3. Визначено, що найбільш перспективними напрямами вдосконалення підготовки ГОР є регулярні функціональні тренування, міжвідомчі навчання, відпрацювання алгоритмів реагування на біологічні, хімічні, радіаційні та ядерні загрози, розвиток кризової комунікації, психологічної стійкості та навичок роботи в польових умовах.

4. Підтримка компетентності персоналу ГОР повинна здійснюватися шляхом поєднання безперервного професійного розвитку, регулярного моніторингу готовності, алгоритмізації дій при ХБРЯ-загрозах, належного ресурсного забезпечення та активного залучення до міжнародних освітніх і професійних програм. Встановлено доцільність використання сертифікатних програм, зокрема програми «Готовність, реагування та управління НС», як інструменту формування та підтримки професійних компетентностей фахівців громадського здоров'я.

Обмеженням дослідження є його описовий характер, що не дозволяє повною мірою оцінити статистичні зв'язки між окремими показниками, зокрема між наявністю досвіду реагування та оцінкою потреби у практичній підготовці. Це визначає перспективу подальших досліджень, які мають включати порівняльний і кореляційний аналіз, а також оцінку ефективності різних форматів навчання для персоналу ГОР.

Перспективи подальших досліджень є розробка та валідація системи оцінки рівня сформованості професійних компетентностей персоналу груп оперативного реагування ЦКПХ, а також

вивчення взаємозв'язку між професійним досвідом, рівнем підготовки та ефективністю реагування на НС. Доцільним є проведення порівняльних досліджень між різними категоріями фахівців ГОР, аналіз впливу практичних тренувань і симуляційних навчань на рівень готовності персоналу, а також оцінка ефективності сучасних цифрових освітніх технологій та міжнародних програм професійного розвитку. Особливої уваги потребує вивчення психофізіологічних та психологічних чинників професійної надійності персоналу ГОР в умовах тривалого впливу стресових факторів та воєнного стану.

ПОДЯКИ

Автори висловлюють щирі подяки співробітникам Центру громадського здоров'я МОЗ України та регіональних центрів контролю та профілактики хвороб, які взяли участь у проведенні дослідження та анкетуванні.

ФІНАНСУВАННЯ

Немає.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

ДЖЕРЕЛА

- [1] World Health Organization. Building a skilled workforce to prepare for and respond to emergencies [Internet]. [cited 2026 January 7]. Available from: <https://surl.li/kdonbc>
- [2] World Health Organization. Rapid Response Teams Training Programme [Internet]. 2023 [cited 2026 January 7]. Available from: <https://extranet.who.int/hslp/package/rapid-response-teams-training-programme>
- [3] Gillon NR, Gomez P, Ezzine H, Lasater ME, Omondi A, Kemp C, et al. Competency framework development and recommendations for public health emergency preparedness and rapid response teams. J Glob Health Econ Policy. 2025;5:e2025044. DOI: 10.7189/001c.150394
- [4] Khan Y, O'Sullivan T, Brown A, Tracey S, Gibson J, Génereux M, et al. Public health emergency preparedness: A framework to promote resilience. BMC Public Health. 2018;18:1344. DOI: 10.1186/s12889-018-6250-7
- [5] Utunen H, Piroux C, Balaciano G, Brennan E, Attias M, Mattar L. Provision of massive open online courses in just-in-time modalities: Experience report of the OpenWHO.org platform's 7 years of learning response to health emergencies. Learn Health Syst. 2025;10(1):e70058. DOI: 10.1002/lrh2.70058
- [6] Koziar MM. Formation of psychological readiness of rescuers for activity in special conditions. Mod Inf Technol Innov Methodol Educ Prof Train Methodol Theory Exp Probl. 2025;78:249–56. DOI: 10.31652/2412-1142-2025-78-249-256
- [7] Law of Ukraine No. 2573-IX. On the Public Health System [Internet]. 2022 September 6 [cited 2026 January 7]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-20#Text>
- [8] Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 321/25. On State Registration of a Regulatory Legal Act [Internet]. 2025 February 13 [cited 2026 January 7]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/go/z0321-25>
- [9] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2213. On Approval of the Regulation on the Functional Subsystem for Ensuring Sanitary and Epidemiological Well-Being of the Population of the Unified State Civil Protection System and Amendments to Certain Regulatory Legal Acts of the Ministry of Health of Ukraine [Internet]. 2022 December 6 [cited 2026 January 7]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1601-22>
- [10] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. JAMA. 2025;333(1):71–4. DOI: 10.1001/jama.2024.21972
- [11] Kuzin IV, Hryniovskiy AM, Kalashchenko SI. International experience in forming rapid response teams in public health framework. Ukr J Mil Med. 2024;5(4):36–47. DOI: 10.46847/ujmm.2024.4(5)-036
- [12] Greiner AL, Stehling-Ariza T, Bugli D, Hoffman A, Giese C, Moorhouse L, et al. Challenges in public health rapid response team management. Health Secur. 2020;18(1):8–13. DOI: 10.1089/hs.2019.0060

- [13] Lammie SL, Habib M, Bugli D, Worrell MC, Talley L, Neatherlin JC, et al. Characteristics of global rapid response team deployers and deployment, United States, 2019-2022. *Public Health Rep.* 2025;140(2-3):172-7. DOI: [10.1177/00333549241269529](https://doi.org/10.1177/00333549241269529)
- [14] World Health Organization. [Strengthening capacities through Rapid Response Teams and Emergency Medical Teams](#). Lyon: World Health Organization; 2023. 52 P.
- [15] European Centre for Disease Prevention and Control. [Core competencies for public health emergency preparedness and response](#). Stockholm: ECDC; 2020. 17P-
- [16] European Centre for Disease Prevention and Control. [Public health emergency preparedness: Core competencies for EU member states](#). Stockholm: ECDC; 2017. 29 P.
- [17] Quality Control for Molecular Diagnostics [Internet]. [cited 2026 January 7]. Available from: <https://www.qcmd.org/>
- [18] Ukraine joined the European Union's EU4Health programme in the field of healthcare [Internet]. 2022 July 15 [cited 2026 January 7]. Available from: <https://surl.li/infgwk>
- [19] Stoto MA, Savoia E, Nelson C, Piltch-Loeb R, Guicciardi S, Takacs J, et al. Development of a public health emergency preparedness competency model for European Union countries. *Euro Surveill.* 2018;23(48):1700631. DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2018.23.48.1700631](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.48.1700631)
- [20] Elnosserry S, Buliva E, Elkholy AA, Mahboob A, Koya SF, Abubakar A. Rapid response teams in the eastern Mediterranean region: Results from the baseline survey of country-level capacities, operations and outbreak response capabilities. *Glob Public Health.* 2024;19(1):2341404. DOI: [10.1080/17441692.2024.2341404](https://doi.org/10.1080/17441692.2024.2341404)
- [21] World Health Organization. [National workforce capacity for essential public health functions: Guidance and assessment framework](#). Geneva: WHO; 2024. 30 P.
- [22] Condell O, Ammon A, Santos-Hövenner C, Schilling J, Telle-Lamberton M, Kluge H, et al. The EU Health Task Force: Strengthening preparedness and response capacities across Europe. *Euro Surveill.* 2025;30(43):2500218. DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2025.30.43.2500218](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2025.30.43.2500218)
- [23] Puticiu M, Grecu M-B, Rotaru LT, Butoi MA, Vancu G, Corlade-Andrei M, et al. Exploring burnout, work addiction, and stress-related growth among prehospital emergency personnel. *Behav Sci.* 2024;14(9):851. DOI: [10.3390/bs14090851](https://doi.org/10.3390/bs14090851)
- [24] Ben Hamida A, Ammon A, Santos-Hövenner C, Bugli D, Hoffman A, Giese C, et al. Trends and characteristics of CDC global rapid response team deployments: A 6-month report, October 2018-March 2019. *Public Health Rep.* 2020;135(3):310-2. DOI: [10.1177/0033354920914662](https://doi.org/10.1177/0033354920914662)

Anatoliy Hrynzovskyi

Doctor of Medical Sciences, Professor, Honoured Worker of Science and Technology of Ukraine
Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-8391-5294>

Svitlana Kalashchenko

PhD, Associate Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-9942-7607>

Ihor Kuzin

Postgraduate Student
Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
Ministry of Health of Ukraine
01601, 7 Mykhailo Hrushevskiy Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-6418-6567>

Dmytro Bondarenko

Postgraduate Student, General Director
Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
Odesa Regional Centre for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine
65074, 5-A Ivan and Yurii Lypa Str., Odesa, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0009-9087-4281>

Taras Ostapchuk

Postgraduate Student
Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0005-1563-6217>

System for forming and maintaining the competence of rapid response teams of the Centres for Disease Control and Prevention of the Ministry of Health of Ukraine

Abstract

Relevance. Under modern biological, chemical, radiological, and other threats to public health, improvement of the system for developing and maintaining the competence of rapid response teams of the Centres for Disease Control and Prevention becomes particularly important.

Aim. To identify the main problems in developing and maintaining professional competence and to substantiate directions for its improvement based on an analysis of regulatory support and the results of a survey of specialists from rapid response teams of the Centres for Disease Control and Prevention.

Materials and methods. Biblisemantic, information-analytical, and sociological methods, together with descriptive statistics, were used in the work. The sociological stage of the study involved an anonymous questionnaire survey of specialists from rapid response teams (RRTs) of the Centres for Disease Control and Prevention (CDCPs) to assess the current training system, experience of participation in emergency response, and directions for its improvement. Regulatory documents, educational and certificate programmes, electronic resources, and the results of sociological studies on the training and activity of RRTs of CDCPs were analysed.

Results. It was established that the competence system of RRTs of CDCPs should include cognitive, operational-technological, communicative, digital, and personal-motivational components. The key competences include emergency response, epidemiological investigation, risk assessment, laboratory diagnostics, interagency interaction, and public information. Competence is maintained through continuous learning, training, updating of the regulatory framework, resource provision, readiness monitoring, and international cooperation. According to the results of the questionnaire survey, 47.0% of respondents indicated the need to strengthen practical training, and 48.5% had experience of responding to public health emergencies. The need to develop psychological training, improve the integrated competence-based approach, and train personnel to work with modern material and technical support was also determined.

Conclusions. The results obtained indicate the need to strengthen the practical and psychological components of training for RRT personnel of CDCPs, develop practice-oriented forms of learning, and regularly practise emergency response algorithms. Professional competence should be maintained by combining continuous professional development, readiness monitoring, interagency drills, and international cooperation. The certificate programme "Emergency Preparedness, Response and Management" can be considered an effective instrument of professional development, as it combines a competence-based approach, practical training, training in response to chemical, biological, radiological, and nuclear threats, and the development of interagency interaction skills.

Keywords: emergencies; professional standards; conditions of uncertainty; epidemiological surveillance; martial law.

**Ігор Черниченко**

Доктор медичних наук, професор
ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України»
02094, вул. Гетьмана Павла Полуботка, 50, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-4784-4628>

Ольга Литвиченко

Доктор біологічних наук
ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України»
02094, вул. Гетьмана Павла Полуботка, 50, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-2039-3318>

Діана Главачек*

Магістр, науковий співробітник
ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України»
02094, вул. Гетьмана Павла Полуботка, 50, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-0512-6927>

Сергій Гаркавий

Доктор медичних наук, професор
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
01601, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-7344-1980>

Віталій Бабій

Доктор медичних наук, професор
ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України»
02094, вул. Гетьмана Павла Полуботка, 50, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-2519-1440>

Олена Кондратенко

Кандидат біологічних наук
ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України»
02094, вул. Гетьмана Павла Полуботка, 50, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-9504-7228>

Обґрунтування медико-санітарних нормативів допустимого вмісту канцерогенних речовин в атмосферному повітрі населених місць з урахуванням досвіду країн ЄС

Анотація

Актуальність. Інтеграція України до Європейського Союзу вимагає гармонізації національного законодавства з європейськими стандартами. Одним із пріоритетних напрямів є вдосконалення системи медико-санітарних нормативів шкідливих речовин в атмосферному повітрі. На відміну від країн ЄС та США, де нормування канцерогенів базується на ризик-орієнтованому підході з допущенням прийнятного рівня ризику та можливістю регулярного перегляду лімітів, в Україні гранично допустимі концентрації (ГДК) канцерогенів традиційно встановлюються на основі токсикологічних експериментів без обов'язкового подальшого перегляду величин.

Мета. Провести аналіз відповідності чинних медико-санітарних (гігієнічних) нормативів канцерогенних речовин в атмосферному повітрі населених місць України міжнародним стандартам.

Приклад цитування:

Chernychenko I, Lytvychenko O, Hlavachek D, Harkavyi S, Babii V, Kondratenko O. Substantiation of medical and sanitary standards for permissible levels of carcinogenic substances in ambient air in populated areas, taking into account the experience of EU countries. Med Sci Ukr. 2026;22(2):114–123. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.12>

*Автор-кореспондент (glavachek@gmail.com)



Матеріали та методи. Було досліджено українську нормативну базу канцерогенних речовин в атмосферному повітрі, законодавство і директиви ЄС, стандарти США та рекомендації Міжнародної агенції з вивчення раку.

Результати. Проведено порівняльну оцінку чинних українських нормативів канцерогенних речовин щодо їх відповідності міжнародним рівням прийнятого канцерогенного ризику (1×10^{-4}) та референтних концентрацій. Проаналізовано показники гігієнічних нормативів для 45 канцерогенних речовин із визначеним канцерогенним потенціалом. Установлено, що діючі нормативи для 34 речовин не відповідають міжнародним стандартам. Запропоновано удосконалену систему нормативів із впровадженням середньорічних концентрацій для оцінки хронічного впливу та середньодобових – для гострого.

Висновки. Доведена необхідність гармонізації української системи медико-санітарного нормування канцерогенів із міжнародними стандартами. Науково обґрунтовано впровадження ризик-орієнтованого підходу на основі прийнятого рівня ризику (1×10^{-4}), диференціації нормативів за періодами осереднення (середньорічні та середньодобові) та регулярного перегляду нормативної бази відповідно до сучасних токсикологічних й епідеміологічних даних.

Ключові слова: прийнятний ризик; система показників допустимого рівня; середньодобові та середньорічні концентрації; попередження шкідливого впливу на здоров'я людини та стан довкілля.

ВСТУП

Продовжуючи свою державницьку розбудову, Україна обрала шлях європейської інтеграції і тим самим взяла на себе зобов'язання наблизити своє законодавство до прав, стандартів та практик Європейського Союзу. Незважаючи на затратні зусилля в боротьбі з російською агресією, продовжується розвиток профілактичного напрямку медичної науки, де одне з провідних місць посідають питання з удосконалення української системи медико-санітарних нормативів допустимого вмісту шкідливих чинників атмосферного повітря та їх впливу на стан навколишнього природного середовища (довкілля) відповідно до вимог світових практик [1-3]. Важливу роль щодо інтеграції Українського санітарного законодавства до європейського, відіграв Law of Ukraine No. 2573-IX [4]. Успішному розвитку цих питань сприяло впровадження в санітарно-гігієнічну практику ризикового підходу [5-6]. Зокрема, І.О. Chernyuchenko *et al.* [7-8] у попередніх дослідженнях проаналізували відповідність гігієнічних нормативів канцерогенних речовин міжнародним стандартам та визначили відмінності критеріальних принципів гігієнічного нормування на теренах України і країн ЄС та США.

В США та країнах ЄС, зокрема Франції, Великобританії, Німеччині тощо тактика попередження впливу канцерогенів на організм людини та довкілля є багатоходовою: при виявленні шкідливої речовини у технологічних газах і появи можливості забруднення довкілля першочерговим питанням є вилучення такої речовини з виробничого процесу або її заміна на менш небезпечну. І лише за неможливості таких дій вирішується питання гігієнічного нормування шкідливої речовини з подальшим переглядом і уточненням її гранично допустимого значення (ліміту) відповідно до появи нових даних. В Україні при ідентифікації сполук у повітряному середовищі відразу вирішується питання щодо їх нормативного урегулювання і до того ж без обов'язковості перегляду затверджених величин. При

цьому відрізняються також критеріальні показники визначення гранично допустимих концентрацій хімічних речовин (ГДК). В країнах ЄС та США для канцерогенів та окремо мутагенів встановлюються ліміти [9-11], які ґрунтуються на допущенні певного ризику впливу шкідливої речовини (сполуки) на людину. При цьому специфічні ліміти визначаються як порогові концентрації. У світовій практиці рекомендований ліміт експозиції канцерогенів в атмосферному повітрі населених місць ґрунтувався на ризику допустимого розвитку раку один випадок в популяції 10 000 людей протягом життя (1×10^{-4}).

Поряд з оцінкою ризику канцерогенної небезпеки в країнах ЄС використовують також референтну концентрацію, яка подібна до української середньодобової концентрації, але урахує небезпечні неспецифічні впливи на людський організм. У той же час в Україні обґрунтування ГДК канцерогенних сполук базується переважно на даних підгострих і гострих лабораторних дослідів з визначенням дозо-ефектної шкали пошкоджуючих токсичних ефектів та, за можливості, залучення літературних даних щодо інших реакцій організму, зокрема мутагенних. При цьому вважається, що за впливу канцерогенів на рівні ГДК протягом життя не має бути будь-яких негативних проявів дії як на організм людини, так і здоров'я наступних поколінь. А встановлена ГДК у наступні роки практично не переглядається. Враховуючи наявні розбіжності в методології визначення допустимих концентрацій канцерогенних речовин, мета роботи полягала в оцінці того, наскільки українські гігієнічні норми щодо канцерогенних речовин в атмосферному повітрі узгоджуються з міжнародними аналогами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі проведено системний аналіз нормативної бази канцерогенних речовин в атмосферному повітрі населених місць України та її відповідності до вимог країн ЄС та США. Використано аналітичний

та бібліометричний методи, за якими здійснено аналіз сучасних методичних підходів з визначення критеріїв оцінки небезпеки канцерогенних речовин та тематичних матеріалів з міжнародного досвіду осереднення концентрацій канцерогенних речовин для умов попередження гострого та хронічного впливу на організм людини. Для вирішення зазначених питань проаналізовано бази даних US EPA IRIS [12], World Health Organization (WHO) [13-14] та класифікаційну базу Міжнародного Агентства з вивчення раку (IARC) [15] щодо рівнів впливу та ступеня їхньої небезпеки для людини. При цьому для розгляду бралися хімічні речовини, класифіковані експертами IARC як канцерогенні безпосередньо для людини (група 1), ймовірно (група 2A) та можливо (група 2B) канцерогенні для людини.

Вибір канцерогенних речовин для аналізу здійснювали на основі гігієнічних регламентів [6]. З усього переліку вибрано речовини, які мають канцерогенні властивості, загальне число яких склало 45. Для оцінки специфічної небезпеки канцерогенних речовин в атмосферному повітрі населених місць визначали показники ризику за Методичними рекомендаціями «Оцінка канцерогенного та неканцерогенного ризику для здоров'я населення від хімічного забруднення атмосферного повітря», затверджені Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1811 [5]. Розрахунки здійснювались в діапазоні ризику від 1×10^{-2} до 1×10^{-6} . Експозиційна доза визначалась за формулою:

$$LADD_{a.a.} = C \times CR \times EF \times ED / BW \times AT \times 365, \quad (1)$$

де $LADD_{a.a.}$ – надходження (або середня добова доза протягом життя), мг / (кг × д); C – концентрація сполуки у забрудненому повітряному середовищі, мг / м³; CR – швидкість надходження повітря до організму, м³/д (20 м³/д); EF – частота впливу, днів на рік; ED – тривалість впливу, років (для канцерогенів 70 років); BW – маса тіла людини, кг (70 кг); AT – період усереднення експозиції, років (для канцерогенів – 70 років); 365 – кількість днів на рік.

Після відповідних скорочень формула має вигляд:

$$LADD_{a.a.} = 0.286 \times C. \quad (2)$$

Індивідуальний канцерогенний ризик впливу сполуки з атмосферним повітрям населених місць ($ICR_{a.a.}$) розраховували з огляду на середньодобову дозу канцерогена протягом життя $LADD_{a.a.}$ та величину фактора канцерогенного потенціалу SF_i [10]:

$$ICR_{a.a.} = LADD_{a.a.} \times SF_i = 0.286 \times C \times SF_i. \quad (3)$$

Отримані дані щодо гранично допустимих концентрацій канцерогенних речовин для умов ризику в діапазоні від 1×10^{-2} до 1×10^{-6} було порівняно з аналогічними показниками країн ЄС та США, на основі чого було визначено прийнятний ризик для

умов України на період дослідження (початок 2026 року) на рівні 1×10^{-4} , а розраховані на цьому рівні гранично допустимі концентрації запропоновано для затвердження і подальшого використання в Україні [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Поєднання українських підходів до регламентування канцерогенних речовин в атмосферному повітрі населених місць зі світовим досвідом стандартизації допустимих рівнів забруднення навколишнього середовища дозволило визначитися з основними складовими систем гігієнічних нормативів, що відповідають основному принципу Law of Ukraine No. 2573-IX [4]. Основні положення Закону спрямовані на регулювання суспільних відносин у сфері громадського здоров'я та санітарно-епідемічного благополуччя населення. Наріжним каменем останніх є державні медико-санітарні нормативи, дотримання яких має забезпечити охорону здоров'я населення на основі відповідних досліджень та аналізу ризику згідно з вимогами безпеки для життя і здоров'я людини. Для впровадження такого підходу в практику розглянуто основні складові системи гігієнічного нормування: рівень прийнятного для суспільства ризику, рівень гранично допустимих концентрацій, які відповідають прийнятному ризику, і рівень осереднення концентрацій.

Прийнятний ризик – це допустимий рівень ризику, виправданий з точки зору медичних, екологічних, соціальних та економічних втрат, з якими суспільство загалом готове миритися заради отримання певних позитивних результатів своєї діяльності. При вирішенні питань профілактичної медицини щодо попередження шкідливого впливу канцерогенних речовин у міжнародній практиці до останнього часу в якості прийнятного ризику Агентством з охорони навколишнього середовища США (US EPA) рекомендовано допустимий ризик розвитку раку в межах від 1×10^{-4} до 1×10^{-6} [12-13]. Залежно від своїх економічних, технологічних та соціальних можливостей кожна країна законодавчо визнає прийнятний для неї ризик. В Україні це питання в сфері профілактичної медицини до цього часу офіційно не вирішене. Виходячи з цього, автори роботи орієнтувались на міжнародний досвід і визначались на дотриманні максимально допустимого показника ризику – 1×10^{-4} , було дано порівняльну оцінку чинних в Україні медико-санітарних (гігієнічних) нормативів канцерогенних речовин відповідності міжнародним стандартам за рівнем прийнятного канцерогенного ризику (1×10^{-4}) та референтних концентрацій, що діють на теренах країн ЄС та США. Визначено показники медико-санітарних нормативів (ГДК й референтних концентрацій (PFC) для 45 канцерогенних речовин, які мають дані щодо канцерогенного потенціалу (Таблиця 1).

Таблиця 1. Оцінка небезпеки концентрацій канцерогенних речовин у атмосферному повітрі населених місць на рівні ГДК за критерієм ризику та референтних концентрацій

Сполука	ГДК		RfC	
	мг/м ³	Risk	мг/м ³	Ризик
1	2	3	4	5
Бенз/а/пірен	0.000001	1.1×10^{-6}	0.000001	1.1×10^{-6}
Бензол	0.1	7.7×10^{-4}	0.03	2.3×10^{-4}
Берилій	–		0.00002	4.8×10^{-5}
1,3-Бутадиєн	1.0	3.0×10^{-2}	0.002	6.0×10^{-5}
1,2-Дихлорпропан	0.18	1.9×10^{-3}	0.004	4.1×10^{-5}
Етилену оксид	0.03	3.0×10^{-3}	0.005	5.0×10^{-4}
Кадмій	0.0003	5.4×10^{-4}	0.00002	3.6×10^{-5}
Миш'як	0.003	1.3×10^{-2}	0.00003	1.3×10^{-4}
Нікель	0.001	2.4×10^{-4}	0.00005	1.2×10^{-5}
Сажа	0.05	2.2×10^{-4}	0.05	2.2×10^{-4}
Трихлоретилен	1.0	1.8×10^{-3}	0.04	7.2×10^{-5}
Формальдегід	0.003	3.9×10^{-5}	0.003	3.9×10^{-5}
Хром VI	0.0015	1.8×10^{-2}	0.0001	1.2×10^{-3}
Анілін	0.03	4.9×10^{-5}	0.001	1.6×10^{-6}
Дибенз/а,h/антрацен	5.0×10^{-6}	4.4×10^{-6}		
Дихлорметан	8.8	4.0×10^{-3}	0.4	1.8×10^{-4}
Епіхлоргідрин	0.2	2.4×10^{-4}	0.001	1.2×10^{-6}
2-Меркаптобензотіазол	0.12	9.9×10^{-4}	0.35	2.9×10^{-3}
N-Нітрозодіетиламін	15×10^{-6}	6.4×10^{-4}		
N-Нітрозодиметиламін	50×10^{-6}	7.0×10^{-4}		
Стирол	0.002	1.1×10^{-6}	1.0	5.7×10^{-4}
Тетрахлоретилен)	0.06	3.4×10^{-5}	0.035	2.0×10^{-5}
1,2,3-Трихлорпропан	0.05	1.1×10^{-1}	0.021	4.2×10^{-2}
Азиридін (Етиленімін)	0.001	1.9×10^{-2}	0.006	1.1×10^{-1}
Акрилонітрил	0.03	2.1×10^{-3}	0.002	1.4×10^{-4}
Ацетальдегід	0.01	2.2×10^{-5}	0.009	2.0×10^{-5}
Бензин	1.5	1.5×10^{-2}	0.071	7.1×10^{-4}
Гексахлоретан	0.05	2.0×10^{-4}	0.08	3.2×10^{-4}
1,2-Дихлоретан	1.0	2.6×10^{-2}	0.4	1.0×10^{-2}
1,3-Дихлорпропен	0.01	1.1×10^{-5}	0.02	2.2×10^{-5}
Етилбензол	0.02	2.2×10^{-5}	1.0	1.1×10^{-3}
Кобальт і його сполуки	0.001	2.8×10^{-3}	0.00002	5.6×10^{-5}
Нафталін	0.003	1.0×10^{-4}	0.003	1.0×10^{-4}
Нітробензол	0.008	3.2×10^{-4}	0.03	3.6×10^{-4}
2- нітрохлорбензол (о)	0.004	2.9×10^{-5}	0.001	7.2×10^{-6}
3- нітрохлорбензол (м)	0.004	2.1×10^{-5}	0.001	5.1×10^{-6}
4- нітрохлорбензол(п)	0.004	2.1×10^{-5}	0.001	5.1×10^{-6}
Пропіленоксид	0.08	3.0×10^{-4}	0.03	1.1×10^{-4}
Свинець	0.0003	3.6×10^{-6}	0.0005	6.0×10^{-6}
Сурми триоксид	0.02	2.3×10^{-6}	0.0002	2.3×10^{-8}
Тетрагідрофуран	0.2	3.9×10^{-4}	0.3	5.8×10^{-4}
1,1,2,2-Тетрахлоретан	0.06	3.4×10^{-3}	0.2	1.1×10^{-2}
Тетрахлорметан	0.7	1.1×10^{-2}	0.04	6.1×10^{-4}
p-Хлоранілін	0.01	1.8×10^{-4}	0.014	2.6×10^{-4}
Хлоропрен	0.002	6.3×10^{-4}	0.02	6.3×10^{-3}

Джерело: складено авторами на основі [5-6]

Наведені в Таблиці 1 дані однозначно свідчать, що нині діючі гігієнічні нормативи 45 канцерогенних речовин в атмосферному повітрі населених місць у переважній більшості не забезпечують захист населення й обумовлюють ймовірність розвитку онкологічної патології на

рівнях від майже 8 випадків на 10 тисяч людей ($7,7 \times 10^{-4}$) до двох випадків на 100 людей ($1,8 \times 10^{-2}$) або навіть один випадок на 10 людей ($1,1 \times 10^{-1}$), які розраховувались за показниками ГДК бензолу, хрому VI та 1,2,3-Трихлорпропану, відповідно. Виходячи із зазначеного, постає питання щодо

визначення допустимих концентрацій хімічних канцерогенів на рівні ризику, який відповідав би міжнародним вимогам, тобто на рівні 1×10^{-4} . Для вирішення цього питання авторами було побудовано дозо-ризикові шкали в діапазоні від 1×10^{-3} до 1×10^{-6} , з яких для визначення допустимих медико-санітарних нормативів було взято такі концентрації, ризик яких відповідають рівню

1×10^{-4} (Таблиця 2), тобто такому ризику, який був апробований у країнах ЄС, хоча на сьогодні там розглядається питання підвищення рівня небезпеки до величини 1×10^{-5} , виходячи з того, що останнім часом в багатьох країнах підвищилась ефективність природоохоронних заходів, та зменшився рівень хімічного забруднення атмосферного повітря.

Таблиця 2. Рекомендовані середньорічні ГДК канцерогенних речовин в атмосферному повітрі населених місць

Речовина	Концентрації		Критеріальні визначення
	Нині діюча (середньодобова), мг/м ³	Рекомендована (середньорічна), мг/м ³	
1	2	3	4
Бенз/а/пірен	0.000001	0.000001	канц. ризик
Бензол	0.1	0.01	канц. ризик
Берилій	–	0.00002	реф. к. / резорбтив
1,3-Бутадієн	1.0	0.002	реф. к. / резорбтив
1,2-Дихлорпропан	0.18	0.004	реф. к. / резорбтив
Етилену оксид	0.03	0.001	канц. ризик
Кадмій	0.0003	0.00002	реф. к. / резорбтив
Миш'як	0.003	0.00002	канц. ризик
Нікель	0.001	0.00005	реф. к. / резорбтив
Сажа	0.05	0.023	канц. ризик
Трихлоретилен	1.0	0.04	реф. к. / резорбтив
Формальдегід	0.003	0.003	реф. к. / резорбтив
Хром VI	0.0015	0.00001	канц. ризик
Анілін	0.03	0.001	реф. к. / резорбтив
Дибенз/а,h/антрацен	5.0×10^{-6}	0.000005	канц. ризик
Дихлорметан	8.8	0.22	канц. ризик
Епіхлоргідрин	0.2	0.001	реф. к. / резорбтив
2-Меркаптобензо-тіазол	0.12	0.012	канц. ризик
N-Нітрозодіетиламін	15×10^{-6}	0.000015	канц. ризик
N-Нітрозодиметиламін	50×10^{-6}	0.00005	канц. ризик
Стирол	0.002	0.002	реф. к. / резорбтив
Тетрахлоретилен	0.06	0.035	реф. к. / резорбтив
1,2,3-Трихлорпропан	0.05	0.00005	канц. ризик
Азиридін (Етиленімін)	0.001	0.000005	канц. ризик
Акрилонітрил	0.03	0.0015	канц. ризик
Ацетальдегід	0.01	0.01	реф. к. / резорбтив
Бензин	1.5	0.01	канц. ризик
Гексахлоретан	0.05	0.025	канц. ризик
1,2-Дихлоретан	1.0	0.004	канц. ризик
1,3-Дихлорпропен	0.01	0.01	реф. к. / резорбтив
Етилбензол	0.02	0.02	реф. к. / резорбтив
Кобальт і його сполуки	0.001	0.00002	реф. к. / резорбтив
Нафталін	0.003	0.003	реф. к. / резорбтив
Нітробензол	0.008	0.002	канц. ризик
2-нітрохлорбензол	0.004	0.001	реф. к. / резорбтив
3-нітрохлорбензол	0.004	0.001	реф. к. / резорбтив
4-нітрохлорбензол	0.004	0.001	реф. к. / резорбтив
Пропіленоксид	0.08	0.03	реф. к. / резорбтив
Свинець	0.0003	0.0003	реф. к. / резорбтив
Сурми триоксид	0.02	0.0002	реф. к. / резорбтив
Тетрагідрофуран	0.2	0.05	канц. ризик
1,1,2,2-Тетрахлоретан	0.06	0.002	канц. ризик
Тетрахлорметан	0.7	0.007	канц. ризик

Таблиця 2. Продовження

Речовина	Концентрації		Критеріальні визначення
	Нині діюча (середньодобова), мг/м ³	Рекомендована (середньорічна), мг/м ³	
п-Хлоранілін	0.01	0.005	канц. ризик
Хлоропрен	0.002	0.0003	канц. ризик

Джерело: складено авторами на основі [5]

Наведені в Таблиці 2 дані свідчать, що в країнах ЄС та США виходять з того, що останнім часом в багатьох країнах підвищилась ефективність природоохоронних заходів, що призвело до зменшення рівня хімічного забруднення атмосферного повітря. Підсумовуючи цей аспект, можна зазначити, що із 45 хімічних канцерогенів, що входять до української бази медико-санітарних нормативів допустимого вмісту в атмосферному повітрі населених місць, ГДК 11 сполук не потребують перегляду і знаходяться на рівнях прийнятної ризику та референтних концентрацій. У той же час для 34 сполук стоїть питання щодо необхідності зменшення величини допустимих концентрацій, оскільки їх діючі нормативи не відповідають міжнародним стандартам.

Для вирішення проблеми гігієнічного нормування канцерогенних речовин відповідно до вимог країн ЄС, як це законодавчо передбачено нормами Regulation (EC) No. 1272/2008 [9], постає ще одне питання, яке стосується рівня осереднення ГДК. Станом на початок 2026 року в Україні діють ГДК середньодобові, за якими оцінюються як короткотермінові, так і довготермінові (хронічні) періоди впливу хімічних канцерогенів, хоча розрахунок ГДК здійснюється за показником позитивної експозиційної дози. І до того ж, в той же час у світовій практиці вже зараз для профілактики хронічного впливу канцерогенів використовуються середньорічні концентрації, а середньодобові рівні рекомендуються для попередження гострого впливу. Ця обставина вимагає обґрунтування двох гранично допустимих концентрацій для кожної канцерогенної речовини – середньорічної та середньодобової. Саме виходячи із цих позицій, авторами запропоновано удосконалену сучасну систему нормативів канцерогенних речовин в атмосферному повітрі населених місць, з урахуванням середньорічних концентрацій для оцінки хронічного та середньодобових – для гострого впливів викладено в Таблиці 2. Таким чином, запропоновані авторами підходи до гігієнічного нормування потребують внесення змін до українського законодавства у сфері медико-санітарного нормування.

Узагальнюючи отримані результати, слід наголосити, що вони стосувались двох аспектів системи гігієнічного нормування: визначення безпечних концентрацій хімічних канцерогенів в атмосферному повітрі та загальних характеристичних показників їх використання в практичній діяльності. Це

стосується вибору для умов України на період 2026 року, зважаючи на її соціальні, економічні, технологічні та екологічні особливості, допустимого (прийнятної) ризику втрат суспільства за рахунок екологічного чинника, визначення рівня осереднення концентрацій або тривалості відбору проб в процесі контролю за станом навколишнього середовища. Усі зазначені аспекти станом на початок 2026 року були принципово новими для українських фахівців профілактичної медицини, а запропоновані гігієнічні нормативи спрямовані на оцінку небезпеки впливу хімічних чинників на здоров'я населення. У практиці гігієнічної науки методологія гігієнічного нормування шкідливих чинників навколишнього середовища, яка була започаткована у 1960-ті роки, залишилася практично без змін. Встановлені концентрації на рівні гігієнічних нормативів ідеологічно сприймаються як недіючі, тобто які є безпечними для людини, яка проживає під впливом шкідливих хімічних речовин на рівні затверджених стандартів. В той же час аналогічні процеси, запропоновані фахівцями країн ЄС та США, вважають, що недіючих концентрацій шкідливих речовин немає, і в залежності від їх рівня існує ризик впливу на розвиток хворобливого стану, що для канцерогенних речовин складає певну частоту раку залежно від чисельності популяції людей. В світовій практиці на початок 2026 року за визначенням експертів IARC [15] та фахівців ВООЗ [13-14] прийнятним ризиком для атмосферного повітря населених місць вважається ризик на рівні 1×10^{-4} , тобто коли за дії певної хімічної сполуки можливий розвиток одного випадку раку на 10 тис. людей протягом життя. Таким чином, якщо за дії нормативів хімічних речовин, встановлених на початок 2026 року українськими фахівцями оцінюється стан забруднення атмосферного повітря і опосередковано передбачається його безпечність для населення, то за методологією ризикового підходу гігієнічні нормативи безпосередньо оцінюють небезпеку для здоров'я людей.

Таким чином, отримані в даній роботі результати узгоджуються з висновками міжнародних організацій та переукуються з сучасними науковими дослідженнями, які вказують на необхідність застосування ризик-орієнтованого підходу при регламентуванні канцерогенних забруднювачів атмосферного повітря. Так, у настановах ВООЗ щодо якості повітря зазначається, що для канцерогенів безпечний пороговий рівень впливу не може

бути науково обґрунтований і нормативи мають визначатися виходячи з прийнятного рівня ризику [13-14, 16]. Аналогічна концепція покладена в основу регуляторної політики Агентства з охорони навколишнього середовища США, яка рекомендує використовувати показники індивідуального канцерогенного ризику як головного критерію прийняття управлінських рішень [17]. Виходячи із зазначеного, наприклад, ГДК бензолу в українській нормативній базі, становить $7,7 \times 10^{-4}$, що майже у вісім разів перевищує рівень ризику 1×10^{-4} . Крім того, експерти ВООЗ [14] наголошують, що будь-який рівень впливу бензолу пов'язаний з певною ймовірністю розвитку лейкемії, а тому регуляторні рішення повинні базуватися на оцінці ризику, а не на концепції порогової безпечної концентрації. Подібні висновки наведені у роботі A. Sekar *et al.* [18], які після аналізу стандартів якості повітря різних країн дійшли висновку, що значна частина існуючих нормативів не забезпечує належного захисту здоров'я населення та потребує перегляду на основі сучасних оцінок канцерогенного ризику. Аналогічного висновку дійшли автори даної роботи.

Суттєве перевищення прийнятного ризику було встановлено в даній роботі також для сполук хрому (VI), миш'яку, кадмію, кобальту, етиленоксиду та ряду інших речовин. Особливу увагу привертають розраховані значення ризику для хрому (VI) та 1,2,3-трихлорпропану, які перевищували рівень 10^{-4} на декілька порядків. Подібні результати були отримані D.M. Proctor *et al.* [19], які показали, що навіть за низьких концентрацій Cr(VI) можуть формуватися рівні ризику, що перевищують значення, рекомендовані регуляторними органами. Автори наголошують на необхідності періодичного перегляду нормативів з урахуванням нових даних та підходів до оцінки канцерогенного ризику. Важливим є й те, що перелік речовин, для яких авторами цієї статті запропоновано перегляд нормативів, значною мірою збігається з переліком пріоритетних атмосферних канцерогенів, визначених Міжнародним агентством з вивчення раку [15]. До них належать бензол, бенз(а)пірен, кадмій, миш'як, нікель, формальдегід та сполуки хрому(VI), канцерогенність яких для людини вважається доведеною (IARC Group 1).

Другий аспект роботи стосується доцільності перегляду підходів до усереднення концентрацій канцерогенних речовин. Отримані результати підтверджують доцільність перегляду підходів до осереднення концентрацій канцерогенних речовин. На відміну від чинної української системи, де для оцінки як гострих, так і хронічних впливів використовується переважно середньодобова концентрація, міжнародна практика передбачає застосування середньорічних концентрацій для оцінки довготривалих канцерогенних ефектів, а

середньодобові концентрації – для запобігання гострим токсичним реакціям [13, 20]. Такий підхід вважається більш науково обґрунтованим, оскільки розвиток злоякісних новоутворень пов'язаний насамперед із тривалою експозицією малих концентрацій канцерогенних агентів. Пожиттєвою є також експозиційна доза, яка використовується при розрахунках ризиків. До того ж, у Переліку стандартів якості повітря для захисту здоров'я населення, рекомендованих в Директивах ЄС чітко визначається необхідність усереднення концентрацій протягом одного року (річні концентрації) для таких речовин, як бенз(а)пірен, бензол, свинець, миш'як, кадмій, нікель, хром тощо [21].

І нарешті, підводячи підсумки своєї роботи, автори наголошують на необхідності визначення для соціальних, економічних, технологічних умов, що мають місце в Україні на період 2026 року, рівень прийнятного ризику 1×10^{-4} , який апробований в країнах ЄС та США і рекомендований Міжнародним Агентством з вивчення раку [15]. Мало того, що це буде показник державного рівня небезпеки існуючого реального забруднення, а ще й єдиним знаменником, до якого будуть приведені всі хімічні сполуки. Важливо відзначити, що результати даного дослідження узгоджуються із сучасною екологічною політикою Європейського Союзу, відповідно до якої пріоритетним напрямом профілактики канцерогенного впливу є не лише встановлення нормативів, але й максимальне скорочення або усунення джерел надходження канцерогенів у довкілля [9, 22]. Саме такий підхід поступово замінює традиційну концепцію гігієнічного нормування в Україні. Таким чином, результати проведеного дослідження підтверджують необхідність гармонізації української системи медико-санітарного нормування канцерогенних речовин із міжнародними стандартами. Впровадження ризик-орієнтованого підходу є науково обґрунтованим і, на перспективу, має розвиватись шляхом законодавчого забезпечення і удосконалення українських принципів розробки допустимих медико-санітарних нормативів, використання яких підвищить ефективність попередження негативного впливу екологічних чинників на здоров'я населення та формування практичних кроків щодо прийняття управлінських рішень, спрямованих на оздоровлення навколишнього середовища та профілактику екологічно обумовленої захворюваності населення.

ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження засвідчують, що діючі в Україні нормативи канцерогенних речовин в атмосферному повітрі населених місць у переважній більшості перевищують рівень допустимого або прийнятного ризику ймовірного розвитку раку у населення.

2. Погоджуючи зазначені нормативи з вимогами країн ЄС та США, ставиться питання щодо необхідності перегляду української нормативної бази канцерогенних речовин відповідно до умов міжнародного законодавства, яке передбачає визначення на державному рівні прийняттого ризику впливу шкідливих чинників на організм людини та розробку медико-санітарних нормативів різного рівня осереднення концентрації: середньорічних для попередження хронічного впливу та середньодобових для попередження гострого впливу. Зазначений підхід обґрунтування медико-санітарних нормативів спрямовує їх на попередження шкідливого впливу чинників довкілля на організм людини та забезпечення прийнятного стану довкілля.

3. Виходячи із сучасного стану економіки, наявного технологічного забезпечення діяльності промислових джерел забруднення та соціального напруження суспільства, викликаного військовими діями в якості прийнятного ризику для обґрунтування медико-санітарних нормативів, рекомендується затвердити показник на рівні

1×10^{-4} , який до цього часу законодавчо визнаний в країнах більш високого індексу людського розвитку (ЄС та США).

4. Продовження наукових досліджень із зазначеної теми дозволять імплементувати українське санітарне законодавство до актів країн ЄС, що забезпечить відповідність медико-санітарних нормативів допустимого вмісту канцерогенних речовин в атмосферному повітрі населених місць України європейським стандартам.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження профінансоване за рахунок Державного бюджету України (Національною академією медичних наук України).

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- [1] Decree of the President of Ukraine No. 5/2015. On the Sustainable Development Strategy Ukraine – 2020 [Internet]. 2015 January 12 [cited 2026 January 2]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5/2015#Text>
- [2] Shapovalov YeB, Salavor OM, Yakymenko IL. [Comparative analysis of EU and Ukrainian legislation in the field of air protection](#). Ecol Sci. 2018;2(21):192–7
- [3] Yakymenko IL, Nychyk OV, Madzhd SM. Harmonization of Ukrainian environmental legislation with EU requirements. Ecol Sci. 2024;6(57):250–4. DOI: [10.32846/2306-9716/2024.eco.6-57.37](#)
- [4] Law of Ukraine No. 2573-IX. On the Public Health System [Internet]. 2022 September 6 [cited 2026 January 2]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2573-IX>
- [5] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1811. Methodological Recommendations Assessment of Carcinogenic and Non-Carcinogenic Risks to Public Health from Chemical Air Pollution [Internet]. 2023 October 18 [cited 2026 January 2]. Available from: <https://surli.cc/foqnpq>
- [6] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 52. On Approval of Hygienic Standards for Chemical and Biological Substances in Ambient Air [Internet]. 2020 January 14 [cited 2026 January 2]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0157-20#Text>
- [7] Chernyuchenko IO, Lytvychenko OM, Babii VF, Kondratenko OYe, Hlavachek DO. Determining the compliance of the domestic database of hygienic standards for carcinogenic substances with EU requirements. Environ Health. 2023;4(109):23–8. DOI: [10.32402/dovkil2023.04.023](#)
- [8] Chernyuchenko IO, Balenko NV, Lytvychenko OM, Babii VF, Kondratenko OYe, Hlavachek DO. Analysis of regulatory and methodological frameworks in the EU and USA for determining occupational exposure limits for carcinogenic substances. Environ Health. 2024;1(110):66–74. DOI: [10.32402/dovkil2024.01.066](#)
- [9] Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council. On Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures, Amending and Repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and Amending Regulation (EC) No 1907/2006 [Internet]. 2008 December 12 [cited 2026 January 2]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj/eng>
- [10] Council Directive 67/548/EEC. On the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions Relating to the Classification, Packaging and Labelling of Dangerous Substances [Internet]. 1967 June 27 [cited 2026 January 2]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/1967/548/oj/eng>
- [11] Directive (EU) 2019/983 of the European Parliament and of the Council. Amending Directive 2004/37/EC on the Protection of Workers from the Risks Related to Exposure to Carcinogens or Mutagens at Work [Internet]. 2019 June 5 [cited 2026 January 2]. Available from: <https://surli.li/mhhmxy>

- [12] List of Substances on IRIS [Internet]. [cited 2026 January 2]. Available from: <https://iris.epa.gov/AtoZ/>
- [13] World Health Organization. [Air quality guidelines for Europe](#). 2nd ed. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2000. 273 P.
- [14] World Health Organization. [WHO guidelines for indoor air quality: Selected pollutants](#). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2010. 454 P.
- [15] International Agency for Research on Cancer (IARC). [Arsenic, metals, fibres, and dusts](#). Lyon: IARC; 2012. 501 P.
- [16] Mudu P, Pérez Velasco R, Zastenskaya I, Jarosinska D. The importance and challenge of carcinogenic air pollutants for health risk and impact assessment. Eur J Public Health. 2020;30(5):ckaa165.841. [DOI: 10.1093/eurpub/ckaa165.841](#)
- [17] United States Environmental Protection Agency. [Risk Assessment Guidance for Superfund \(RAGS\), Volume I: Human Health Evaluation Manual \(HHEM\), Part A: Interim Final](#). Washington (DC): U.S. Environmental Protection Agency, Office of Emergency and Remedial Response; 1989. 291 P.
- [18] Sekar A, Varghese GK, Ravi Varma MK. Analysis of benzene air quality standards, monitoring methods and concentrations in indoor and outdoor environment. Heliyon. 2019;5(11):e02918. [DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02918](#)
- [19] Proctor DM, Bhat V, Suh M, Reichert H, Jiang X, Thompson CM. Inhalation cancer risk assessment for environmental exposure to hexavalent chromium: Comparison of margin-of-exposure and linear extrapolation approaches. Regul Toxicol Pharmacol. 2021;124:104969. [DOI: 10.1016/j.yrtph.2021.104969](#)
- [20] World Health Organization Regional Office for Europe. AirQ+: Software tool for health risk assessment of air pollution [Internet]. [cited 2026 January 2]. Available from: <https://surl.li/zaoguq>
- [21] European Commission. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. A Clean Air Programme for Europe [Internet]. 2013 December 18 [cited 2026 January 2]. Available from: <https://surl.li/bgwqyb>
- [22] Directive 2004/37/EC of the European Parliament and of the Council. On the Protection of Workers from the Risks Related to Exposure to Carcinogens or Mutagens at Work (Sixth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC) [Internet]. 2004 April 29 [cited 2026 January 2]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004L0037>

Ihor Chernychenko

Doctor of Medical Sciences, Professor
SI "Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
02094, 50 Hetman Pavlo Polubotok Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-4784-4628>

Olha Lytvychenko

Doctor of Biological Sciences
SI "Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
02094, 50 Hetman Pavlo Polubotok Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-2039-3318>

Diana Hlavachek

Master's Degree, Research Fellow
SI "Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
02094, 50 Hetman Pavlo Polubotok Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-0512-6927>

Serhii Harkavyi

Doctor of Medical Sciences, Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-7344-1980>

Vitalii Babii

Doctor of Medical Sciences, Professor
SI "Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
02094, 50 Hetman Pavlo Polubotok Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-2519-1440>

Olena Kondratenko

PhD in Biological Sciences
SI "Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
02094, 50 Hetman Pavlo Polubotok Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-9504-7228>

Substantiation of medical and sanitary standards for permissible levels of carcinogenic substances in ambient air in populated areas, taking into account the experience of EU countries

Abstract

Relevance. Ukraine's integration into the European Union requires the harmonisation of national legislation with European standards. One of the priority areas is the improvement of the system of medical and sanitary standards for hazardous substances in ambient air. Unlike the EU Member States and the United States, where the regulation of carcinogens is based on a risk-oriented approach that allows for an acceptable level of risk and the periodic revision of limits, the maximum permissible concentrations (MPCs) of carcinogens in Ukraine have traditionally been established on the basis of toxicological experiments without mandatory subsequent review.

Aim. To analyse the compliance of the current Ukrainian medical and sanitary (hygienic) standards for carcinogenic substances in the ambient air of populated areas with international standards.

Materials and methods. The Ukrainian regulatory framework governing carcinogenic substances in ambient air, EU legislation and directives, US standards, and the recommendations of the International Agency for Research on Cancer were examined.

Results. A comparative assessment of the current Ukrainian standards for carcinogenic substances was carried out to determine their compliance with internationally accepted carcinogenic risk levels (1×10^{-4}) and reference concentrations. Hygienic standards for 45 substances with established carcinogenic potential were analysed. It was found that the current standards for 34 substances do not comply with international requirements. An improved system of standards is proposed, incorporating annual average concentrations for the assessment of chronic exposure and daily average concentrations for the assessment of acute exposure.

Conclusions. The need to harmonise the Ukrainian system of medical and sanitary regulation of carcinogens with international standards has been demonstrated. The introduction of a risk-oriented approach based on an acceptable risk level (1×10^{-4}), the differentiation of standards according to averaging periods (annual average and daily average concentrations), and the regular revision of the regulatory framework in accordance with current toxicological and epidemiological evidence are scientifically substantiated.

Keywords: acceptable risk; system of permissible level indicators; daily average and annual average concentrations; prevention of adverse effects on human health and the environment.

**Андрій Маранов***

Аспірант

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0009-0001-3938-6305>**Тетяна Вежновець**

Доктор медичних наук, професор

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0003-1156-8614>**Зв'язок соціально-демографічних характеристик пацієнтів
з платежами з власної кишені під час хіміотерапії колоректального раку****Анотація**

Актуальність. Колоректальний рак (КРР) входить до трійки найпоширеніших онкологічних патологій за захворюваністю та смертністю в Україні та світі. Попри реформу фінансування охорони здоров'я в Україні, проблема платежів з власної кишені (ПЗВК) пацієнтів залишається актуальною.

Мета. Порівняти соціально-демографічні характеристики та суб'єктивні оцінки пацієнтів із КРР, які отримували хіміотерапію КРР, залежно від здійснення ПЗВК.

Матеріали та методи. У поперечному дослідженні опитано 459 респондентів. Проаналізовано соціально-демографічні показники, суб'єктивну оцінку доступності послуг, поінформованість та задоволеність. Порівняння двох груп (з ПЗВК та без) проведено із використанням критерію χ^2 та тесту Кохрейна-Армітажа у середовищі R з графічною оболонкою EZR.

Результати. Спостерігався статистично значущий лінійний тренд до зростання частоти ПЗВК зі збільшенням віку ($p = 0,026$) та розміру населеного пункту ($p = 0,029$), проте групи не відрізнялися за статтю, освітою чи доходом ($p > 0,05$). Члени родини частіше за пацієнтів визнавали факти оплати ($p = 0,001$). Пацієнти з ПЗВК статистично значимо частіше відкладали діагностику чи лікування (21,8 % проти 8,4 %, $p < 0,001$). Виявлено сильний лінійний тренд: краще поінформовані про безоплатні послуги пацієнти платили рідше ($p < 0,001$). Також пацієнти без ПЗВК демонстрували статистично значимо вищий рівень задоволеності якістю допомоги ($p = 0,001$).

Висновки. Дослідження виявило низку асоційованих факторів, які потенційно можуть бути використані для попередження ПЗВК. Респонденти, які отримували хіміотерапію та здійснювали ПЗВК, частіше належали до вікової групи 60+, були пенсіонерами і проживали в обласному центрі. Вони достовірно частіше відкладали діагностику або лікування раку через очікувані фінансові витрати, що свідчить про низьку доступність медичної послуги. Такі пацієнти також були менш поінформовані про безоплатне хіміотерапевтичне лікування та менш задоволені його якістю. Відмінностей за статтю, освітою і рівнем доходу не виявлено.

Ключові слова: фінансування охорони здоров'я; онкологія; рак ободової та прямої кишки; поінформованість пацієнтів; задоволеність пацієнтів; якість медичних послуг; доступність медичних послуг.

Приклад цитування:

Maranov A, Vezhnovets T. The association between patients' sociodemographic characteristics and out-of-pocket payments during chemotherapy for colorectal cancer. Med Sci Ukr. 2026;22(2):124–132. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.13>

*Автор-кореспондент (aomaranov@gmail.com)

ВСТУП

Колоректальний рак (КРР) є третім найпоширенішим раком у світі з 1,9 млн нових випадків (9,6 % від усіх раків) згідно з Global Cancer Statistics 2022. Більше того, він є другим у списку за причинами смертності з 904 тисячами смертей (9,3 %) [1-2]. В Україні колоректальний рак також входить у трійку «лідерів» як за захворюваністю, так і за смертністю. У 2023 році було зафіксовано 12 152 випадків захворювань або 9,9 %, що відповідає світовому співвідношенню та 6 395 смертей або 14,4 %, що є навіть вищим ніж у світі. Більше того, частка пацієнтів з КРР, що не прожили першого року з числа вперше виявлених, коливається в залежності від локалізації у межах 20,9-25,9 % [3]. Ця статистика може бути зокрема обумовлена відкладанням пацієнтами візиту до лікаря через страх катастрофічних витрат на діагностику та лікування. Згідно чинної реформи охорони здоров'я 2017 року фінансування діагностики та лікування онкопатології забезпечується Національною службою здоров'я України (НСЗУ) за Програмою медичних гарантій (ПМГ) [4]. Фінансування хіміотерапевтичного лікування колоректального раку покривається НСЗУ в рамках окремого пакету «Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах» та є безоплатним для пацієнтів. Як відзначають ВООЗ та Світовий Банк запуск реформи фінансування в Україні позитивно впливає на доступність медичної послуги та надає більшу захищеність від надмірних платежів з власної кишені (ПзВК) [5].

Відомо, що для забезпечення доступу до лікування пацієнти з діагнозом рак часто покладаються на неформальні та платежі з власної кишені, а також серед них наявні факти відмови від лікування через фінансову недоступність [6-8]. Більше того, такі практики згідно з роботами O. Levenets *et al.* [9] є поширеними не лише в Україні, а загалом є характерними для пост-комуністичних країн. Загалом же проблема фінансової токсичності під час лікування онкологічних захворювань є глобальною проблемою. Наприклад, у США R. Lentz *et al.* [10] у своїй роботі підкреслюють зв'язок явища з демографічним та соціо-економічним статусом пацієнтів, вибором типу лікування тощо. Причому виокремлюють, що фінансовій токсичності сприяють жіноча стать, молодший вік, безробітність. L. Doshmangir *et al.* [11] зазначають, що ПзВК можуть призвести до катастрофічних витрат для домогосподарств. Загалом же катастрофічні витрати на охорону здоров'я згідно з систематичним оглядом 19 досліджень в середньому спостерігались у 43,3 % випадків онкологічних хворих, причому наявна зворотна залежність від рівня індексу розвитку людини, а саме: 23,4 % у країнах з вищим рівнем і 67,9 % для країн з нижчим рівнем. Проблеми визначення факторів пов'язаних з фінансовими труднощами пацієнтів

під час лікування КРР присвячені не лише ретроспективні чи поперечні а і проспективні дослідження. G. Sadigh *et al.* [12] визначали, що при КРР ранніх стадій факторами, що мали зв'язок зі ступенем проявів фінансових труднощів виступали вік, стать, освіта, зайнятість, проходження хіміотерапевтичного лікування тощо. S. Kircher *et al.* [13] додатково підкреслювали зв'язок факторів доходу домогосподарств пацієнтів, соціо-економічного статусу місця проживання тощо та фінансового тягаря лікування КРР. A. Rashidi *et al.* [14] у систематичному огляді та метааналізі досліджували заходи для зниження фінансових труднощів онкологічних пацієнтів, однак результати роботи вказують, що ці стратегії мають обмежений вплив.

Таким чином актуальним постає питання щодо визначення факторів, які впливають на необхідність здійснювати пацієнтами ПзВК навіть в умовах гарантованого фінансування НСЗУ. Мета дослідження полягала у порівнянні соціально-демографічних характеристик та суб'єктивних оцінок двох груп пацієнтів з колоректальним раком, які отримували хіміотерапевтичне лікування, залежно від здійснення платежів з власної кишені.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн представленого дослідження був поперечним (cross-sectional). У дослідженні було опитано 459 респондентів, що отримували лікування колоректального раку з 1 липня 2023 року по 30 червня 2024 року в рамках пакету медичних гарантій «Хіміотерапевтичне лікування та супровід пацієнтів з онкологічними захворюваннями у стаціонарних та амбулаторних умовах». Методологія дозволяла опитувати як безпосередньо пацієнтів, так і родичів, що були безпосередньо залучені до процесу лікування. Анкета включала 4 секції: базова інформація, сприйняття неформальних платежів, огляд пацієнта та історії хвороби (колоректальний рак), задоволеність пацієнтів. Об'єм питань анкети був розрахований на 45 хвилин. Опитування проводили незалежні інтерв'юери очно особисто (face-to-face) поза ЗОЗ у приватному місці без присутності сторонніх осіб. Відповіді респондентів вносились до онлайн анкети на планшеті. Респондентам гарантувалась добровільність, конфіденційність та анонімність їх відповідей, персональні дані не збирались. Усі відповіді використовувались для аналізу у агрегованому знеособленому вигляді. Вибір пацієнтів здійснювався випадковим чином для забезпечення достатнього регіонального представлення вибірки. Майже усі пацієнти проходили лікування у 25 комунальних ЗОЗ, 22 з них були онкоцентрами. Вказані ЗОЗ були розміщені в 21 області та м. Київ (через повномасштабну війну було виключено з вибірки Донецьку, Луганську, Херсонську область та Автономну Республіку Крим).

Основним виміром порівняння була наявність чи відсутність платежів з власної кишені (ПзВК) впродовж хіміотерапевтичного лікування. Останні включали в себе: оплати за проведення діагностики; грошові кошти або їх еквіваленти, надані лікарю чи медперсоналу; винагороди лікарю, компенсацію за час, подяки, пожертвування або благодійні внески; купівлю ліків чи медичних виробів за списком закладу; подарунки у вигляді товарів (солодощі, алкоголь, кава тощо) або послуг (знижки, безкоштовне обслуговування); неформальні платежі тощо. Перша група респондентів (n = 338) вказала на відсутність здійснення ПзВК, друга група (n = 121) вказала на здійснення вказаних платежів. Групи порівнювалися за соціально-демографічними показниками такими як: вікові групи, стать, освіта, статус зайнятості, рівень середньомісячного доходу на одного члена родини пацієнта, тип населеного пункту проживання. Крім того, у дослідженні визначалася доступність онкологічної медичної послуги на думку респондентів, їхню поінформованість про безоплатні послуги в межах ПМГ та показник задоволеності пацієнтів, як опосередкований маркер якості надання медичної допомоги. Також для врахування регіонального фактору пацієнтів було розподілено за субрегіонами на основі структури НСЗУ [15].

Статистична обробка була проведена за допомогою мови програмування R версії 4.3.1 з графічною

оболонкою EZR версії 1.64. Результати були представлені абсолютними (n) та відносними величинами (%). Для окремих змінних кількість відповідей могла бути меншою за загальну у зв'язку з пропущеними чи не вказаними відповідями респондентів. У такому разі аналіз проводився за наявними даними для кожної змінної, алгоритми заповнення та прогнозування пропущених відповідей не використовувались. Для порівняння між групами використовувався критерій χ^2 або для малих очікуваних частот точний критерій Фішера. Для проведення аналізу на наявність лінійного тренду проводився тест Кохрейна-Армітажа. Ступінь статистичної значущості для усіх тестів був прийнятий на рівні $p < 0,05$.

В ході дослідження було забезпечено слідування стандартам та принципам Гельсінської декларації [16]. Протокол №206 від 2026 року комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень НМУ ім. О. О. Богомольця.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать про більшу відкритість членів родини щодо повідомлення про факти ПзВК порівняно з пацієнтами, оскільки серед респондентів, які не повідомляли про такі платежі, переважали саме пацієнти – 190 із 338 осіб (56,2 %) проти 148 осіб (43,8 %) для членів родини ($p = 0,001$) (Таблиця 1).

Таблиця 1. Інформація про соціально-демографічну характеристику респондентів, які отримували хіміотерапевтичне лікування КРР, в залежності від здійснення платежів з власної кишені

Фактор	Категорія	Платежі з власної кишені		p-value
		ні	так	
		n = 338	n = 121	
Респондент анкети	Пацієнт	190 (56.2%)	46 (38.0%)	0.001
	Член родини	148 (43.8%)	75 (62.0%)	
Вік	До 40	17 (5.0%)	3 (2.5%)	0.103
	40-49	51 (15.1%)	10 (8.3%)	
	50-59	83 (24.6%)	26 (21.5%)	
	60-69	130 (38.5%)	61 (50.4%)	
	70+	57 (16.9%)	21 (17.4%)	
Стать	Жінка	103 (30.5%)	41 (33.9%)	0.495
	Чоловік	235 (69.5%)	80 (66.1%)	
Освіта	Вища	105 (31.1%)	35 (28.9%)	0.904
	Середня	51 (15.1%)	18 (14.9%)	
	Професійно-технічна	182 (53.8%)	68 (56.2%)	
Статус зайнятості	Економічно зайняті	123 (36.8%)	30 (25.4%)	0.055
	Пенсіонери	163 (48.8%)	72 (61.0%)	
	Непрацюючі працездатного віку	48 (14.4%)	16 (13.6%)	
Середньомісячний дохід на одного члена родини пацієнта	До 4000 грн	79 (26.1%)	24 (21.6%)	0.480
	4001-7000 грн	83 (27.4%)	36 (32.4%)	
	7001-10 000 грн	57 (18.8%)	18 (16.2%)	
	10 001-19 000 грн	72 (23.8%)	25 (22.5%)	
	Понад 19 000 грн	12 (4.0%)	8 (7.2%)	
Тип населеного пункту проживання	Обласний центр	148 (46.2%)	62 (54.9%)	0.155
	Великі міста (100+)	48 (15.0%)	20 (17.7%)	
	Міста (до 100 тис.)	62 (19.4%)	18 (15.9%)	
	Село та селище	62 (19.4%)	13 (11.5%)	

Таблиця 1. Продовження

Фактор	Категорія	Платежі з власної кишені		p-value
		ні	так	
		n = 338	n = 121	
Субрегіон	Захід	125 (37.0%)	27 (22.3%)	< 0.001
	Південь	17 (5.0%)	0 (0.0%)	
	Північ	27 (8.0%)	39 (32.2%)	
	Схід	57 (16.9%)	12 (9.9%)	
	Центр	112 (33.1%)	43 (35.5%)	

Джерело: розроблено авторами

При порівнянні між групами за віком не було отримано статистично значимої різниці ($p = 0,103$). Враховуючи, що вікові групи є впорядкованими величинами був проведений тест Кохрейна-Армітажа на лінійний тренд та отримано $\chi^2 = 4,9$, $p = 0,026$. Отже, зі збільшенням віку пацієнти частіше вказували на здійснення платежів. Особливо виразно це проступає у молодшій групі 40-49 років, де 15,1 % не здійснювали платежів та 8,3 % здійснили, на противагу у групі 60-69 років баланс був зміщений у бік частіших оплат (відповідно 38,5 % проти 50,4 %).

Групи статистично значуще не відрізнялися за частотою статевого розподілу респондентів ($p = 0,495$) та рівнем освіти ($p = 0,904$). Хоча розподіл пацієнтів за статусом зайнятості не досяг рівня статистичної значимості ($p = 0,055$), однак відзначається тенденція, що пенсіонери частіше здійснювали оплати (ні – 48,2 %, так – 61,0 %), в той час як економічно активне працююче населення навпаки частіше не здійснювало оплати (ні – 36,6 %, так – 25,4 %). Водночас, групи статистично значуще не відрізнялися за рівнем середньомісячного доходу на одного члена родини пацієнта ($p = 0,48$). Додатковий

аналіз не виявив наявності лінійного тренду ($\chi^2 = 0,449$, $p = 0,5$). Тобто немає свідчень, що зі зростанням доходу є вищою частота ПЗВК.

Групи не відрізнялися за місцем проживання пацієнтів ($p = 0,155$), між тим аналіз лінійного тренду вказує на наявність відмінностей ($\chi^2 = 4,745$, $p = 0,029$). Тобто, по мірі зростання розміру населеного пункту проживання, пацієнти частіше здійснюють ПЗВК. Найчастіше ПЗВК здійснюють жителі обласних центрів (54,9 % з тих, хто здійснив оплати), а найрідше мешканці сіл та селищ (11,5 %). Розподіл пацієнтів за субрегіонами показав наявність статистично значимої різниці між двома групами респондентів ($p < 0,001$). Менш поширеними є платежі на Заході (ні – 37,0 %, так – 22,3 %) та Сході (ні – 16,9 %, так – 9,9 %). В той же час, на Півночі навпаки пацієнти частіше оплачують з власної кишені (ні – 8,0 %, так – 32,2 %), а у Центрі частота платежів майже ідентична (ні – 33,1 %, так – 35,5 %). У наступному блоці було проаналізовано суб'єктивні оцінки пацієнтів щодо доступності лікування, їхньої поінформованості та задоволеності, як опосередкованої оцінки якості медичної послуги (Таблиця 2).

Таблиця 2. Інформація про сприйняття доступності, поінформованості та задоволеності хіміотерапевтичним лікуванням залежно від здійснення ПЗВК

Фактор/питання	Категорія	Платежі з власної кишені		p-value
		ні	так	
		n = 338	n = 121	
Чи відкладали ви діагностику/лікування раку через очікування катастрофічних витрат?	Ні	304 (91.6%)	93 (78.2%)	<0.001
	Так	28 (8.4%)	26 (21.8%)	
Наскільки ви обізнані про безоплатні послуги, які гарантовані державою щодо хіміотерапії КРР у комунальних та державних закладах?	Низька	91 (27.2%)	56 (46.7%)	<0.001
	Середня	87 (26.0%)	36 (30.0%)	
	Висока	157 (46.9%)	28 (23.3%)	
Наскільки ви задоволені якістю отриманої медичної послуги з хіміотерапії КРР?	Задоволений/а	279 (85.3%)	76 (70.4%)	0.001
	Нейтральна оцінка	41 (12.5%)	25 (23.1%)	
	Не задоволений/а	7 (2.1%)	7 (6.5%)	

Джерело: розроблено авторами

Згідно з методологією у Таблиці 2, як і у таблиці Таблиці 1, фактична кількість відповідей могла бути меншою, ніж загальна через пропущені чи

невказані відповіді. Аналіз проводився за наявними даними для кожної змінної. Статистично значуще різною була оцінка доступності медичної

послуги між пацієнтами, що заперечили та здійснили ПЗВК ($p < 0,001$). Останні частіше визнавали, що відкладали діагностику чи лікування раку (21,8 % проти 8,4 %). Також, статистично значиму різницю ($p < 0,001$) та наявність сильного лінійного тренду ($\chi^2 = 22,641$, $p < 0,001$) продемонструвала поінформованість пацієнтів про безоплатні послуги хіміотерапевтичного лікування. Тобто більш поінформовані пацієнти про ПМГ рідше платили. Крім того, було виявлено, що в групі респондентів, які не платили ПЗВК, задоволені пацієнти якістю медичної допомоги виявлялися частіше, ніж в іншій групі ($p = 0,001$), був присутній лінійний тренд ($\chi^2 = 12,925$ ($p < 0,001$)).

Результати дослідження показали, що група пацієнтів з ПЗВК має як певні відмінності, так і спільні характеристики з групою, що заперечила такі платежі. Найпершим цікавим спостереженням відмітився факт, що члени родини частіше повідомляли про ПЗВК, ніж власне пацієнти ($p = 0,001$). Вказане ймовірно обумовлено, тим, що пацієнти відчують певну залежність від медичного персоналу і, як наслідок, вони менш схильні повідомляти про оплати, особливо якщо мав факт неформальних платежів. За даними K. Kroenke *et al.* [17] оцінки пацієнтів часто співпадають з думкою членів родини та можуть використовуватись для оцінок стану пацієнтів. Слід зазначити, що, як правило, 73 % членів родини безпосередньо залучаються до ухвалення рішення про лікування онкопатології при стаціонарному лікуванні та 25% зізнаються про наявність фінансового тягаря через вказану патологію [18].

З робіт O. Levenets *et al.* [6] встановлено, що пацієнти старшого віку та жінки частіше використовують неформальні платежі для запобігання труднощів доступу до онкологічної допомоги. Слід зазначити, що у поточному дослідженні не виявлено залежності ПЗВК від статі ($p > 0,05$). Проте при проведенні тесту Кохрейна-Армітажа було встановлено статистично значущий тренд до зростання частоти платежів по мірі збільшення віку ($\chi^2 = 4,9$, $p = 0,026$). Старші пацієнти частіше здійснювали оплати, ніж молодші. Відомо з праць T. Heisser *et al.* [19] що ризик захворюваності на колоректальний рак зростає з віком і більш складні випадки можуть потребувати дорожчого лікування. Хоча у літературі описано, що ефект віку має певний поріг і надто вікові пацієнти можуть мати нижчі витрати, тому що отримують менш агресивне лікування через свій клінічний статус та загальне вікове зниження здоров'я. Проте, це можна пояснити і усталеністю традицій таких платежів у старших вікових групах, що були успадковані від радянської системи. Крім того, ймовірно, старші вікові групи менш поінформовані про безоплатність медичних послуг та ПМГ. У систематичному огляді Y. Zhang *et al.* [20] наголошується на недостатності e-health

поінформованості онкологічних пацієнтів та підкреслюють чинники віку, статі, освіти, місця проживання тощо як чинників впливу.

В дослідженні не виявлено статистично значущих відмінностей в групах за рівнем освіти ($p = -0,904$). Ймовірно, вказане обумовлено тим, що при ухваленні рішення щодо лікування онкологічної патології пацієнти схильні ухвалювати ірраціональні рішення, нівелюючи рівень освіти, на основі досвіду інших пацієнтів та існуючих практик в оточенні тощо, що описано у роботах S. Whyte *et al.* [21] та M.S. Karuturi *et al.* [22]. Хоча у дослідженні O. Levenets *et al.* [6] було виявлено наявність впливу фактору вищої освіти на стратегії поведінки пацієнтів щодо лікування. У поточному дослідженні не було досягнуто ($p = 0,055$) статистично значущого зв'язку між статусом зайнятості пацієнтів і здійсненням ПЗВК. Водночас отримані дані свідчать про тенденцію до більшої схильності до ПЗВК серед пенсіонерів порівняно з працюючим населенням. Це може підвищувати ризик катастрофічних витрат на лікування для таких груп [11], а також затримки, неповноцінності об'єму або цілковитої відмови від отримання послуг охорони здоров'я [22-24]. На підтвердження цього пацієнти, які здійснювали ПЗВК, статистично значуще частіше відкладали діагностику або лікування раку порівняно з пацієнтами без таких витрат ($p < 0,001$). ВООЗ зазначає, що навіть до повномасштабного вторгнення у 2022 році 17 % домогосподарств України або 2,5 млн осіб стикались з катастрофічними витратами на охорону здоров'я. Це вище ніж європейські рівні і найбільше впливає на старші вікові групи, пенсіонерів, бідніші домогосподарства. А загалом ПЗВК оцінили у 48 % загальних витрат на охорону здоров'я [25]. Підкреслює цю проблему відсутність різниці щодо частоти оплат в залежності від середньомісячного доходу на одного члена родини пацієнта ($p = 0,48$), більше того, відсутній і лінійний тренд ($\chi^2 = 0,449$, $p = 0,5$). Тобто заможніші пацієнти не мають частіших ПЗВК. Можна припустити, що у менш заможних домогосподарствах, факт ПЗВК несе вищий ризик для їх фінансової стабільності. Між тим дослідження G. Sadigh *et al.* [26] 2022 року у США оцінювало, що старший вік та вищий дохід пацієнтів корелювали з нижчим рівнем фінансової токсичності.

У цій категорії соціально-демографічних показників заключним є залежність ПЗВК від типу населеного пункту проживання та субрегіону. Хоча між групами за типом населеного пункту проживання пацієнтів не було виявлено статистично значимої різниці ($p = 0,155$), однак був виявлений лінійний тренд ($p = 0,029$), зі зростанням розміру населеного пункту зростали і частоти оплат. Жителі обласних центрів найчастіше здійснювали оплати, до речі ця група була найчисельнішою. У методології авторами було вказано, що 22 з 25 досліджених 303 були

онкоцентрами, а вони як правило знаходяться саме у великих містах чи обласних центрах. Варто не забувати також про проблему доступності онкологічної допомоги для жителів менших населених пунктів та сіл. Наприклад, у 2024 році з 80 % електронних рецептів у селах, лише 22 % були погашені у селах же [5]. У дослідженні 2025 року проживання у містах також було суттєвим фактором для вибору стратегій подолання проблем доступності медичних послуг пацієнтами з онкологічними захворюваннями [6].

Розподіл за субрегіонами виявив статистично значиму різницю ($p < 0,001$). Рідші оплати були на Сході та Заході, а частішими на Півночі. У зв'язку з повномасштабним вторгненням Східні регіони сильно страждають від тягаря війни і можливо тому там менш поширені ПЗВК, також багато внутрішньо-переміщених осіб і зокрема пацієнтів з КРР переїхали на Захід і можливо вплинули на статистику там, а можливо там були і раніше менш поширені ПЗВК. Північний же субрегіон теж постраждав у першій фазі повномасштабного вторгнення та був частково окупований, однак потім був звільнений. Тому цікавими є генез причин чому там високі рівні ПЗВК.

Заключний блок включав аналіз суб'єктивних оцінок. Так пацієнти, що оцінювали свої знання про ПМГ вищими оцінками, рідше платили ПЗВК ($p < 0,001$), причому був присутній сильний лінійний тренд ($p < 0,001$). Також важливо зазначити, що факт платежів фіксувався разом з нижчою задоволеністю хіміотерапевтичним лікуванням ($p = 0,001$) та був присутній сильний лінійний тренд ($p < 0,001$). Тобто ПЗВК можуть входити до категорії чинників, що пригнічують пацієнтів та знижують оцінки задоволеності якістю медичної послуги. Хоча у роботах S.Y. Zafar *et al.* [27] щодо колоректального раку та раку легень на даних 2003-2006 років не було виявлено зв'язку сприйняття пацієнтами якості свого лікування та фінансової токсичності. Це узгоджується з іншими даними у літературі, де пацієнти, які приймали якість лікування як низьку частіше використовували різноманітні стратегії, зокрема ПЗВК [6].

Таким чином у роботі було проаналізовано соціально-демографічні характеристики та суб'єктивні оцінки пацієнтів із КРР, які отримували хіміотерапію КРР, залежно від здійснення ПЗВК та проведено порівняння з наявними актуальними літературними даними. Загалом як і у літературі у поточному дослідженні продемонстрували статистичну значимість фактори віку, розмір населеного пункту, в той же час попри наявність у деяких дослідженнях, у поточному не були статистично значимими фактори статі, освіти чи доходу. Варто підкреслити, що статистично значимим був фактор респондента (сам пацієнт чи родич), що може натякати на потребу роботи з групою оточення пацієнтів, а не лише фокусуватись на самих пацієнтах.

ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження свідчить про низку асоційованих факторів, які потенційно можна використати для попередження здійснення ПЗВК. Статистично значущий лінійний тренд до зростання частоти ПЗВК було виявлено зі збільшенням віку ($p = 0,026$) та розміру населеного пункту ($p = 0,029$). Проте групи не відрізнялися за статтю, освітою чи доходом ($p > 0,05$). Члени родини частіше за пацієнтів визнавали факти оплати ($p = 0,001$). Пацієнти з ПЗВК статистично значимо частіше відкладали діагностику чи лікування (21,8 % проти 8,4 %, $p < 0,001$). Виявлено сильний лінійний тренд: краще поінформовані про безоплатні послуги пацієнти платили рідше ($p < 0,001$). Також пацієнти без ПЗВК демонстрували статистично значимо вищий рівень задоволеності якістю допомоги ($p = 0,001$).

2. Встановлено, що респонденти, які отримували хіміотерапевтичне лікування та здійснювали ПЗВК, частіше були: старшої вікової групи (60+), пенсіонери, які проживали у обласному центрі. Водночас, пацієнти зі здійсненням ПЗВК достовірно частіше відкладали діагностику/лікування раку через очікування значних фінансових витрат, що свідчить про низьку доступність для них медичної послуги. Вони частіше були менш поінформовані по безоплатну послугу з хіміотерапевтичного лікування та в результаті були менш задоволені якістю цієї послуги. Водночас не виявлено відмінностей за статтю, рівнем освіти та середньомісячним доходом на одного члена сім'ї.

3. Одним з можливих напрямків попередження ПЗВК при отриманні хіміотерапевтичної послуги полягає у посиленні поінформованості пацієнтів про їхні права щодо отримання безоплатних послуг, а також у формуванні доступного клінічного маршруту пацієнтів. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ПЗВК у пацієнтів з КРР під час хіміотерапевтичного лікування в залежності від клінічних проявів хвороби з метою формування системи упередження ПЗВК в 303.

Обмеження дослідження. Математичний апарат поточної роботи включає застосування тестів χ^2 , Фішера, Кохрейна-Армітаж, проте не передбачає проведення багатофакторного аналізу. У подальшій роботі буде проаналізовано зв'язок клінічних характеристик пацієнтів під час хіміотерапевтичного лікування КРР з ПЗВК. Такий підхід дає змогу детально проаналізувати окремо соціально-демографічні та клінічні характеристики, не перевантажуючи роботу. Наступним етапом для обраних соціально-демографічних та клінічних характеристик пацієнтів буде проведено багатофакторний аналіз, який представлено у подальших публікаціях.

Практичне значення. Отримані результати можуть бути використані для посилення поінформованості пацієнтів про їхні права та можливості в

рамках програм медичних гарантій для підвищення прозорості системи охорони здоров'я, зниження та викорінення платежів з власної кишені за уже оплачені закупівельником послуги.

ПОДЯКИ

Автори висловлюють подяку Агентству США з міжнародного розвитку, Проекту USAID Health Reform Support Project та Університету «Київська школа економіки».

ФІНАНСУВАННЯ

Робота виконувалась в межах аспірантури та підготовки власного дисертаційного дослідження. Збір матеріалів для цього дослідження було проведено за підтримки Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) компанією ТОВ «Делойт Консалтинг» в рамках контракту №72012118C00001.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–63. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834)
- [2] Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10–32. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.10.003](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003)
- [3] Fedorenko Z. Cancer in Ukraine, 2023-2024. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics [Internet]. 2025 [cited 2026 January 7]. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/PDF/Bull_26.pdf
- [4] Law of Ukraine No. 2168-VIII. On State Financial Guarantees of Medical Care for the Population [Internet]. 2017 October 19 [cited 2026 January 7]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/go/2168-19>
- [5] World Health Organization. [Health financing in Ukraine: Reform, resilience and recovery](#). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. 82 P.
- [6] Levenets O, Chernysh T, Pavlova M, Groot W. Navigating cancer care in Ukraine: Patient's coping strategies to ensure access and quality. *Cancer Causes Control*. 2025;36:1775–83. DOI: [10.1007/s10552-025-02022-2](https://doi.org/10.1007/s10552-025-02022-2)
- [7] Levenets O, Stepurko T, Pavlova M, Groot W. Coping mechanisms of Ukrainian patients: Bribes, gifts, donations, and connections. In: Polese A, Russo A, Strazzari F, editors. *Governance beyond the law: The immoral, the illegal, the criminal*. Cham: Springer International Publishing; 2019. P. 125–43. DOI: [10.1007/978-3-030-05039-9_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-05039-9_7)
- [8] Levenets O, Stepurko T, Polese A, Pavlova M, Groot W. Coping strategies of cancer patients in Ukraine. *Int J Health Plann Manage*. 2019;34(4):1423–38. DOI: [10.1002/hpm.2802](https://doi.org/10.1002/hpm.2802)
- [9] Levenets O, Stepurko T, Polese A, Pavlova M, Groot W. Coping with cancer in post-communist Europe: A systematic literature review. *Health Policy Plan*. 2021;36(10):1690–704. DOI: [10.1093/heapol/czab121](https://doi.org/10.1093/heapol/czab121)
- [10] Lentz R, Benson AB, Kircher S. Financial toxicity in cancer care: Prevalence, causes, consequences, and reduction strategies. *J Surg Oncol*. 2019;120(1):85–92. DOI: [10.1002/jso.25374](https://doi.org/10.1002/jso.25374)
- [11] Doshmangir L, Hasanpoor E, Abou Jaoude GJ, Eshtiagh B, Haghparsat-Bidgoli H. Incidence of catastrophic health expenditure and its determinants in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(6):839–55. DOI: [10.1007/s40258-021-00672-2](https://doi.org/10.1007/s40258-021-00672-2)
- [12] Sadigh G, Duan F, An N, Gareen ID, Sicks J, Suga JM, et al. Financial hardship among patients with early-stage colorectal cancer. *JAMA Netw Open*. 2024;7(9):e2431967. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2024.31967](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.31967)
- [13] Kircher S, Duan F, An N, Gareen IF, Sicks JD, Sadigh G, et al. Patient-reported financial burden of treatment for colon or rectal cancer. *JAMA Netw Open*. 2024;7(1):e2350844. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2023.50844](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.50844)
- [14] Rashidi A, Jung J, Kao R, Nguyen EL, Le T, Ton B, et al. Interventions to mitigate cancer-related medical financial hardship: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2024;130(18):3198–209. DOI: [10.1002/cncr.35367](https://doi.org/10.1002/cncr.35367)
- [15] National Health Service of Ukraine. Interregional departments [Internet]. [cited 2026 January 7]. Available from: <https://nszu.gov.ua/pro-nzs/mizregionalni-departamenti>
- [16] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human participants. *JAMA*. 2025;333(1):71–4. DOI: [10.1001/jama.2024.21972](https://doi.org/10.1001/jama.2024.21972)
- [17] Kroenke K, Stump TE, Monahan PO. Agreement between older adult patient and caregiver proxy symptom reports. *J Patient-Rep Outcomes*. 2022;6(1):50. DOI: [10.1186/s41687-022-00457-8](https://doi.org/10.1186/s41687-022-00457-8)
- [18] National Cancer Institute. Informal caregivers in cancer: Roles, burden, and support (PDQ®) – health professional version [Internet]. [cited 2026 January 7]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/family-friends/family-caregivers-hp-pdq>

- [19] Heisser T, Simon A, Hapfelmeier J, Hoffmeister M, Brenner H. Treatment costs of colorectal cancer by sex and age: Population-based study on health insurance data from Germany. *Cancers*. 2022;14(15):3836. DOI: [10.3390/cancers14153836](https://doi.org/10.3390/cancers14153836)
- [20] Zhang Y, Xu P, Sun Q, Baral S, Xi L, Wang D. Factors influencing the e-health literacy in cancer patients: A systematic review. *J Cancer Surviv*. 2023;17(2):425–40. DOI: [10.1007/s11764-022-01260-6](https://doi.org/10.1007/s11764-022-01260-6)
- [21] Whyte S, Bray L, Chan HF, Chan RJ, Hunt J, Peltz TS, et al. Cognitive bias and therapy choice in breast reconstruction surgery decision-making. *Plast Reconstr Surg*. 2022;149(4):629e–37e. DOI: [10.1097/prs.00000000000008903](https://doi.org/10.1097/prs.00000000000008903)
- [22] Karuturi MS, Giordano SH, Hoover DS, Volk RJ, Houston AJ. Exploring and supporting older women's chemotherapy decision-making in early-stage breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2022;13(2):170–5. DOI: [10.1016/j.jgo.2021.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jgo.2021.11.018)
- [23] National Cancer Institute. Financial toxicity and cancer treatment (PDQ®) – health professional version [Internet]. [cited 2026 January 7]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/managing-care/track-care-costs/financial-toxicity-hp-pdq>
- [24] Bestvina CM, Zullig LL, Rushing C, Chino F, Samsa GP, Altomare I, et al. Patient-oncologist cost communication, financial distress, and medication adherence. *J Oncol Pract*. 2014;10(3):162–7. DOI: [10.1200/JOP.2014.001406](https://doi.org/10.1200/JOP.2014.001406)
- [25] World Health Organization. [Can people afford to pay for health care? New evidence on financial protection in Ukraine 2023](#). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023. 89 P.
- [26] Sadigh G, Switchenko J, Weaver KE, Elchoufi D, Meisel J, Bilen MA, et al. Correlates of financial toxicity in adult cancer patients and their informal caregivers. *Support Care Cancer*. 2022;30(1):217–25. DOI: [10.1007/s00520-021-06424-1](https://doi.org/10.1007/s00520-021-06424-1)
- [27] Zafar SY, McNeil RB, Thomas CM, Lathan CS, Ayanian JZ, Provenzale D. Population-based assessment of cancer survivors' financial burden and quality of life: A prospective cohort study. *J Oncol Pract*. 2015;11(2):145–50. DOI: [10.1200/jop.2014.001542](https://doi.org/10.1200/jop.2014.001542)

Andrii Maranov

Postgraduate Student
Bogomolets National Medical University
01601, 34 Beresteysky Ave., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0001-3938-6305>

Tetiana Vezhnovets

Doctor of Medical Sciences, Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 34 Beresteysky Ave., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-1156-8614>

The association between patients' sociodemographic characteristics and out-of-pocket payments during chemotherapy for colorectal cancer

Abstract

Relevance. Colorectal cancer (CRC) is one of the three most prevalent malignancies in terms of incidence and mortality, both in Ukraine and worldwide. Despite Ukraine's healthcare financing reform, out-of-pocket payments by patients remain a significant concern.

Aim. To compare the sociodemographic characteristics of patients receiving chemotherapy for CRC. This comparison was made according to whether they made OOPPs.

Materials and methods. A total of 459 people took part in this cross-sectional study. Their sociodemographic characteristics, subjective assessments of healthcare accessibility, awareness and satisfaction were analysed. Respondents who made OOPPs were compared with those who did not using the χ^2 test and the Cochran-Armitage trend test in R with the EZR graphical user interface.

Results. A statistically significant linear trend towards an increased frequency of OOPPs was observed. This was with increasing age ($p = 0.026$) and increasing settlement size ($p = 0.029$). However, the groups did not differ significantly in terms of sex, educational attainment, or income ($p > 0.05$). The likelihood of family members acknowledging payments was significantly higher than that of patients themselves ($p = 0.001$). Patients who made OOPPs were significantly more likely to postpone diagnosis or treatment than those who did not (21.8% versus 8.4%, $p < 0.001$). Patients who were better informed about services that were free of charge were less likely to make payments ($p < 0.001$), as shown by a strong linear trend. Patients who did not make OOPPs also reported a significantly higher level of satisfaction with the quality of care ($p = 0.001$).

Conclusions. The study identified several factors that could potentially be used to prevent out-of-pocket payments (OOPPs). Respondents who received chemotherapy and incurred OOPPs were more likely to be aged 60 years or older, retired and living in a regional capital. They were significantly more likely to postpone a cancer diagnosis or treatment due to anticipated financial costs, which suggests that healthcare services are not easily accessible. These patients did not know that they could get chemotherapy for free and were less satisfied with its quality. No differences were identified in relation to sex, educational attainment, or income level.

Keywords: healthcare financing; oncology; colon and rectal cancer; patient awareness; patient satisfaction; quality of healthcare services; accessibility of healthcare services.



УДК 615.851:37.018.6

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.14>Сайт журналу: <https://nmuofficial.com/zhurnal-medychna-nauka-ukrayiny/>

Отримано: 22.12.2025; Доопрацьовано: 30.04.2026;

Прийнято: 28.05.2026; Опубліковано: 30.06.2026

Юрій Марушко

Доктор медичних наук, професор
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Ірина Кондратенко

Виконуючий обов'язки завідувача відділення патології слуху і мовлення «СУВАГ»
КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва»
01601, вул. Шовковична, 39/1, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0009-0003-6261-7567>

Ольга Хомич*

Доктор філософії, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>

Світлана Ходаківська

Кандидат медичних наук, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-0082-6561>

Впровадження асистивних технологій для реабілітації дітей з порушенням слуху

Анотація

Актуальність. Порушення слуху у дітей негативно впливають на розвиток мовлення, когнітивні функції, навчання та соціальну адаптацію, тоді як використання асистивних технологій допомагає компенсувати сенсорні дефіцити, покращити сприйняття мовлення й сприяти ефективнішій інтеграції дитини в освітнє та соціальне середовище.

Мета. Аналіз сучасних наукових публікацій, присвячених асистивним технологіям у реабілітації дітей із порушеннями слуху, з акцентом на ефективність їх використання у дітей із кохлеарними імплантами.

Матеріали та методи. Проведено систематичний огляд літератури відповідно до вимог PRISMA 2020 із визначенням дослідницького питання за моделлю PICO, чіткими критеріями включення та стандартизованою стратегією пошуку в базах PubMed, Scopus та Web of Science за 2010-2025 роки.

Результати. Аналіз 21 відібраного дослідження засвідчив, що застосування асистивних технологій асоціюється з покращенням розпізнавання мовлення, зменшенням негативного впливу фонового шуму та підвищенням академічної активності дітей. Найбільш виражений ефект спостерігався при комбінованому використанні слухових апаратів або систем кохлеарної імплантації з технологіями підсилення сигналу (FM-системи, індукційні петлі), що забезпечують покращення співвідношення сигнал/шум у складних акустичних умовах. Інтеграція декількох технологічних рішень сприяє індивідуалізації реабілітації та підвищенню її функціональної результативності.

Висновки. Апаратна реабілітація є актуальним і ефективним засобом підтримки пацієнтів із сенсоневральними порушеннями слуху, забезпечуючи відновлення або покращення сприйняття звуків і мовлення за допомогою слухових апаратів, кохлеарних імплантів та систем підсилення звуку. Інтеграція допоміжних технологій для комунікації дозволяє дітям із порушеннями слуху активніше

Приклад цитування:

Chyzh KP, Chyzh KP, Chyzh KP, Chyzh KP. Antibiotic resistance profile of gram-negative sepsis pathogens in cardiac surgery patients. Med Sci Ukr. 2026;22(2): 133–143. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.14>

*Автор-кореспондент (khomychov@gmail.com)



брати участь у навчальному процесі, соціальних взаємодіях та повсякденному житті, покращуючи їхню якість життя та психосоціальне благополуччя. Практичне значення результатів полягає в обґрунтуванні раннього індивідуалізованого застосування допоміжних технологій у реабілітації дітей із порушеннями слуху.

Ключові слова: допоміжні технології; FM-система; слухові апарати; кохлеарний імплант; слухові порушення; реабілітаційне втручання; пацієнти дитячого віку; розпізнавання мовлення.

ВСТУП

Порушення слуху в дитячому віці залишаються важливою медико-соціальною проблемою, що має суттєвий вплив на розвиток дитини, формування мовлення, когнітивних функцій, комунікативних навичок та соціальну адаптацію. Своєчасне виявлення слухових порушень і впровадження сучасних підходів до реабілітації є необхідною умовою забезпечення повноцінного розвитку пацієнтів дитячого віку та покращення їхньої якості життя. Удосконалення методів ранньої діагностики, застосування допоміжних технологій, слухових апаратів, кохлеарних імплантів і комплексних реабілітаційних втручань розширюють можливості підтримки дітей із порушенням слуху, однак водночас актуалізують потребу подальшого вивчення ефективності сучасних стратегій реабілітаційної допомоги.

Упродовж 1990-2021 років в усьому світі спостерігається стійке зростання поширеності порушень слуху серед дітей різних вікових груп. За даними Global Burden of Disease Study 2021, у 2021 році приблизно 97,83 млн дітей та підлітків віком до 20 років мали порушення слуху різного ступеня тяжкості, що має істотні довгострокові наслідки для фізичного, когнітивного та психосоціального розвитку дітей і підлітків. Зазначено, що за період з 1990 по 2021 роки кількість випадків порушень слуху в дітей зросла з приблизно 79,9 млн до 97,8 млн, а показник захворюваності на 100 000 населення збільшився з 3 537 до 3 711. Ці дані свідчать про значну зміну масштабів проблеми та необхідність посиленої уваги до профілактики, ранньої діагностики й реабілітації порушень слуху у дітей і підлітків у глобальному масштабі [1].

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі понад 1,5 млрд людей мають порушення слуху. Приблизно 430 млн із них страждають на інвалідизуючу втрату слуху (disabling hearing loss), тобто стан, що значно обмежує повсякденну комунікацію і потребує спеціалізованого лікування та реабілітаційних заходів. Очікується, що до 2050 року кількість людей із таким порушенням слуху продовжить зростати [2]. За даними проектного звіту The BEARR Trust, станом на 2025 рік в Україні близько 30 600 осіб мають порушення слуху [3]. Згідно з цим же звітом, частота значущих порушень слуху серед новонароджених у світі становить приблизно 1-3 випадки на 1 000 живонароджених, що робить цю патологію однією

з найчастіших вроджених аномалій, яку виявляють при обов'язковому скринінгу слуху новонароджених у перші дні життя. У контексті України аналіз програм регіонального аудіологічного скринінгу свідчить, що частота виявлених порушень слуху серед новонароджених становить приблизно 1 випадок на 2 000 дітей. При цьому близько 40 % випадків не діагностується до досягнення дитиною 6 місяців життя, що суттєво ускладнює своєчасне втручання та проведення реабілітаційних заходів. Такі дані були отримані в рамках оцінки стану скринінгу слуху серед новонароджених у 2023 році за участю 16 регіонів України [4]. Саме тому у 2025 році МОЗ України затверджено новий наказ "Про затвердження порядку надання медичної допомоги з організації скринінгу та діагностики порушень слуху у дітей", що визначає організаційно-методичні засади проведення скринінгу слуху, включаючи етапи скринінгу, критерії оцінки ризиків втрати слуху та стандарти проведення аудіологічних досліджень у віці до 6 років [5].

Крім того, за даними O. Kuzenko *et al.* [6] та J. Wang *et al.* [7] у шкільному віці 15-17 % дітей демонструють певний ступінь зниження слухової функції, що може включати як легкі, так і помірні форми порушення, які потенційно впливають на академічну успішність та соціальну адаптацію. У шкільному віці слухові порушення часто мають поступовий або прихований характер, що ускладнює їх своєчасне виявлення в межах рутинних медичних оглядів. Водночас саме в цей період формуються ключові когнітивні, мовленнєві та соціально-комунікативні навички, тому навіть незначне зниження слуху може мати кумулятивний негативний вплив на навчальний процес, поведінку та психоемоційний розвиток дитини. Це підкреслює необхідність безперервного аудіологічного моніторингу не лише в неонатальному періоді, але й упродовж усього дитячого та підліткового віку, з особливою увагою до дітей шкільного віку. Зокрема, систематичний огляд J. Wang *et al.* [7] продемонстрував зростання поширеності порушень слуху серед дітей та підкреслив важливість раннього виявлення і реабілітаційного супроводу. У систематичному огляді R.S. Melo *et al.* [8] показано позитивний вплив реабілітаційних програм на рівновагу та функціональну активність дітей із сенсоневральною втратою слуху.

За інформацією МОЗ України та Всесвітньої організації охорони здоров'я, в Україні налічується близько 40 тис. осіб з інвалідністю, пов'язаною з порушеннями слуху. Серед учнів закладів загальної середньої освіти різних типів приблизно п'ята частина представлена дітьми зі зниженим слухом або глухотою, що обумовлює необхідність створення спеціальних умов для навчання, комунікації та реабілітації [2, 6]. Порушення слуху є одним із найпоширеніших порушень психофізичного розвитку у новонароджених. У 85 % випадків втрата слуху має вроджений характер або виникає протягом перших 1-2 років життя, тобто у домовленнєвий період і на початкових етапах формування мовлення, які є критично важливими для подальшого пізнавального, мовленнєвого та соціального розвитку дитини. За даними літератури, до 80 % випадків порушень слуху припадає на сенсоневральні форми, для корекції яких можуть застосовуватися сучасні методи слухопротезування, включаючи системи кохлеарної імплантації [4]. З огляду на високу поширеність порушень слуху серед дітей, тенденцію до зростання кількості осіб із порушеннями слуху у світі, а також визначальний вплив слуху на мовленнєвий, когнітивний та соціальний розвиток, кохлеарна імплантація набула широкого застосування як один із ефективних способів попередження та подолання наслідків глухоти. Водночас ефективність кохлеарної імплантації не обмежується хірургічним втручанням, а значною мірою залежить від подальшої реабілітації з використанням сучасних асистивних технологій, спрямованих на покращення сприйняття звукової інформації, розвиток комунікативних навичок, підвищення рівня автономності дитини та забезпечення її повноцінної участі в освітньому процесі й соціальному середовищі.

Таким чином, актуальним залишається узагальнення сучасних наукових даних щодо ролі допоміжних технологій у комплексній реабілітації дітей із порушеннями слуху та визначення перспективних напрямів їх застосування для покращення слухового сприйняття, комунікації та соціальної інтеграції. Метою дослідження було систематизувати та проаналізувати сучасні наукові дані щодо використання допоміжних технологій у реабілітації дітей із порушеннями слуху, зокрема дітей із кохлеарними імплантами.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено систематичний огляд сучасних наукових джерел щодо асистивних технологій, що застосовуються для реабілітації дітей із порушеннями слуху, зокрема дітей із кохлеарними імплантами. Аналіз літератури охоплював дослідження ефективності вібраційних та світлових сигналів, FM-систем, петльових індукційних систем, а також тексто-

вих і відео-комунікаційних телефонів, з акцентом на їхній вплив на автономність, соціальну інтеграцію та участь дітей у навчальному процесі. Систематичний огляд виконано відповідно до Заяви PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) із дотриманням оновлених вимог до прозорості та повноти звітності [9].

Дослідницьке питання було сформульовано за моделлю PICO, де Population (P) – діти віком 0-18 років із порушеннями слуху, у тому числі після кохлеарної імплантації; Intervention (I) – асистивні технології (слухові апарати, системи кохлеарної імплантації, FM-системи, індукційні петлі, вібраційні та світлові сигнали, текстові й відео-комунікаційні засоби); Comparison (C) – стандартні підходи до реабілітації або відсутність спеціалізованих асистивних технологій; Outcomes (O) – показники розпізнавання мовлення, участі в навчальному процесі, соціальної інтеграції та якості життя [9].

Інформаційний пошук проводили у базах даних PubMed, Scopus та Web of Science за період з 1 січня 2010 року по 31 грудня 2025 року. Використовували комбінації ключових слів та MeSH-термінів: "hearing impairment", "children", "assistive technology", "cochlear implant", "FM system", "assistive listening devices", "speech perception", із застосуванням логічних операторів AND/OR. Додатково аналізували посилання в релевантних статтях для виявлення додаткових джерел. Критерії включення охоплювали: (1) дослідження за участю дітей віком до 18 років із різними формами порушення слуху; (2) наявність опису застосування принаймні одного типу асистивних технологій у контексті реабілітації; (3) подані кількісні або якісні результати, пов'язані з клінічними, функціональними чи психосоціальними наслідками; (4) публікація в рецензованих журналах англійською або українською мовами. До аналізу не включали оглядові матеріали без чіткої методології пошуку, експертні коментарі, окремі випадки без систематизованої оцінки ефективності, а також роботи, що стосувалися виключно дорослих пацієнтів.

Результати систематичного пошуку. На етапі ідентифікації в базах даних було виявлено 312 записів. Після видалення дублікатів ($n = 44$) для подальшого аналізу залишено 268 публікацій. У ході первинного скринінгу заголовків та анотацій виключено 194 роботи, які не відповідали попередньо визначеним критеріям включення. Повнотекстову оцінку проведено для 74 статей, із яких 21 дослідження відповідали всім критеріям відбору та були включені до якісного синтезу. Схематизований процес відбору досліджень відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 представлено на рисунку 1, де відображено кількість записів і причини їх виключення на кожному етапі.

PRISMA-діаграма процесу відбору досліджень відповідно до PRISMA 2020



Рисунок 1. PRISMA-діаграма процесу відбору досліджень відповідно до PRISMA 2020

Джерело: розроблено авторами відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 на основі власних даних систематичного пошуку та відбору досліджень

Оцінку ризику упередженості у включених дослідженнях виконували із застосуванням відповідних інструментів: для когортних та спостережних досліджень – шкали Newcastle–Ottawa, для опублікованих систематичних оглядів – інструменту AMSTAR-2. Аналіз виконували двоє незалежних дослідників; розбіжності в оцінках вирішували шляхом обговорення до досягнення консенсусу.

Характеристика включених досліджень. До якісного синтезу включено 21 дослідження, опублікованих у 2010-2025 роках. Серед них переважали проспективні когортні дослідження, клінічні спостереження та порівняльні дослідження ефективності слухопротезних і допоміжних технологій у дітей із порушеннями слуху. Зокрема, було проаналізовано роботи Z. Guo *et al.* [1], J. Wang *et al.* [7], R.S. Melo *et al.* [8]. Відбір досліджень здійснювали відповідно до рекомендацій PRISMA 2020. Основними оцінюваними результатами були показники розпізнавання мовлення, співвідношення сигнал/шум (SNR), рівень навчальної активності, соціальна інтеграція та показники якості життя [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У проаналізованих дослідженнях розглядали широкий спектр асистивних технологій, що використовуються для підтримки дітей із порушеннями слуху. До них належали слухові апарати, системи кохлеарної імплантації, FM-системи, індукційні петлі, засоби візуального та вібраційного сповіщення, а також цифрові технології комунікації, зокрема платформи текстового та відеозв'язку. Найчастіше дослідження були присвячені оцінці ефективності слухових апаратів, кохлеарних імплантів і FM-систем, тоді як засоби візуального та вібраційного сповіщення розглядали переважно як додаткові інструменти підтримки повсякденної діяльності та безпеки дітей із порушеннями слуху.

Пріоритетом національної політики є розвиток та оптимізація системи підтримки дітей з особливими потребами, включно з тими, хто має порушення слуху. В Україні впроваджуються міжнародні стандарти надання допомоги дітям із порушеннями слуху, зокрема обов'язковий неонатальний скринінг, розширення доступу до слухопротезування високотехнологічними засобами, включно з кохлеарними імплантами, водночас посилюється раннє втручання, спрямоване на корекцію слухових та мовленнєвих порушень у новонароджених та дітей раннього віку, а також розвиваються інклюзивні програми в освіті та соціальній адаптації. Зазначені тенденції обумовлюють потребу в удосконаленні існуючих підходів до слухомовленнєвого розвитку дітей із порушеннями слуху, а також у модернізації організаційних і технологічних аспектів корекційно-розвиткової допомоги. Упродовж 2020-2025 років за даними S.T. Mohamed *et al.* [10] відбулися суттєві зміни у розумінні особливих освітніх потреб дітей із порушеннями слуху, що знайшло відображення у впровадженні більш інклюзивних підходів, розширенні можливостей використання допоміжних технологій та посиленні уваги до індивідуалізації освітнього й реабілітаційного супроводу.

Отримані результати узгоджуються з сучасними міжнародними даними [1-2], які підтверджують ефективність комплексного застосування асистивних технологій у дітей із порушеннями слуху. Комбіноване використання слухопротезних засобів та систем підсилення сигналу створює сприятливі умови для формування слухомовленнєвих навичок, покращення академічної успішності та соціальної адаптації. З огляду на клінічну різноманітність порушень слуху, для систематизації підходів до їх оцінки у таблиці 1 наведено класифікацію за етіологією, ступенем тяжкості (порогом слуху), часом виникнення, симетрією ураження та формою на аудіограмі.

Таблиця 1. Класифікація порушень слуху за основними клінічними критеріями

За етіологією	За рівнем тяжкості (порог слуху)	За часом виникнення	За симетрією	За формою на аудіограмі
Кондуктивна (провідникова) приглухуватість Сенсоневральна (нейросенсорна) приглухуватість Змішана приглухуватість Центральна приглухуватість	Легка: 20-40 дБ Помірна: 41-55 дБ Виражена помірна: 56-70 дБ Важка: 71-90 дБ Глибока: понад 90 дБ	Вроджена Набута	Одностороння двостороння	Рівна Високочастотна Низькочастотна Куполоподібна / U-подібна

Джерело: складено авторами на основі [1-2, 7]

За даними Y.C. Hung *et al.* [11] етіологією порушення слуху поділяють на кілька основних форм, кожна з яких має різні патогенетичні механізми, клінічні прояви та підходи до лікування й реабілітації. Сенсоневральна (нейросенсорна) приглухуватість виникає внаслідок ураження рецепторного апарату внутрішнього вуха (волоскових клітин завитки), слухового нерва або їхніх центральних провідникових шляхів. Ця форма є найпоширенішою та, як правило, має стійкий або прогресуючий характер. До її причин належать генетичні чинники, внутрішньоутробні інфекції, перинатальні ураження, ототоксичний вплив лікарських засобів, шумова травма, вірусні захворювання та судинні порушення. Окрему клінічну форму становить раптова втрата слуху, яка характеризується швидким зниженням слухової функції протягом періоду до 72 годин. За даними O. Kuzenko *et al.* [6] та J. Wang *et al.* [7] якщо патологічний процес локалізується у внутрішньому вусі або слуховому нерві, говорять про раптову сенсоневральну втрату слуху (SSNHL). У випадках, коли причину такого стану не вдається встановити навіть після повного клінічного обстеження, діагностують ідіопатичну раптову сенсоневральну втрату слуху, що є найбільш поширеним варіантом SSNHL у клінічній практиці.

За даними C. Pflug *et al.* [12] та R.S. Melo *et al.* [8] кондуктивна (провідникова) приглухуватість зумовлена порушенням проведення звукових коливань через структури зовнішнього або середнього вуха. До найпоширеніших причин належать запальні процеси середнього вуха (гострий та хронічний середній отит), ексудативний отит, перфорація барабанної перетинки, аномалії розвитку слухових кісточок, а також інші механічні перешкоди для проходження звуку. За цієї форми внутрішнє вухо зберігає функціональну цілісність, а слухова функція в багатьох випадках може бути повністю або частково відновлена після усунення етіологічного чинника.

Змішана приглухуватість поєднує ознаки як кондуктивного, так і сенсоневрального ураження, що свідчить про одночасне залучення структур середнього та внутрішнього вуха. За даними E. Nightengale *et al.* [13] центральна приглухуватість зумовлена порушенням обробки слухової інформації на рівні центральної нервової системи – у підкіркових

структурах або корі головного мозку. При цьому периферичні відділи слухового аналізатора можуть залишатися анатомічно та функціонально збереженими. За даними N. Tye-Murray *et al.* [14] такий тип порушення слуху часто спостерігається при тривалих хронічних запальних захворюваннях середнього вуха, ускладнених вторинним ураженням рецепторного апарату, і потребує комплексного підходу до лікування та реабілітації.

Детальне визначення типу, тяжкості, часу виникнення, симетрії та форми порушення слуху дозволяє не лише систематизувати клінічні дані, але й сформулювати основу для точної діагностики та оцінки потреб дитини у медичній та реабілітаційній допомозі. Діагностика слуху є критично важливою на всіх етапах розвитку дитини, оскільки своєчасне виявлення порушень дозволяє підібрати ефективні методи корекції та запобігти вторинним порушенням мовлення, когнітивного та соціального розвитку. Однак за даними PravoChuty [4] навіть після встановлення діагнозу важливим аспектом є проведення комплексної реабілітації, що включає використання сучасних асистивних технологій, слухопротезування або кохлеарної імплантації, навчання слухомовленнєвим навичкам та адаптацію дитини до освітнього та соціального середовища.

Реабілітація є необхідною для пацієнтів із неповним відновленням слуху та спрямована на відновлення функціональних можливостей і поліпшення якості життя. Рекомендується надавати консультування щодо потенційних переваг використання слухопротезних технологій та інших допоміжних заходів, оскільки систематичні огляди демонструють їхній позитивний вплив на функціональні та соціальні аспекти життя. За даними E.M. Fitzpatrick *et al.* [15] впровадження цих технологій потребує відповідного консультування та ресурсного забезпечення. Регулярне використання слухопротезів та супровідних заходів слід розглядати як невід'ємну складову комплексної реабілітаційної підтримки, спрямованої на оптимізацію функціональної інтеграції та соціальної участі дитини.

Реабілітація пацієнтів із залишковою сенсоневральною приглухуватістю після гострого епізоду є необхідною для відновлення функціональних можливостей та підвищення якості життя. На основі

Клінічної настанови «Тактика ведення пацієнтів з раптовою і гострою сенсоневральною приглухуватістю» [16], затвердженої МОЗ України у 2022 році, пацієнтам рекомендується надавати консультування щодо потенційних переваг застосування слухопротезних технологій та інших допоміжних заходів. Використання слухопротезів сприяє покращенню слухових функцій, підвищенню якості життя та підтримці емоційного стану пацієнта, водночас забезпечуючи розширення можливостей для участі у повсякденних діяльностях.

Апаратна реабілітація дітей зі слуховими порушеннями базується на використанні технічних рішень, спрямованих на компенсацію слухового дефіциту та покращення можливостей спілкування. До таких засобів належать *слухові апарати, системи кохлеарної імплантації, пристрої для підсилення*

звуку, а також вібраційні й світлові системи оповіщення. Додаткову підтримку забезпечують сучасні цифрові засоби комунікації, включаючи *текстові сервіси та спеціалізовані мобільні технології*. Слухові апарати є одним із основних засобів слухової реабілітації дітей із порушеннями слуху. На відміну від дорослих пацієнтів, слухопротезування у дитячому віці спрямоване не лише на компенсацію втрати слуху, але й на забезпечення умов для формування слухового сприйняття, розвитку мовлення та комунікативних навичок. У зв'язку з цим для дітей застосовують спеціалізовані моделі слухових апаратів і адаптовані алгоритми налаштування, які враховують вікові особливості слухової системи, ступінь втрати слуху та потреби мовленнєвого розвитку [17]. До «дитячих» слухових апаратів існують певні вимоги, які відображені в Таблиці 2.

Таблиця 2. Критерії функціональності та безпечності дитячих слухових апаратів

Критерій	Опис характеристик
Гнучкість характеристик	Налаштування відповідно до дитячого алгоритму DSL з мінімальним рівнем спотворень
Механічна безпечність	Використання гіпоалергенних матеріалів, міцна конструкція, відсутність дрібних елементів
Акустична безпечність	Контроль максимального рівня вихідного звукового тиску, компресія (переважно голосова), можливість відключення регулятора гучності
Прогнозованість використання	Наявність світлової індикації роботи пристрою, систем контролю правильності встановлення вкладки та засобів дистанційного керування
Надійність функціонування	Забезпечення стабільної роботи апарату в різних умовах експлуатації
Можливість активації/деактивації «дорослих» функцій	Наявність опцій активації або деактивації окремих функцій, зокрема спрямованого мікрофона чи перемикання програм залежно від потреб користувача

Примітки: DSL – desired sensation level

Джерело: складено авторами на основі [2, 7, 17]

За даними J.N. Li *et al.* [17] сучасні слухові апарати представлені різними конструктивними варіантами, серед яких найбільш поширеними є заушні та внутрішньовушні моделі. Заушні пристрої розміщуються позаду вушної раковини та забезпечують можливість широкого індивідуального налаштування залежно від ступеня втрати слуху. Внутрішньовушні моделі виготовляються відповідно до анатомічних особливостей зовнішнього слухового ходу конкретного користувача та розташовуються безпосередньо у вусі.

У дитячому віці перевага надається заушним слуховим апаратам, оскільки анатомічні особливості зовнішнього слухового ходу у дітей раннього віку обмежують можливість використання внутрішньовушних конструкцій. Крім того, активний ріст дитини потребує регулярного оновлення індивідуальних вушних вкладок та корекції параметрів слухопротезування для забезпечення оптимальної якості звукового сигналу. Ефективність слухопротезування визначається не лише правильним підбором технічного засобу, але й подальшою слуховою реабілітацією. Після встановлення слухового

апарата важливим є формування навичок сприйняття та інтерпретації звукової інформації. Реабілітаційний процес передбачає поступове ознайомлення дитини з різними акустичними стимулами, розвиток умінь локалізації джерела звуку, розрізнення мовленнєвих і немовленнєвих сигналів, а також удосконалення слухової уваги та комунікативних навичок. Такий комплексний підхід сприяє більш ефективній адаптації до використання слухових апаратів і покращує результати слухомовленнєвого розвитку [15, 17]. Кохлеарна імплантація належить до сучасних високотехнологічних методів слухової реабілітації та застосовується у пацієнтів із тяжкою або глибокою сенсоневральною втратою слуху, коли традиційне слухопротезування не забезпечує достатнього сприйняття мовлення та розвитку слухових функцій [17]. На відміну від слухових апаратів, які підсилюють акустичний сигнал і використовують збережені структури слухового аналізатора, система кохлеарної імплантації забезпечує електричну стимуляцію волокон слухового нерва, компенсуючи недостатню функцію пошкоджених сенсорних клітин внутрішнього вуха [18].

Згідно з роботами F. Nassrallah *et al.* [18] система кохлеарної імплантації складається з двох компонентів (внутрішнього та зовнішнього). Внутрішня частина включає приймач-стимулятор та електродний масив, який імплантується до завитки. До зовнішнього компонента належать мовний процесор, передавальна котушка та з'єднувальні елементи, що забезпечують передачу інформації між зовнішньою та внутрішньою частинами системи. Передача сигналу здійснюється через магнітне з'єднання між котушкою та імплантованим приймачем. Результати досліджень J.N. Li *et al.* [17] та F. Nassrallah *et al.* [18] свідчать, що використання кохлеарних імплантів сприяє покращенню сприйняття звуків навколишнього середовища, підвищенню розбірливості мовлення та ефективності комунікації в різних акустичних умовах. Особливе значення кохлеарна імплантація має у дитячому віці, оскільки створює передумови для формування слухомовленнєвих навичок, навчальної діяльності та соціальної адаптації. Водночас ефективність імплантації залежить не лише від хірургічного втручання, але й від подальшого комплексного реабілітаційного супроводу. Після активації системи важливими складовими реабілітації є індивідуальне налаштування мовного процесора, його технічна підтримка, розвиток слухового сприйняття, формування мовлення та вдосконалення комунікативних

навичок. Саме поєднання технологічної корекції слуху та тривалої слухомовленнєвої реабілітації забезпечує найбільш повну реалізацію потенціалу кохлеарної імплантації.

Згідно з даними J.S. Kim & C.H. Kim [19] системи підсилення звуку (Assistive Listening Systems (ALS)/ Assistive Listening Devices (ALDs)) є групою технологій, призначених для покращення розуміння мовлення та якості звуку у складних акустичних умовах, особливо в громадських місцях, де фоновий шум, відстань до джерела звуку чи реверберація знижують розбірливість мовлення для людей з порушенням слуху. ALS працюють за принципом покращення відношення сигнал/шум, що є ключовим для розпізнавання мови особами з ослабленим слухом у реальних умовах слухання – особливо коли традиційні слухові апарати або кохлеарні імпланти не забезпечують достатнього результату. FM-система належить до бездротових ALS, що використовує частотну радіомодуляцію для передачі звуку з джерела (наприклад, мікрофона лектора або аудіосистеми сцени) безпосередньо до приймача користувача, який може бути інтегрований у слуховий апарат або призначений у вигляді окремого пристрою – приймача, що підключається до слухового апарату чи навушника. Рисунок 2 демонструє ключові можливості FM-систем у покращенні сприйняття мовлення.

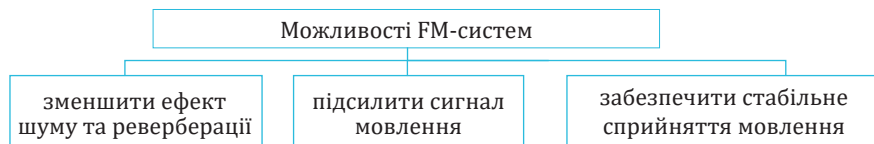


Рисунок 2. Ключові можливості FM-систем

Джерело: складено авторами на основі [2, 7, 19]

Представлена на Рисунку 2 система дозволяє підсилювати сигнал мовлення без впливу фонових шумів і відстані між джерелом звуку та слухачем. Вона зменшує ефект реверберації, передаючи сигнал на окремій радіочастоті, незалежній від загального звукового поля приміщення, що забезпечує стабільність сприйняття мовлення навіть у великих залах чи відкритих просторах. Наукові дослідження підтверджують, що застосування FM-систем значно покращує розпізнавання мови в умовах високого шуму, що особливо важливо у навчальних закладах. Індукційна петля є типом ALS, який формує електромагнітне поле у визначеному просторі, яке може бути сприйняте бездротово безпосередньо слуховими апаратами чи кохлеарними процесорами, обладнаними Telecoil (T-coil). Ця технологія дозволяє уникати проблем, пов'язаних з фоновим шумом та відстанню, оскільки сигнал передається безпосередньо у вушне обладнання без проміжних акустичних кроків [20]. Обидва типи систем – FM-системи та

індукційні петлі – широко застосовуються, їх порівняльна характеристика наведена в Таблиці 3.

Результати досліджень A. Flores Ramones & M.S. Del-Rio-Guerra [21] демонструють, що саме вібраційні та світлові сигнали є важливою складовою асистивних технологій, що забезпечують альтернативні канали сповіщення для осіб із глухотою або значною втратою слуху. Традиційні звукові сигнали часто не сприймаються людьми з порушенням слуху, що створює ризики для безпеки та обмежує участь у повсякденних активностях. За допомогою вібраційних (тактильних) і світлових (візуальних) сповіщень, інформація про важливі події може бути доступною через інші сенсорні системи, що відповідає принципам сенсорної заміни та мультисенсорної підтримки в асистивних технологіях.

Вібраційні сигнали використовують тактильну стимуляцію для повідомлення про важливі звукові події, наприклад дзвінки, будильники або аварійні сигнали. Такі системи можуть бути реалізовані у

вигляді носних пристроїв, браслетів, килимків або підставок під ліжко, що вібрують, коли навколишня система виявляє звукову подію. Практичні дослідження показують, що носимі вібраційні пристрої здатні ефективно ідентифікувати важливі звуки та передавати їх користувачеві через тактильний

зворотний зв'язок, що підвищує сприйняття подій і безпеку в повсякденному житті [22]. Згідно з даних "Healthy Hearing" [23] таке тактильне сповіщення ефективно у випадках, коли звуковий сигнал недостатній або недостатній, наприклад під час сну або в шумному середовищі.

Таблиця 3. Основні характеристики FM-системи та індукційних петель

Характеристика	FM-системи	Індукційні петлі
Принцип передачі	Радіоформа модуляція сигналу (частотна радіо) до приймача	Магнітне поле в приміщенні, що приймається слуховим апаратом/телекоєм
Підключення у слуховий апарат	Потребує окремого приймача або інтеграції	Безпосередньо через T-coil/телекоел у слуховому апараті або кохлеарному імпланті
Передача сигналу	До окремого приймача	Пряме надсилання
Якість звуку / SNR	Дуже добрий SNR на відстані	Дуже високий SNR на відстані
Споживання енергії	Приймачі можуть збільшувати споживання батареї слухового апарата	Немає впливу на батарею користувача; енергія – у петлі
Сфера застосування	Відкриті простори, великі зали, навчальні класи	Громадські приміщення, театри, конференц-зали, кінотеатри, аудиторії
Переваги	Гнучкість у налаштуванні відстані; підтримка великої кількості користувачів	Простота використання; не потребує окремих приймачів

Примітки: SNR – signal-to-noise ratio

Джерело: складено авторами на основі [2, 20]

Світлові сигнали реалізуються через стробоскопічні лампи, LED-індикатори або індикатори в пристроях оповіщення, які спалахують або змінюють інтенсивність світла у момент активації звукового сигналу (наприклад, дверний дзвінок, телефонний виклик, сигнал диму). Такі візуальні попередження дозволяють одразу ідентифікувати подію без використання звуку, що особливо важливо у громадських або домашніх умовах, де звукові сигнали недоступні особам із важкою втратою слуху. Комбінація світлових і вібраційних сигналів ще більше підвищує надійність сповіщення та інклюзивність середовища, оскільки охоплює різні сенсорні канали одночасно [24].

Ці технології часто об'єднуються в сучасних системах домашнього обладнання, що інтегрують розумні датчики, мобільні сповіщення, IoT-пристрої та персональні носимі пристрої, щоб повідомляти про важливі події в реальному часі з налаштуванням інтенсивності вібрації чи індикаторів світла залежно від уподобань користувача. Розвиток таких рішень відповідає ширшій тенденції впровадження асистивних технологій для покращення доступності та самостійності людей із порушеннями слуху у повсякденному житті. Згідно з даними E. Bahçekapılı & A. Ayaz [25] використання світлових і вібраційних сигналів у асистивних системах відповідає концепції сенсорної заміни, де інформація про звукові події передається через інші сенсорні модальності (тактильну або візуальну), що дозволяє компенсувати втрачену слухову інформацію іншим шляхом. Такий підхід базується на нейропластичності мозку,

що дозволяє адаптуватися до сигналів, які надходять через альтернативні сенсорні канали.

Телефони з текстовими функціями та пристрої для текстового або відеозв'язку є важливими компонентами сучасних асистивних технологій, що забезпечують безбар'єрну комунікацію для людей із порушенням слуху. Ці технології дозволяють користувачам обмінюватися інформацією альтернативними способами (alternative communication), включаючи текстові повідомлення, чат-інтерфейси та відеодзвінки з мовою жестів або субтитрами. За даними P.A. Rodríguez-Correa *et al.* [26] сучасні смартфони з текстовими функціями включають засоби обміну SMS, миттєвих повідомлень (IM), чат-інтерфейси та адаптовані клавіатури, що значно покращують доступ до телефонної комунікації у порівнянні зі звичайними голосовими викликами. Як показують дослідження, текстові функції підвищують самостійність та участь у соціальному житті людей із втратою слуху, оскільки усувають залежність від розпізнавання мовлення в аудіальному каналі, що для них є проблематичним або неможливим.

Крім того, сучасні смартфони та комп'ютерні платформи підтримують відеозв'язок з мовою жестів, що дозволяє людям, які спілкуються жестовою мовою, виконувати відеодзвінки або відеочати, де співрозмовники можуть обмінюватися інформацією візуально. Такий формат комунікації особливо цінний для користувачів, які не користуються текстовою мовою як першою мовою, забезпечуючи високу точність та природність комунікації. За даними наукового огляду M. Rivas Velarde *et al.* [27]

відео-ASL-платформи значно покращують комунікативний доступ у професійному, соціальному та освітньому контекстах.

Ефективність цих технологій підкріплюється дослідженнями у сфері цифрової доступності та інклюзивної комунікації, які показують, що інтеграція текстових і відеоінструментів сприяє зниженню бар'єрів у комунікації, покращенню психосоціального благополуччя та розширенню соціальних можливостей людей із сенсорними порушеннями. Наприклад, згідно з даними M.J. Myers *et al.* [28] та S. Sabbagh *et al.* [29] використання відеозв'язку з мовою жестів або автоматичними субтитрами у клієнтських службах сприяє більшому рівню якісної взаємодії у сферах охорони здоров'я, освіти та роботи.

Отже, отримані результати свідчать, що впровадження асистивних технологій у систему реабілітації дітей із порушеннями слуху відповідає сучасним доказовим підходам, відображеним у відібраних клінічних та експериментальних дослідженнях. Такі технології сприяють підвищенню ефективності слухо-мовленнєвої реабілітації, розширюють можливості комунікативного розвитку дитини та підтримують її адаптацію в освітньому й соціальному середовищі. У зв'язку з цим асистивні технології доцільно розглядати як невід'ємний компонент комплексної слухо-мовленнєвої та психосоціальної підтримки дітей із порушеннями слуху.

ВИСНОВКИ

1. Результати аналізу 21 наукової публікації, опублікованої у 2010–2025 роках, свідчать про важливу роль допоміжних технологій у комплексній реабілітації дітей із порушеннями слуху. Найбільш поширеними засобами апаратної підтримки залишаються слухові апарати, кохлеарні імпланти та системи дистанційної передачі звуку (FM-системи), ефективність яких підтверджена численними клінічними та оглядовими дослідженнями.

2. Аналіз літературних даних показав, що використання сучасних слухопротезних технологій сприяє покращенню слухового сприйняття, розбірливості мовлення, сприйняття мовлення в умовах фонового шуму та підвищенню ефективності комунікації. Інтеграція допоміжних технологій для комунікації дозволяє дітям із порушеннями слуху активніше брати участь у навчальному процесі,

соціальних взаємодіях та повсякденному житті, покращуючи їхню якість життя та психосоціальне благополуччя.

3. Встановлено, що поряд із традиційними слуховими апаратами та кохлеарними імплантами важливу роль відіграють додаткові допоміжні технології, зокрема FM-системи, індукційні петлі, вібраційні та світлові сигнальні пристрої, засоби текстової комунікації, відеозв'язку та автоматичного субтитрування. Їх застосування розширює можливості доступу до інформації, підвищує безпеку та сприяє більшій незалежності дітей у повсякденному житті.

4. Результати проаналізованих досліджень свідчать, що інтеграція допоміжних технологій у навчальне середовище позитивно впливає на академічну успішність, соціальну адаптацію та якість життя дітей із порушеннями слуху. Використання сучасних засобів підтримки комунікації сприяє активнішій участі дітей у навчальному процесі, покращує взаємодію з однолітками та полегшує включення до суспільного життя.

5. Практичне значення отриманих результатів полягає у підтвердженні доцільності раннього впровадження допоміжних технологій як складової мультидисциплінарної реабілітації дітей із порушеннями слуху. Вибір конкретних технологічних рішень повинен здійснюватися індивідуально з урахуванням віку дитини, ступеня втрати слуху, освітніх потреб та умов повсякденного функціонування. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні довгострокової ефективності новітніх цифрових допоміжних технологій, систем автоматичного розпізнавання мовлення та субтитрування, а також їх впливу на освітні результати, соціальну інтеграцію та якість життя дітей із кохлеарними імплантами.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Немає.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори зазначають про відсутність конфлікту інтересів.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Guo Z, Ji W, Song P, Zhao J, Yan M, Zou X. Global, regional, and national burden of hearing loss in children and adolescents, 1990–2021: A systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Public Health*. 2024;24:2521. DOI: [10.1186/s12889-024-20010-0](https://doi.org/10.1186/s12889-024-20010-0)
- [2] World Health Organization. World report on hearing [Internet]. 2021 March 3 [cited 2025 November 11]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/world-report-on-hearing>
- [3] The BEARR Trust. Project report: The voice of Ukrainians with hearing impairments [Internet]. 2025 February 6 [cited 2025 November 11]. Available from: <https://bearr.org/2025/02/06/project-report-the-voice-of-ukrainians-with-hearing-impairments/>

- [4] PravoChuty: Analysis of hearing screening status among newborns in Ukraine [Internet]. [cited 2025 November 11]. Available from: <https://surl.it/wjvebr>
- [5] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. z0746-25. On the Approval of the Procedure for the Provision of Medical Care in Relation to the Organisation of Screening and Diagnosis of Hearing Impairments in Children [Internet]. 2025 April 29 [cited 2025 November 11]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/go/z0746-25>
- [6] Kuzenko O, Liannoi M, Kravets N, Vaskiv T. Ways of implementing auditory-verbal rehabilitation tasks in children with cochlear implants. *Educ Horiz* 2024;59(2):55–61. DOI: 10.15330/obrii.59.2.55-58
- [7] Wang J, Sung V, Carew P, Burt RA, Liu M, Wang Y, et al. Prevalence of childhood hearing loss and secular trends: A systematic review and meta-analysis. *Acad Pediatr*. 2019;19(5):504–14. DOI: 10.1016/j.acap.2019.01.010
- [8] Melo RS, Lemos A, Paiva GS, Ithamar L, Lima MC, Eickmann SH, et al. Vestibular rehabilitation exercise programs to improve postural control, balance, and gait in children with sensorineural hearing loss: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;127:109650. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109650
- [9] PRISMA Statement. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [Internet]. [cited 2025 November 11]. Available from: <https://www.prisma-statement.org/>
- [10] Mohamed ST, Hazzaa N, Abdel Rahman T, Ezz Eldin DM, Elhusseiny AM. Efficacy of vestibular rehabilitation program in children with balance disorders and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2024;179:111931. DOI: 10.1016/j.ijporl.2024.111931
- [11] Hung YC, Chen PH, Lin TH, Lim TZ. Children with unilateral hearing loss after newborn hearing screening in Taiwan. *Am J Audiol*. 2022;31(3):646–55. DOI: 10.1044/2022_AJA-22-00019
- [12] Pflug C, Kiehn S, Koseki JC, Pinnschmidt H, Müller F, Nienstedt JC, et al. Prognostic factors in non-organic hearing loss in children. *Int J Audiol*. 2022;61(5):400–7. DOI: 10.1080/14992027.2021.1922942
- [13] Nightengale E, Yoon P, Wolter-Warmerdam K, Daniels D, Hickey F. Understanding hearing and hearing loss in children with Down syndrome. *Am J Audiol*. 2017;26(3):301–8. DOI: 10.1044/2017_AJA-17-0010
- [14] Tye-Murray N, Spehar B, Sommers M, Mauzé E, Barcroft J, Grantham H. Teaching children with hearing loss to recognize speech: Gains made with computer-based auditory and/or speechreading training. *Ear Hear*. 2022;43(1):181–91. DOI: 10.1097/aud.0000000000001091
- [15] Fitzpatrick EM, Al-Essa RS, Whittingham J, Fitzpatrick J. Characteristics of children with unilateral hearing loss. *Int J Audiol*. 2017;56(11):819–28. DOI: 10.1080/14992027.2017.1337938
- [16] Ministry of Health of Ukraine. [Clinical guideline: Management strategy for patients with sudden and acute sensorineural hearing loss](#). Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2022. 74 P.
- [17] Li JN, Chen S, Zhai L, Han DY, Eshraghi AA, Feng Y, et al. The advances in hearing rehabilitation and cochlear implants in China. *Ear and Hearing*. 2017;38(6):647–52. DOI: 10.1097/AUD.0000000000000441
- [18] Nassrallah F, Tang K, Whittingham J, Sun H, Fitzpatrick EM. Auditory, social, and behavioral skills of children with unilateral/mild hearing loss. *J Deaf Stud Deaf Educ*. 2020;25(2):167–77. DOI: 10.1093/deafed/enz041
- [19] Kim JS, Kim CH. A review of assistive listening devices and digital wireless technology for hearing instruments. *Korean J Audiol*. 2014;18(3):105–11. DOI: 10.7874/kja.2014.18.3.105.
- [20] Kaufmann T, Sterkens J, Woodgate JM. [Hearing loops. The preferred assistive listening technology](#). *J Audio Eng Soc*. 2015;63(4):298–302.
- [21] Flores Ramones A, Del-Rio-Guerra MS. Recent developments in haptic devices designed for hearing-impaired people: A literature review. *Sensors*. 2023;23(6):2968. DOI: 10.3390/s23062968
- [22] Yağanoğlu M, Köse C. Real-time detection of important sounds with a wearable vibration-based device for hearing-impaired people. *Electronics*. 2018;7(4):50. DOI: 10.3390/electronics7040050
- [23] Turner J. Alerting devices for hearing-impaired individuals [Internet]. 2025 February 10 [cited 2025 November 11]. Available from: <https://myhearingcenters.com/blog/alerting-devices-for-hearing-impaired-users/>
- [24] Minnesota Department of Human Services, Deaf and Hard of Hearing Services. Assistive technology: Alerting devices for people who are deaf or hard of hearing [Internet]. [cited 2025 November 11]. Available from: <https://mn.gov/deaf-hard-of-hearing/assistive-technology/alerting-devices>
- [25] Bahçekapılı E, Ayaz A. Assessing the impact of assistive technologies on the lives of the hearing impaired: A bibliometric analysis. In: *Transforming media accessibility in Europe*. Cham: Springer; 2024. P. 337–56. DOI: 10.1007/978-3-031-60049-4_19
- [26] Rodríguez-Correa PA, Fernández-Batanero JM, Montenegro-Rueda M. Benefits and development of assistive technologies for communication between deaf and hearing people: A systematic review. *Front Educ*. 2023;8:1121597. DOI: 10.3389/educ.2023.1121597
- [27] Rivas Velarde M, Jagoe C, Cuculick J. Video relay interpretation and overcoming barriers in health care for deaf users: Scoping review. *J Med Internet Res*. 2022;24(6):e32439. DOI: 10.2196/32439
- [28] Myers MJ, Annis IE, Withers J, Williamson L, Thomas KC. Access to effective communication aids and services among American Sign Language users across North Carolina: disparities and strategies to address them. *Health Commun*. 2022;37(8):962–71. DOI: 10.1080/10410236.2021.1878594

- [29] Sabbagh S, Amiri M, Khorramizadeh M, Iranpourmobarake Z, Nickbakht M. Neonatal hearing screening: Prevalence of unilateral and bilateral hearing loss and associated risk factors. *Cureus*. 2021;13(6):e15947. DOI: [10.7759/cureus.15947](https://doi.org/10.7759/cureus.15947)

Yurii Marushko

Doctor of Medical Sciences, Professor
O.O. Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Iryna Kondratenko

Acting Head of the Hearing and Speech Pathology Department "SUVAG"
MNPE "St. Michael's Clinical Hospital of Kyiv"
01601, 39/1 Shovkovychna Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0003-6261-7567>

Olha Khomych

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
O.O. Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-9272-7159>

Svitlana Khodakivska

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
O.O. Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-0082-6561>

Implementation of assistive technologies for rehabilitation of children with hearing impairments

Abstract

Relevance. Hearing impairments in children negatively affect speech development, cognitive functions, learning and social adaptation, whereas the use of assistive technologies helps compensate for sensory deficits, improve speech perception and promote the child's more effective integration into educational and social environments.

Aim: To analysed recent scientific publications on assistive technologies for the rehabilitation of children with hearing impairments, with a focus on the effectiveness of their use in children with cochlear implants.

Materials and methods. A systematic literature review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines, with the research question formulated using the PICO framework. Clearly defined inclusion criteria and a standardised search strategy were applied across PubMed, Scopus, and Web of Science databases covering the period from 2010 to 2025.

Results. The analysis of 21 selected studies demonstrated that the use of assistive technologies is associated with improved speech perception, reduced negative effects of background noise, and increased academic engagement among children. The most pronounced effect was observed with the combined use of hearing aids or cochlear implant systems together with signal enhancement technologies (FM systems, induction loop systems), which improve the signal-to-noise ratio in challenging acoustic environments. The integration of multiple technological solutions contributes to individualised rehabilitation and enhances its functional effectiveness.

Conclusions. Technological rehabilitation is a relevant and effective method for supporting patients with sensorineural hearing loss, ensuring restoration or improvement of sound and speech perception through hearing aids, cochlear implants, and sound amplification systems. The integration of assistive communication technologies enables children with hearing impairments to participate more actively in the educational process, social interactions, and daily life, thereby improving their quality of life and psychosocial well-being. The practical significance of the results lies in substantiating the early individualised use of assistive technologies in the rehabilitation of children with hearing impairments.

Keywords: assistive technologies; FM systems; hearing aids; cochlear implant; hearing impairment; rehabilitation intervention; paediatric patients; speech recognition.



Микола Хайтович*

Доктор медичних наук, професор
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Олена Вітюк

Керівник відділу
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0009-0004-5915-4001>

Динаміка споживання антимікробних препаратів в стаціонарному хірургічному відділенні при впровадженні програми адміністрування антимікробних препаратів

Актуальність. Програми адміністрування антимікробних препаратів (ААП) стали важливою стратегією для оптимізації використання антибіотиків та боротьби з резистентністю до антимікробних лікарських засобів у хірургічній практиці.

Мета. Оцінити вплив впровадження програми ААП на споживання антибіотиків у стаціонарному хірургічному відділенні.

Методи аналізу. Проведено ретроспективний аналіз споживання антимікробних препаратів у 2023-2025 рр. у хірургічному відділенні університетської клініки. Оцінку здійснювали за показниками DDD та DDD/100 ліжко-днів із аналізом структури відповідно до класифікації BOO3 AWaRe.

Результати. Незважаючи на майже п'ятикратне зростання загального обсягу використаних антибіотиків з 558,1 до 2387,0 DDD через значне збільшення хірургічної допомоги зокрема і постраждалим від бойових поранень, інтенсивність споживання антибіотиків зменшилася з 33,5 до 6,8 DDD/100 ліжко-днів. Частка препаратів групи доступу збільшилась з 5,8 % до 57,3 %, тоді як частка препаратів групи резерву зменшилась з 82,6 % до 4,7 %, що вказує на оптимізацію їх використання. Відмічено суттєве зменшення призначення цефалоспоринів 3 покоління (зокрема цефтриаксону, який згідно галузевому стандарту медичної допомоги віднесено до препаратів групи резерву), і інших препаратів резерву, зокрема – колістину та тайгецикліну. Також зменшилось використання карбапенемів і фторхінолонів, а натомість зросло застосування аміноглікозидів, метронідазолу та кліндаміцину, які відносяться до групи доступу.

Практична цінність. Впровадження комплексної програми ААП забезпечило більш раціональне використання антибіотиків, оптимізацію їх структури відповідно до класифікації AWaRe та зменшення інтенсивності їх споживання, що підтверджує ефективність мультидисциплінарного підходу із залученням клінічного фармацевта у хірургічному стаціонарі.

Ключові слова: антимікробна резистентність; клінічний фармацевт; антибіотики; хірургія; споживання лікарських засобів; визначена добова доза; класифікація AWaRe.

ВСТУП

Раціональне використання антибіотиків у хірургії є не лише питанням клінічного протоколу, а й стратегічним завданням забезпечення глобальної безпеки. Хірургічні відділення – це зона особливого

ризик, де споживання антимікробних лікарських засобів є традиційно високим як для профілактики, так і для лікування складних інфекцій, тому для хірурга антибіотик – це не просто лікарський

Приклад цитування:

Хайтович М, Вітюк О. Динаміка споживання антимікробних препаратів в стаціонарному хірургічному відділенні при впровадженні програми адміністрування антимікробних препаратів. Med Sci Ukr. 2026;22(2):144–151. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.15>

*Автор-кореспондент (nik3061@gmail.com)



засіб, а критичний інструмент успіху оперативного втручання. І в першу чергу це пов'язано з тим, що антимікробна резистентність (АМР) визнана однією з найсерйозніших загроз глобальній охороні здоров'я та економічній стабільності.

Основним рушієм цього процесу є надмірне та нераціональне використання антибіотиків, так, за даними Y. Wang *et al.* [1] частка недоречних або непотрібних призначень антимікробних лікарських засобів у лікарнях становить від 20 % до 50 %. Тому, враховуючи зокрема і дані I. Kourbeti *et al.* [2], раціональне використання антибіотиків є ключовим компонентом стримування поширенню АМР. За даними M. Bashar *et al.* [3] інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ) залишаються провідною причиною захворюваності та смертності в післяопераційному періоді, що змушує хірургів часто призначати препарати широкого спектру дії на тривалий час. При цьому доведено, що необґрунтоване подовження антибіотикопрофілактики понад 24 години не знижує ризик інфекцій, але суттєво підвищує ймовірність небажаних явищ, таких як гостре пошкодження нирок або інфекція *Clostridioides difficile*. Авторами A. Marino *et al.* [4] доведено, що хірургічна антимікробна профілактика має вирішальне значення для запобігання ІОХВ, але значною проблемою залишається неналежне використання антибіотиків. Результати дослідження M. Piscaglia *et al.* [5] показали, що у пацієнтів з ІОХВ значно частіше виникали додаткові госпітальні інфекції. Результати N. Habteweld *et al.* [6] засвідчили, що неправильний вибір антибіотика або його надто тривалий період використання значно підвищують ризик виникнення хірургічних захворювань.

Для подолання цих викликів у всьому світі впроваджуються програми адміністрування антимікробних препаратів (ААП). Основною метою даних програм є оптимізація клінічних результатів при мінімізації ризиків використання антибіотиків, таких як токсичність та селекція резистентних штамів. З точки зору Y. Wang *et al.* [1] у хірургічному контексті це передбачає використання стратегії деескалації – переходу від емпіричної терапії препаратами широкого спектру до цільового лікування із використанням антибіотиків вузького спектру дії на основі результатів мікробіологічних досліджень. Ефективність таких програм значною мірою залежить від мультидисциплінарного підходу. Дослідження демонструє, що участь клінічних фахівців у проведенні щоденних обходів та аудиті призначень сприяє значному зниженню споживання антибіотиків та витрат на госпіталізацію в хірургічних відділеннях [1]. Аналогічно, впровадження моделі «адміністрування через рукостискання», що базується на особистому спілкуванні команди ААП з лікуючими лікарями, показало високу ефективність у загальнохірургічних підрозділах. Як зазначають

A. Kosharek *et al.* [7], такий підхід дозволяє не лише зменшити обсяг споживання антибіотиків, але й позитивно вплинути на якість призначень.

Оцінка динаміки споживання зазвичай базується на підрахунку визначених добових доз лікарських засобів (DDD). Робота M. Bashar *et al.* [3] у Південній Африці підтвердила, що систематичне впровадження програм ААП у хірургічних відділеннях призводить до стійкого зниження показника DDD на 1000 ліжко-днів, при одночасному збільшенні частки цільової терапії. Авторами A. Jover-Sáenz *et al.* [8] наголошують, що значна частина нераціональних призначень відбувається саме під час переходу від стаціонарного до амбулаторного лікування, і заходи з узгодження терапії на цьому етапі можуть скоротити тривалість лікування на 40 % і більше.

Особливо критичним є необхідність впровадження програми ААП у діяльність відділень інтенсивної терапії хірургічного профілю. Дослідження J. Yu *et al.* [9] у нейрохірургічному відділенні інтенсивної терапії показало, що активне втручання команди фахівців дозволяє суттєво обмежити використання антибіотиків «останньої надії», таких як поліміксини та тайгециклін, та підвищити чутливість грамнегативних бактерій до антипсевдомонадних бета-лактамів. Авторами C. Pallares *et al.* [10] зазначили, що впровадження ААП у високотехнологічних госпіталах дозволило повернути назад негативні тренди резистентності *Pseudomonas aeruginosa* та *Escherichia coli*. Незважаючи на успішні приклади, у багатьох країнах впровадження ААП стикається з труднощами через брак навченого персоналу, відсутність національних протоколів та культурні бар'єри у лікарському середовищі.

Метою роботи було проаналізувати зміни у споживанні антибіотиків після впровадження програми адміністрування антимікробних препаратів у хірургічному стаціонарному відділенні університетської клініки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз споживання антибіотиків за 2023-2025 роки в хірургічному відділенні стаціонару Університетської клініки Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. З 2024 року хірургічне відділення працювало значно інтенсивніше, що пов'язано із наданням хірургічної допомоги пацієнтам з бойовими пораненнями. Розширився при цьому спектр оперативних втручань. У 2025 році продовжив розширюватись спектр оперативних втручань, при цьому збільшилось надання допомоги пацієнтам із тяжкими інфекціями. За цей час в клініці було впроваджено такі втручання ААП: преавторизація препаратів групи резерву; новий протокол з періопераційної антибіотикопрофілактики; цикл тренінгів з раціонального застосування антимікробних

препаратів з метою периопераційної профілактики та антибіотикотерапії; проспективний аудит із зворотним зв'язком при якому здійснювались консультації клінічного фармацевта з метою оптимізації тривалості антимікробної терапії та периопераційної антибіотикопрофілактики. Механізм реалізації преавторизації передбачав, що призначення визначених антимікробних лікарських засобів (наприклад, карбапенемів, поліміксинів, цефтазидиму/авібактаму, цефідероколу, лінезоліду, даптоміцину, цефтриаксону та левофлоксацину) здійснювалось лише після погодження з клінічним фармацевтом відділу інфекційного контролю. При розгляді заявки оцінювали: відповідність призначення клінічному діагнозу; наявність показань згідно з клінічними настановами; результати мікробіологічних досліджень або фактори ризику інфекції, спричиненої мультирезистентними мікроорганізмами; попередню антибактеріальну терапію; адекватність дози, режиму введення та тривалості лікування; функцію нирок і печінки пацієнта; потенційні взаємодії лікарських засобів. За результатами експертної оцінки надавався дозвіл на застосування лікарського засобу або рекомендувалась альтернативна схема лікування.

Оцінювали загальне споживання антимікробних препаратів, споживання окремих антимікробних лікарських засобів та певних груп антибіотиків у тому числі згідно класифікації AWaRe у DDD на 100 ліжко-днів. При цьому для кожного антибіотика

визначали загальну кількість діючої речовини, використаної щорічно у 2023, 2024 та 2025 роках. Актуальні значення DDD оцінювались на основі використання ATC/DDD індексу. Для визначення кількості DDD загальну кількість спожитого антимікробного лікарського засобу ділили на значення його ATC/DDD індексу. Для визначення відносного споживання антибіотиків кількість спожитого антимікробного препарату у DDD визначали на 100 ліжко-днів за формулою $DDD/100 \text{ ліжко-днів} = \text{Загальна кількість DDD} \times 100 / \text{Кількість ліжко-днів}$. Дослідження не потребувало етичного схвалення. Штучний інтелект використовувався виключно для технічного редагування рукопису, зокрема для уніфікації та оформлення списку літератури відповідно до вимог журналу, а також для здійснення мовно-стилістичних і редакційних правок. Генерація, аналіз та інтерпретація наукових даних, формулювання висновків і остаточне затвердження змісту рукопису виконувалися авторами самостійно.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Згідно даних наведених у Таблиці 1 загальне споживання антибіотиків за два роки суттєво зросло майже у 5 разів (з 558,1 DDD у 2023 році до 2387,0 DDD у 2025 році), але загальна кількість ліжко-днів збільшилась більше, ніж у 20 разів (з 1667 ліжко-днів до 34916 ліжко-днів), в результаті загальне споживання антибіотиків на 100 ліжко-днів зменшилось майже у 5 разів разів (з 33,5 до 6,8 DDD/100 ліжко-днів).

Таблиця 1. Загальне споживання антимікробних лікарських засобів в клініці Національного медичного університету (2023-2025)

Споживання антимікробних лікарських засобів	Роки		
	2023	2024	2025
Загальне споживання, DDD	558,1	1387,7	2387,0
Кількість ліжко-днів (л.д.)	1667	28169	34916
Загальне споживання, DDD/100 л.д.	33,5	4,9	6,8

Джерело: дані статистичного звіту клініки

У 2023 році частка лікарських засобів групи Access становила 5,8 %, Watch – 11,6 %, Reserve – 82,6 %. Після впровадження програми ААП у 2024 році частка препаратів групи Access зросла до 78,0 %, а груп Watch та Reserve зменшилася відпо-

відно до 4,6 % і до 17,4 %. У 2025 році зберігалася тенденція до домінування Access (57,3 %), зі зростанням частки Watch до 38,0 % та подальшим зниженням споживання препаратів групи Reserve до 4,7 % (Таблиця 2).

Таблиця 2. Структура споживання антимікробних лікарських засобів в клініці Національного медичного університету (2023-2025)

Група антимікробних лікарських засобів згідно класифікації AWaRe	Роки		
	2023	2024	2025
Access, %	5,8	78,0	57,3
Watch, %	11,6	4,6	38,0
Reserve, %	82,6	17,4	4,7

Джерело: дані статистичного звіту клініки

Згідно даних, наведених в Таблиці 3, на фоні впровадження програми ААП у хірургічному відділенні

серед бета-лактамних антибіотиків суттєво зменшилось споживання цефалоспоринів і карбапенемів,

натомість почали використовуватись пеніциліни широкого спектру, у т.ч. захищені; суттєво знизилось використання фторхінолонів і таких препаратів резерву, які використовуються при лікуванні пацієнтів з резистентною грамнегативною інфекцією тайгециклін і колістин, але натомість почали

використовуватись препарати групи доступу аміноглікозидного ряду; почали призначатись антибіотики, які також відносяться до групи доступу (кліндаміцин, метронідазол) та групи спостереження (ванкоміцин, лінкоміцин) із впливом на грампозитивну інфекцію.

Таблиця 3. Споживання окремих груп антимікробних лікарських засобів, DDD на 100 ліжко-днів у хірургічному відділенні (2023-2025)

Назва групи/антимікробного лікарського засобу	Споживання антимікробних лікарських засобів, DDD на 100 ліжко-днів		
	2023	2024	2025
Бета-лактамі антибіотики (не захищені і захищені)			
Амоксицилін			0,027
Піперацилін			0,017
Цефазолін	1,955189	3,757	2,748
Цефуроксим	2,285063	0,000	0,029
Цефтриаксон	12,04799	0,110	0,006
Цефотаксим	0		0,011
Цефтазидим	0		0,004
Меропенем	0,113977	0,146	0,023
Амоксицилін клавуланат	0		0,045
Піперацилін тазобактам	0		0,012
Цефтазидим-авібактам	0	0,030	
Меропенем-ваборбактам	0	0,039	
Фторхінолони	0		
Ципрофлоксацин	0,988722	0,029	0,090
Левовфлоксацин	2,887403	0,454	0,077
Моксифлоксацин	0,25189		
Макроліди	0		
Азитроміцин	0		0,029
Кларитроміцин	0		0,115
Тетрацикліни	0		
Доксициклін	0		0,057
Тайгециклін	0,233893	0,036	0,189
Аміноглікозиди	0		
Гентаміцин	0		9,547
Тобраміцин	0		1,031
Амікацин	0		0,034
Глікопептиди	0		
Ванкоміцин	0		0,013
Лінкозаміди	0		
Кліндаміцин	0		0,033
Лінкоміцин	0		0,010
Нітроїмідазоли	0		
Метронідазол	0		0,254
Поліміксини	0		
Колістин	0,19832	0,063	

Джерело: дані статистичного звіту клініки

За результатами дослідження впровадження програми ААП в клініці було спрямоване на зменшення та оптимізацію структури споживання антибіотиків, зокрема, із використанням класифікації BOO3 AWARe. Автори L. Naserallah *et al.* [11], та J. Martinez-Sobalvarro *et al.* [12], в систематичних оглядах зазначили, що при цьому покращується практика призначення антибіотиків, знижується частота

виникнення хірургічних захворювань та оптимізується тривалість застосування антибіотиків у периопераційному періоді. В систематичному огляді I. Sefah *et al.* [13] підкреслено, що втручання з ААП покращують дотримання рекомендацій та знижують витрати на антибіотики. Автори M. Bashar *et al.* [3], A. Kosharek *et al.* [7], A. Jover-Sáenz *et al.* [8] зазначили, що споживання антибіотиків після впровадження

програми ААП у хірургічних відділеннях зменшувалось на 24-53 %. А. Jover-Sáenz *et al.* [8] продемонстрували успішний перехід з внутрішньовенного на пероральний шлях введення антибіотиків при урологічних інфекціях завдяки фармацевтичному примиренню, що дозволило усунути розрив між стаціонарним та амбулаторним етапами лікування, контролювати завершення курсу вдома без зайвих днів парентерального введення, запобігаючи помилкам у тривалості терапії. Це забезпечило приблизно на 60 % менше антибіотиків після виписки у хірургічних пацієнтів. М. Batlle *et al.* [14] довели, що специфічне хірургічне ААП, спрямоване на тривалу терапію, значно зменшує кількість курсів антибіотикотерапії ≥ 7 днів у інфікованих хірургічних пацієнтів.

У дослідженні за рахунок втручання, направлених на оптимізацію тривалості лікування, зменшено споживання антибіотиків у розрахунок на 100 ліжко-днів майже у 5 разів. Діяльність програми ААП включала участь клінічного фармацевта як при здійсненні преавторизації антибіотиків групи резерву та спостереження (зокрема у 2024 році), так і проспективний аудит із зворотним зв'язком при тривалому використанні антибіотиків та застосуванні антибіотиків групи резерву, в т.ч. цефтриаксону. Y. Liu *et al.* [15] та B. Okposio *et al.* [16] підкреслили необхідність міждисциплінарної співпраці для вдосконалення протоколів та боротьби з резистентністю до антимікробних препаратів у хірургічній допомозі. Автори A. Kosharek *et al.* [7] також підкреслювали роль професійного тандему інфекціоніста та клінічного фармаколога/фармацевта, які спільно проводили аудит та здійснювали особисте обговорення рекомендацій із хірургічною командою. Це забезпечує вищий рівень довіри та індивідуалізацію терапії. Підтверджено перевагу мультидисциплінарних та інтерактивних моделей над суто обмежувальними заходами. За даними A. Kosharek *et al.* [7], впровадження програми ААП дозволило знизити індекс антибіотичного спектру з 2839 до 2519, що свідчить про якісну деескалацію та оптимізацію терапії. Персоналізований підхід з проспективного аудиту із зворотним зв'язком доводить свою ефективність у хірургічному середовищі, оскільки він дозволяє адаптувати загальні рекомендації до специфічних потреб пацієнта, враховуючи складність оперативного втручання. Більше того, у поствтручальному періоді було зафіксовано зниження частоти інфекцій *C. difficile* з 2,1 % до 0 %. Це є беззаперечним доказом безпеки стратегії скорочення тривалості терапії та деескалації. При цьому відмічено суттєве зниження середньої вартості лікування.

Згідно даних G. Surat *et al.* [17], O. Pechak *et al.* [18], G. Betito *et al.* [19] невідповідна або невіправдана післяопераційна профілактика зменшується або усувається, часто за допомогою перегляду

певних нормативних документів та посилення рекомендацій. В авторському дослідженні суттєві зміни у призначенні антибіотиків для периопераційного антибіотикопрофілактики було досягнуто після впровадження нового локального протоколу. При цьому відмічено суттєве зниження використання препаратів групи резерву та спостереження, які впливають на грамнегативну інфекцію (колістин, тайгециклін, цефтазидим, цефтриаксон, меропенем, ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). Результати J. Díaz-Madriz *et al.* [20], G. Wu *et al.* [21], O. Pechak *et al.* [18] також демонструють перехід від цефалоспоринов широкого спектру дії до цефалоспоринов вузького спектру дії для профілактики та терапії (наприклад, значне зростання застосування цефазоліну зі зниженням призначення цефтриаксону або цефалоспоринов 4-го покоління). Автори M. Bashar *et al.* [3] підтвердили, що впровадження ААП забезпечує не лише зменшення споживання антибіотиків, але покращення їх цільового використання, за рахунок призначень із урахуванням реальних даних посівів. Зокрема, було зафіксовано зростання застосування піперациліну/тазобактаму у відповідь на збільшення поширеності *Pseudomonas aeruginosa* інфекції. При цьому запроваджена відмова від необґрунтованого використання амокциліну/клавуланату (який часто помилково продовжується на дні після операції) на користь цефазоліну з обмеженням тривалості до 24 годин. Також зменшилось використання фторхінолонів та цефалоспоринов 3-го покоління через ризик селекції резистентних штамів *Enterobacteriaceae*.

У дослідженні відмічено збільшення використання аміноглікозидів, які згідно класифікації AWaRe відносяться до препаратів групи доступу, оскільки до них зберігається чутливість полірезистентних грамнегативних патогенів. Автори M. Thy *et al.* [22] також вказували на те, що аміноглікозиди залишаються важливими бактерицидними антибіотиками проти резистентних грамнегативних бактерій, включаючи штами з множинною лікарською стійкістю та карбапенем-резистентні штами. Автори S. Story *et al.* [23] зазначали, що комбінована терапія при використанні аміноглікозидів з іншими антибактеріальними препаратами асоціюється із синергетичним ефектом, який дозволяє долати резистентність у штамів грамнегативних бактерій з широкою лікарською стійкістю. S. Goutelle *et al.* [24] запропонували дозові режими аміноглікозидів для підвищення ефективності та безпеки застосування, наприклад, фіксовану початкову дозу 2500 мг амікацину для спрощення та оптимізації дозування у невідкладній хірургії.

Однак слід зазначити, що на шляху впровадження програм ААП у хірургії існують специфічні перешкоди. Так відмічається ресурсний дефіцит,

оскільки проспективний аудит із зворотним зв'язком потребують постійної присутності експертів (лікарів-інфекціоністів та фармацевтів), що є викликом для неакадемічних лікарень. Хоча загальна прихильність до рекомендацій становить 71-72 %, успіх часто обмежується хірургічними командами. Рекомендації, надані асистентам або медсестрам, часто блокуються старшими консультантами, які не брали безпосередньої участі в програмі ААП. За даними S. Cabral *et al.* [25] дотримання рекомендацій залишається неоптимальним навіть у країнах з високим рівнем доходу.

Авторами було розроблено та впроваджено цикл тренінгів для лікарів, особливо молодих, з актуальних питань хірургічної антибіотикопрофілактики та антибіотикотерапії. M. Bashar *et al.* [3] націлюють на залучення резидентів-хірургів до щотижневих обговорень підходів до антимікробної терапії, оскільки це є критичним для зміни культури призначень. Навчання безпосередньо біля ліжка пацієнта трансформує підхід молодого покоління лікарів до антибіотикотерапії. J. Díaz-Madriz *et al.* [20] вказують на те, що навіть за відсутності жорстких адміністративних обмежень, стратегія навчання та зворотного зв'язку дозволяє змінити структуру споживання, наприклад, замінивши надмірне використання цефтриаксону на більш раціональний цефазолін у хірургічній профілактиці.

Серед поширених проблем – необґрунтоване використання ванкоміцину, яке може збільшити кількість побічних ефектів, таких як гостре ураження нирок. Згідно результатів дослідження споживання ванкоміцину залишається незначним (0,013 DDD/100 ліжок-днів), оскільки обмежується лише випадками загрози у пацієнта інфекції, викликаній метицилін-резистентним золотистим стафілококом (MRSA). Отже, стратегічний підхід використання антимікробних препаратів у хірургії повинен базуватися на принципі скорочення тривалості терапії до мінімально необхідної, це є ключем до екологічної безпеки стаціонару та клінічної ефективності лікування. Важливо забезпечувати безпосередню взаємодію клінічного фармацевта та хірурга з використанням проспективного аудиту із зворотним зв'язком; перейти від фіксованих пакетних призначень до індивідуалізованого розрахунку доз, забезпечуючи пацієнта точною кількістю препарату.

ВИСНОВКИ

1. Впровадження програми ААП у хірургічному стаціонарі продемонструвало високу ефективність щодо оптимізації антибіотикотерапії та структури споживання антимікробних лікарських засобів. Незважаючи на суттєве збільшення кількості госпіталізацій і ліжок-днів, інтенсивність використання антибіотиків знизилася майже у п'ять

разів, що свідчить про підвищення раціональності призначень. Реалізація комплексу заходів, який включав преавторизацію антибіотиків групи резерву, впровадження локального протоколу періопераційної антибіотикопрофілактики, навчання лікарів та проспективний аудит із зворотним зв'язком за участю клінічного фармацевта, сприяла до більш обґрунтованого використання антибактеріальних препаратів.

2. Після впровадження програми ААП відбулося істотне збільшення частки антибіотиків групи доступу та різке скорочення використання препаратів групи резерву, що відповідає сучасним рекомендаціям ВОЗ щодо стримування антимікробної резистентності. Одночасно зменшилося застосування цефалоспоринов широкого спектра, карбапенемів, фторхінолонів, колістину та тайгецикліну, а терапія стала більш цільовою й персоналізованою. Отримані результати підтверджують доцільність широкого впровадження програм ААП у хірургічних стаціонарах. Важливими складовими успіху є міждисциплінарна взаємодія хірургів, клінічних фармацевтів та фахівців з інфекційного контролю, регулярний моніторинг споживання антибіотиків у DDD/100 ліжок-днів і безперервне навчання медичного персоналу, що дозволяє підвищити якість медичної допомоги та зменшити ризик формування антимікробної резистентності.

Дослідження має низку обмежень. Воно виконане в одному університетському хірургічному стаціонарі, що може обмежувати можливість екстраполяції отриманих результатів на інші заклади охорони здоров'я, особливо лікарні з іншою структурою пацієнтів, ресурсним забезпеченням та моделями адміністрування антимікробних препаратів. Дослідження мало ретроспективний дизайн і ґрунтувалося на аналізі показників споживання антибіотиків (DDD та DDD/100 ліжок-днів), що не дозволяє встановити причинно-наслідковий зв'язок між певними втручаннями програми ААП та отриманими результатами. Впровадження програми ААП збіглося зі значними змінами профілю роботи клініки у зв'язку зі збільшенням кількості пацієнтів із бойовими пораненнями, розширенням спектра оперативних втручань та лікуванням тяжких інфекційних ускладнень, що могло впливати на структуру призначень антибіотиків. У дослідженні не оцінювалися клінічні результати лікування, зокрема, частота інфекцій області хірургічного втручання, госпітальна летальність, тривалість госпіталізації, повторні госпіталізації, частота *Clostridioides difficile*-асоційованої інфекції, а також зміни профілю антимікробної резистентності мікроорганізмів.

Особливий інтерес становить оцінка впливу окремих компонентів програми (преавторизації антибіотиків, проспективного аудиту із зворотним зв'язком, локальних протоколів періопераційної

антибіотикопрофілактики та навчальних заходів) на клінічні результати лікування. Перспективним є вивчення взаємозв'язку між змінами структури споживання антибіотиків за класифікацією AWaRe та динамікою антимікробної резистентності госпітальних патогенів, частотою інфекцій області хірургічного втручання, *Clostridioides difficile*-асоційованої інфекції, тривалістю госпіталізації, госпітальною летальністю та фармакоекономічними показниками.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження виконано без зовнішнього фінансування.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Wang Y, Zhou C, Liu C, Liu S, Liu X, Li X. The impact of pharmacist-led antimicrobial stewardship program on antibiotic use in a county-level tertiary general hospital in China: A retrospective study using difference-in-differences design. *Front Public Health*. 2022;10:1012690. DOI: [10.3389/fpubh.2022.1012690](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1012690)
- [2] Kourbeti I, Kamiliou A, Samarkos M. Antibiotic stewardship in surgical departments. *Antibiotics*. 2024;13(4):329. DOI: [10.3390/antibiotics13040329](https://doi.org/10.3390/antibiotics13040329)
- [3] Bashar MA, Miot J, Shoul E, van Zyl RL. Impact of an antibiotic stewardship programme in a surgical setting. *S Afr J Infect Dis*. 2021;36(1):a307. DOI: [10.4102/sajid.v36i1.307](https://doi.org/10.4102/sajid.v36i1.307)
- [4] Marino A, Augello E, Bellanca CM, Cosentino F, Stracquadanio S, La Via L, et al. Antibiotic therapy duration for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: An evidence-based review. *Int J Mol Sci*. 2025;26(14):6905. DOI: [10.3390/ijms26146905](https://doi.org/10.3390/ijms26146905)
- [5] Piscaglia M, Sierra DM, Millán AH, Poo MTG, Baño JR, López MDDT. Adequacy and implications of antimicrobial prophylaxis for elective surgeries in a tertiary hospital: A cross-sectional and retrospective cohort study (ADEQUAP). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2025;14:82. DOI: [10.1186/s13756-025-01601-x](https://doi.org/10.1186/s13756-025-01601-x)
- [6] Habteweld HA, Yimam M, Tsige AW, Wondmkun YT, Endalifer BL, Ayenew KD. Surgical site infection and antimicrobial prophylaxis prescribing profile, and its determinants among hospitalized patients in Northeast Ethiopia: A hospital-based cross-sectional study. *Sci Rep*. 2023;13:14689. DOI: [10.1038/s41598-023-41834-7](https://doi.org/10.1038/s41598-023-41834-7)
- [7] Kosharek A, Neuner E, Welch E, January S, Bewley A, Hsueh K, et al. Handshake antimicrobial stewardship for adult surgical patients. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2025;5(1):e46. DOI: [10.1017/ash.2024.498](https://doi.org/10.1017/ash.2024.498)
- [8] Jover-Sáenz A, Rodríguez CS, Gil MÁR, Fernández MP, da Costa LFI, Torres-Puig-gros J, et al. Impact of an antimicrobial stewardship strategy on surgical hospital discharge: Improving antibiotic prescription in the transition of care. *Antibiotics*. 2023;12(5):834. DOI: [10.3390/antibiotics12050834](https://doi.org/10.3390/antibiotics12050834)
- [9] Yu J, Liu Y, Qu R, Wang Z, Zhao Y, Zhao Y, et al. Evaluation of a clinical pharmacist-led antimicrobial stewardship program in a neurosurgical intensive care unit: A pre- and post-intervention cohort study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1263618. DOI: [10.3389/fphar.2023.1263618](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1263618)
- [10] Pallares C, Hernández-Gómez C, Appel TM, Escandón K, Reyes S, Salcedo S, et al. Impact of antimicrobial stewardship programs on antibiotic consumption and antimicrobial resistance in four Colombian healthcare institutions. *BMC Infect Dis*. 2022;22:420. DOI: [10.1186/s12879-022-07410-6](https://doi.org/10.1186/s12879-022-07410-6)
- [11] Naserallah L, Koraysh S, Aboujabal B, Alasmar M. Effectiveness of pharmacist-led antimicrobial stewardship programs in perioperative settings: A systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2024;20(11):1023–37. DOI: [10.1016/j.sapharm.2024.08.006](https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2024.08.006)
- [12] Martínez-Sobalvarro JV, Júnior AAP, Pereira LB, Baldoni AO, Ceron CS, dos Reis TM. Antimicrobial stewardship for surgical antibiotic prophylaxis and surgical site infections: A systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2022;44:301–19. DOI: [10.1007/s11096-021-01358-4](https://doi.org/10.1007/s11096-021-01358-4)
- [13] Sefah IA, Chetty S, Yamoah P, Bangalee V. The impact of antimicrobial stewardship interventions on appropriate use of surgical antimicrobial prophylaxis in low- and middle-income countries: A systematic review. *Syst Rev*. 2024;13:306. DOI: [10.1186/s13643-024-02731-w](https://doi.org/10.1186/s13643-024-02731-w)
- [14] Batlle M, Badia JM, Hernández S, Grau S, Padullés A, Boix-Palop L, et al. Reducing the duration of antibiotic therapy in surgical patients through a specific nationwide antimicrobial stewardship program: A prospective interventional cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(5):106943. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2023.106943](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106943)
- [15] Liu YX, Yang Y, Le KJ, Zhang ZL, Cui M, Zhong H, et al. Antimicrobial stewardship in surgery: A literature bibliometric analysis. *Front Public Health*. 2022;10:847420. DOI: [10.3389/fpubh.2022.847420](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.847420)
- [16] Okposio BO, Omeiza TS, Ogunleye KD, Ayanwunmi BT, Onyeaghalu CA, Maduiké IK, et al. The evolving threat of antimicrobial resistance in surgical site infections: Mechanisms, epidemiology, and innovative mitigation strategies. *Int J Biol Pharm Sci Arch*. 2025;10(1):246–71. DOI: [10.53771/ijbpsa.2025.10.1.0072](https://doi.org/10.53771/ijbpsa.2025.10.1.0072)
- [17] Surat G, Vogel U, Wiegner A, Germer CT, Lock JF. Defining the scope of antimicrobial stewardship interventions on the prescription quality of antibiotics for surgical intra-abdominal infections. *Antibiotics*. 2021;10(1):73. DOI: [10.3390/antibiotics10010073](https://doi.org/10.3390/antibiotics10010073)
- [18] Pechak O, Bielka K, Yevstifeiev D, Yanitska L. Longitudinal analysis of antimicrobial consumption and economic outcomes of surgical prophylaxis stewardship in a wartime Ukrainian maternity hospital. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2026;6(1):e85. DOI: [10.1017/ash.2026.10349](https://doi.org/10.1017/ash.2026.10349)

- [19] Betito GDG, Pauwels I, Versporten A, Goossens H, de Los Reyes MR, Gler MT. Implementation of a multidisciplinary antimicrobial stewardship programme in a Philippine tertiary care hospital: An evaluation by repeated point prevalence surveys. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;26:157–65. DOI: [10.1016/j.jgar.2021.05.009](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.05.009)
- [20] Díaz-Madriz JP, Zavaleta-Monestel E, Villalobos-Madriz JA, Rojas-Chinchilla C, Castrillo-Portillo P, Meléndez-Alfaro A, et al. Impact of the five-year intervention of an antimicrobial stewardship program on the optimal selection of surgical prophylaxis in a hospital without antibiotic prescription restrictions in Costa Rica: A retrospective study. *Antibiotics*. 2023;12(11):1572. DOI: [10.3390/antibiotics12111572](https://doi.org/10.3390/antibiotics12111572)
- [21] Wu G, Guo F, He Y, Lu J, Liu D, Yin X. Impact of a clinical pharmacist-led stewardship programme on antibiotic utilisation and clinical outcomes in thoracic surgery: A retrospective interrupted time-series study at a tertiary hospital in China. *BMJ Open*. 2026;16(4):e107282. DOI: [10.1136/bmjopen-2025-107282](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-107282)
- [22] Thy M, Timsit JF, de Montmollin E. Aminoglycosides for the treatment of severe infection due to resistant Gram-negative pathogens. *Antibiotics*. 2023;12(5):860. DOI: [10.3390/antibiotics12050860](https://doi.org/10.3390/antibiotics12050860)
- [23] Story S, Jiang L, Leutou AS, Arya DP. Synergistic action between peptide-neomycin conjugates and polymyxin B against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Front Microbiol*. 2025;16:1605813. DOI: [10.3389/fmicb.2025.1605813](https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1605813)
- [24] Goutelle S, Fritsch G, Leroy M, Piron C, Salvez C, Incagnoli P, et al. Amikacin in emergency surgery: How to dose it optimally? *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2022;41(1):100990. DOI: [10.1016/j.accpm.2021.100990](https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100990)
- [25] Cabral SM, Harris AD, Cosgrove SE, Magder LS, Tamma PD, Goodman KE. Adherence to antimicrobial prophylaxis guidelines for elective surgeries across 825 US hospitals, 2019–2020. *Clin Infect Dis*. 2023;76(12):2106–15. DOI: [10.1093/cid/ciad077](https://doi.org/10.1093/cid/ciad077)

Mykola Khaitovych

Doctor of Medical Sciences, Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Olena Vityuk

Head of the Department
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0004-5915-4001>

Dynamics of antimicrobial consumption in an inpatient surgical department following the implementation of an antimicrobial stewardship programme

Abstract

Relevance. Antimicrobial stewardship (AMS) programmes have become an important strategy for optimising antibiotic use and combating antimicrobial resistance in surgical practice.

Aim. To evaluate the impact of implementing an AMS on antibiotic consumption in an inpatient surgical department.

Materials and methods. A retrospective analysis of antimicrobial consumption was conducted in the surgical department of a university hospital between 2023 and 2025. Consumption was assessed using the defined daily dose (DDD) and DDD per 100 bed-days, with analysis of the prescribing structure according to the WHO AWaRe classification.

Results. Despite an almost fivefold increase in the total volume of antibiotics used, from 558.1 to 2,387.0 DDD, due to a substantial expansion of surgical services, including the treatment of patients with combat-related injuries, the intensity of antibiotic consumption decreased from 33.5 to 6.8 DDD per 100 bed-days. The proportion of Access group antibiotics increased from 5.8% to 57.3%, whereas the proportion of Reserve group antibiotics declined from 82.6% to 4.7%, indicating a more appropriate pattern of use. A marked reduction was observed in the prescribing of third-generation cephalosporins (particularly ceftriaxone, which is classified as a Reserve antibiotic according to the national healthcare standard), as well as other Reserve antibiotics, including colistin and tigecycline. The use of carbapenems and fluoroquinolones also decreased, while the use of aminoglycosides, metronidazole, and clindamycin, all of which belong to the Access group, increased.

Practical significance. The implementation of a comprehensive AMS resulted in more rational antibiotic use, optimisation of prescribing patterns in accordance with the AWaRe classification, and a reduction in the intensity of antibiotic consumption, confirming the effectiveness of a multidisciplinary approach involving a clinical pharmacist in the inpatient surgical setting.

Keywords: antimicrobial resistance; clinical pharmacist; antibiotics; surgery; medicine consumption; defined daily dose; AWaRe classification.



УДК 616.98:578.834

DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.16>Сайт журналу: <https://nmuofficial.com/zhurnal-medychna-nauka-ukrayiny/>

Отримано: 13.12.2025; Доопрацьовано: 17.04.2026;

Прийнято: 28.05.2026; Опубліковано: 30.06.2026

Іветта Шестакова*

Кандидат медичних наук, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-7700-1931>

Оксана Гудзенко

Кандидат медичних наук, доцент
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0009-0004-6762-4077>

Несприятливий перебіг COVID-19 із застосуванням молнупіравіру: клінічний випадок

Анотація

Актуальність. Пацієнти з цукровим діабетом належать до групи високого ризику тяжкого перебігу COVID-19, розвитку поліорганної недостатності та летального наслідку. Незважаючи на впровадження противірусних препаратів прямої дії, зокрема молнупіравіру, окремі хворі навіть за умов раннього початку лікування можуть мати несприятливий наслідок хвороби, що потребує подальшого вивчення.

Ціль. На прикладі клінічного випадку оцінити перебіг COVID-19 у пацієнтки з цукровим діабетом II типу та проаналізувати можливі причини несприятливого наслідку захворювання попри своєчасне призначення молнупіравіру.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне описове дослідження у форматі клінічного випадку. Проаналізовано перебіг COVID-19 у пацієнтки 56 років із цукровим діабетом II типу, яка отримувала противірусну терапію молнупіравіром з 4-го дня захворювання. Оцінювали клінічні прояви, результати лабораторних та інструментальних досліджень, особливості лікування та причини несприятливого наслідку.

Результати. Захворювання розпочалося з помірно виражених респіраторних симптомів та субфебрильної температури тіла. На момент госпіталізації виявлено ознаки декомпенсації цукрового діабету: гіперглікемію (14,7 ммоль/л), ацетонурію (3+), а також підвищення рівня С-реактивного білка до 91,5 мг/л та лімфопенію. За відсутності клініко-рентгенологічних ознак пневмонії при поступленні у стаціонар, стан пацієнтки швидко погіршувався з розвитком метаболічного ацидозу, кетоацидотичної коми, двобічної полісегментарної пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності. Раннє призначення молнупіравіру не запобігло летальному наслідку.

Висновки. Представлений клінічний випадок демонструє, що у пацієнтів із декомпенсованим цукровим діабетом COVID-19 може швидко прогресувати до критичного стану навіть за відсутності ознак ураження легень на початку захворювання. Одним із ключових чинників несприятливого прогнозу, ймовірно, була метаболічна декомпенсація з розвитком кетоацидозу та системної запальної відповіді. Щеплення від COVID-19 не попередило летальний наслідок хвороби у пацієнтки. Ефективність противірусної терапії при COVID-19 залежить не лише від своєчасності її призначення, а й від ступеня контролю супутньої патології та ранньої корекції метаболічних порушень. Клінічна ефективність молнупіравіру може залежати від варіанта SARS-CoV-2, вихідного вірусного навантаження та індивідуальних особливостей пацієнта. Для оцінки ролі можливої противірусної резистентності необхідні спеціальні молекулярно-генетичні дослідження.

Ключові слова: коронавірусна хвороба; SARS-CoV-2; цукровий діабет II типу; діабетичний кетоацидоз; противірусна терапія; поліорганна недостатність.

Приклад цитування:

Shestakova I, Gudzenko O. Adverse course of COVID-19 despite the use of molnupiravir: A clinical case. Med Sci Ukr. 2026;22(2):152–159. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.16>

*Автор-кореспондент (sivetta11@gmail.com)



ВСТУП

Незважаючи на завершення пандемічної фази COVID-19, захворювання продовжує залишатися важливою медико-соціальною проблемою через ризик розвитку тяжких форм та летальних наслідків у пацієнтів із супутньою патологією. Особливу увагу привертають хворі на цукровий діабет, у яких SARS-CoV-2-інфекція значно частіше асоціюється з госпіталізацією, розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому, поліорганної недостатності та смертю. У зв'язку з цим одним із пріоритетних напрямків сучасної медицини залишається пошук ефективних підходів до ранньої противірусної терапії COVID-19 у пацієнтів груп високого ризику. Першим пероральним противірусним препаратом, який продемонстрував здатність знижувати ризик госпіталізації та смерті у пацієнтів із COVID-19, став молнупіравір. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні MOVe-OUT, проведеному A.J. Bernal *et al.* [1], застосування молнупіравіру протягом перших п'яти днів від початку захворювання у невакцинованих пацієнтів групи ризику супроводжувалося зниженням частоти госпіталізації або смерті порівняно з плацебо. Автори дійшли висновку, що раннє пригнічення реплікації вірусу може позитивно впливати на клінічний перебіг інфекції. Окремий аналіз результатів дослідження A.J. Bernal *et al.* у пацієнтів з імунodefіцитними станами, виконаний D. Focosi *et al.* [2], підтвердив сприятливий профіль безпеки препарату та його здатність зменшувати вірусне навантаження. Водночас автори зазначили, що навіть за своєчасного призначення противірусного лікування ризик несприятливих наслідків значною мірою визначається тяжкістю супутніх захворювань та вихідним станом пацієнта. Подальші дослідження, проведені вже в умовах циркуляції варіантів Омикрон та високого рівня популяційного імунітету, продемонстрували менш однозначні результати. Так, у масштабному рандомізованому дослідженні PANORAMIC C.C. Butler *et al.* [3], до якого було залучено понад 25 тис. пацієнтів групи ризику, додавання молнупіравіру до стандартної терапії не призвело до статистично значущого зниження частоти госпіталізації або смерті порівняно зі звичайним лікуванням. Разом із тим автори відзначили скорочення тривалості симптомів та швидке клінічне одужання у пацієнтів, що отримували противірусну терапію. Коментуючи результати PANORAMIC, M.R. Kidd & P.M. Kelly [4] звернули увагу на те, що ефективність молнупіравіру може залежати від епідеміологічного контексту, рівня популяційного імунітету, вакцинації та структури груп ризику. На думку авторів, результати ранніх досліджень не завжди можуть бути екстрапольовані на сучасні умови циркуляції нових варіантів SARS-CoV-2.

Результати досліджень реальної клінічної практики також залишаються неоднозначними. У роботі R. Flisiak *et al.* [5], виконаній під час домінування варіанта Омикрон, застосування молнупіравіру асоціювалося зі зниженням летальності серед госпіталізованих пацієнтів, особливо за умови початку лікування в перші п'ять днів хвороби. Водночас автори наголошували, що найбільшу користь препарат демонстрував у пацієнтів без декомпенсації супутньої патології. Подібних висновків дійшли W. Abu Ahmad *et al.* [6], які у великому когортному дослідженні показали, що ефективність молнупіравіру є найбільш значущою у пацієнтів старшого віку та осіб із факторами ризику прогресування COVID-19. Проте навіть у цих категоріях хворих противірусна терапія не гарантує повного захисту від розвитку тяжких форм захворювання. Особливу роль у формуванні несприятливого прогнозу відіграє цукровий діабет. За даними досліджень S. Lim *et al.* [7], K. Khunti *et al.* [8], J.E. Nyland *et al.* [9], гіперглікемія асоціюється з порушенням функції нейтрофілів, макрофагів та Т-лімфоцитів, посиленням продукції прозапальних цитокінів, розвитком ендотеліальної дисфункції та коагулопатії. Саме тому хворі на цукровий діабет розглядаються як одна з найбільш уразливих категорій пацієнтів із COVID-19. Більше того, накопичуються дані про взаємне обтяження перебігу COVID-19 та порушень вуглеводного обміну, коли інфекція може сприяти декомпенсації діабету та розвитку кетоацидозу навіть у пацієнтів із відносно стабільним перебігом захворювання до інфікування [10-11]. З'являються також повідомлення про зниження клінічної ефективності окремих противірусних препаратів у міру еволюції SARS-CoV-2 та накопичення мутацій вірусу, серед яких матеріали C.K.H. Wong *et al.* [12], G.S. Tatz *et al.* [13] та Y. Xie *et al.* [14]. Хоча переконливих доказів клінічно значущої резистентності SARS-CoV-2 до молнупіравіру наразі не отримано, ряд авторів вказують на можливість зміни відповіді на терапію залежно від варіанта вірусу, вихідного вірусного навантаження та особливостей імунної відповіді пацієнта [3-4].

Таким чином, незважаючи на наявність ефективних противірусних засобів, проблема прогнозування результатів лікування COVID-19 у пацієнтів високого ризику залишається актуальною. Особливий науковий інтерес становлять випадки тяжкого або летального перебігу захворювання попри раннє призначення етіотропної терапії, оскільки їх аналіз дозволяє краще зрозуміти роль супутньої патології та інших факторів, що можуть впливати на ефективність лікування. Саме тому представлений клінічний випадок заслуговує на детальний аналіз і обговорення. Мета – оцінити перебіг COVID-19 у пацієнтки високого ризику та проаналізувати можливі причини несприятливого

результату захворювання попри своєчасне призначення молнупіравіру.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Тип дослідження: ретроспективне описове дослідження у форматі клінічного випадку. Дизайн дослідження: ретроспективний аналіз клінічного випадку летального перебігу COVID-19. Об'єкт: перебіг COVID-19 у пацієнтів високого ризику, які отримують ранню противірусну терапію. Предмет: чинники, що могли зумовити несприятливий перебіг захворювання попри раннє призначення молнупіравіру. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних засад медичних досліджень за участю людини [15] та Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 [16]. Під час підготовки клінічного випадку забезпечено конфіденційність персональних даних пацієнтки та її анонімність. Отримано згоду на проведення дослідження та публікацію його результатів у доньки пацієнтки. Представлено клінічний випадок несприятливого перебігу COVID-19 у пацієнтки Б. 56 років із супутнім цукровим діабетом II типу, що перебувала на стаціонарному лікуванні у КНП «Свято-Михайлівська клінічна лікарня м. Києва» з 11.09.2025 р. по 17.09.2025 р. (історія хвороби №9101738). Згідно з анамнезом, пацієнтка була двічі щеплена проти COVID-19 у 2023 році, інформація щодо вакцин відсутня. У 2021 році переохворіла на COVID-19. На догоспітальному етапі противірусна терапія не призначалась. У стаціонарі з огляду на можливе ураження нирок за наявності цукрового діабету у противірусній терапії надали перевагу молнупіравіру (отримувала з 4-го дня хвороби у дозі 800 мг двічі на добу впродовж 5 діб). Патогенетична терапія включала корекцію інтоксикаційного синдрому, глікемії та показників гомеостазу. Киснева підтримка проводилась із застосуванням інгаляцій зволоженого кисню через лицьову маску, у подальшому пацієнтка переведена на штучну вентиляцію легень (ШВЛ). З появою та прогресуванням дихальної недостатності до лікування додано дексаметазон 8 мг на добу доведено. З метою профілактики тромбоемболічних ускладнень призначався фленокс підшкірно в дозі 0,4 мл × 1 раз на добу. Діагноз COVID-19 на догоспітальному етапі було підтверджено позитивним результатом швидкого тесту на антиген SARS-CoV-2 з подальшою верифікацією методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у стаціонарі. Для підтвердження пневмонії використовувались ультразвуковий та рентгенологічний методи візуалізації. Тяжкість стану пацієнтки оцінювали на підставі клінічних даних, показників сатурації кисню та лабораторних маркерів (рівень глікемії, наявність ацетону у сечі, газу артеріальної крові, КОС, С-реактивний білок, рівень лімфоцитів).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Попри клінічну ефективність молнупіравіру, що було показано у багатьох дослідженнях на початку пандемії, у теперішній час навіть раннє його призначення не завжди може попередити тяжкий перебіг хвороби у пацієнтів із супутньою хронічною патологією. В якості прикладу наведено спостереження. У 1-й день хвороби пацієнтка відмічала біль в горлі, нежить, незначну слабкість за відсутності гарячки. Наступного дня стан погіршився: нудота, багаторазове блювання, головний біль, наростає слабкість, підвищилася температура тіла до субфебрильних цифр. На 3-й день хвороби пацієнтка скаржилась на значну загальну слабкість, головний біль, сухість у роті, нудоту, блювання, з приводу чого звернулася до терапевта приватної клініки, який запідозрив гостре порушення мозкового кровообігу. Цей діагноз був виключений нейрохірургом з урахуванням даних комп'ютерної томографії головного мозку. Наявність респіраторного синдрому та підвищеної температури тіла, а також епідеміологічна ситуація стали підставою для проведення швидкого тесту на антиген SARS-CoV-2. Після отримання позитивного результату пацієнтку скеровано до стаціонару. Об'єктивно на момент госпіталізації (3-я доба хвороби) стан пацієнтки розцінений як середньо-тяжкий за рахунок інтоксикації: млява, адинамічна. Температура тіла 36,50 °C, пульс 116 ударів за хвилину, артеріальний тиск 140/90 мм рт.ст., частота дихання – 22-24 за хвилину, сатурація 98 % при диханні атмосферним повітрям. Клініко-рентгенологічні ознаки пневмонії були відсутні. Результати лабораторного обстеження: загальний аналіз крові 11.09.25 р. – лейкоцити $12,17 \times 10^9/\text{л}$, метамієлоцити – 1, паличкоядерні – 10, сегментоядерні – 62, еозинофіли – 1, моноцити – 11, лімфоцити – 15 %, еритроцити – $4,76 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобін – 135 г/л, тромбоцити $268 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ 37 мм/год. Біохімічний аналіз крові 11.09.25 р. – глюкоза 14,7 ммоль/л, сечовина – 6,9 ммоль/л, креатинін – 97,3 мкмоль/л, загальний білірубін – 3,3 мкмоль/л, АлТ – 17,3 од/л, АсТ – 15,8 од/л, альфа-амілаза – 47,5 од/л, СРБ – 91,5 мг/л, натрій – 141 ммоль/л, калій – 5,32 ммоль/л, хлор – 103,0 ммоль/л. Коагулограма 11.09.25 р. – фібрин 240 мг, фібриноген – 6,0 г/л, протромбіновий час – 88 %. У сечі – ацетон 3+.

Діагностовано COVID-19 на тлі цукрового діабету II типу в стадії декомпенсації. У подальшому основний діагноз верифіковано методом ПЛР. Пацієнтка була переведена на інсулінотерапію, також призначено фленокс 0,4 мл × 1 раз на добу підшкірно, стерофундин 1000 мл та розчин натрію гідрокарбонату (Сода-Буфер®) 100 мл внутрішньовенно. Наступного дня (4-й день хвороби) стан погіршився: наростає слабкість, з'явилися дизартрія та відчуття втрати особистості, наростає тахікардія до 124 ударів за хвилину, порушення

свідомості за типом оглушення, у зв'язку з чим переведена до відділення інфекційної реанімації. При дослідженні артеріальної крові виявлений ацидоз (рН 7,167). До лікування додано лагеврію (торгова назва молнупіравіру) – 800 мг ×2 рази на добу, продовжувались дезінтоксикаційна терапія, корекція метаболічних порушень. Проте, стан пацієнтки прогресивно погіршувався. 13.09.25 р. (5-й день хвороби) до лікування додано вазопресори з метою корекції гемодинамічних порушень. З 14.09.25 р. (6-й день хвороби) пацієнтка перебувала у комі, наростали метаболічні розлади (ацидоз, ацетонурія, гіпокаліємія, гіпоальбумінемія), підвищились показники сечовини та креатиніну крові, з'явилися рентгенологічні ознаки двобічної пневмонії, швидко прогресувала дихальна недостатність. З 16.09 (8-й день хвороби) пацієнтка переведена на інвазивну ШВЛ. Попри проведення інтенсивної терапії,

стан хворої прогресивно погіршувався, наростали явища поліорганної недостатності. 17.09.25 р. (9-й день хвороби) пацієнтка померла. Патолого-анатомічний діагноз: COVID-19, двобічна полісегментарна пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром. Цукровий діабет II типу, діабетична ангіопатія, нефропатія. Набряк головного мозку з дислокацією. COVID-19 став тригером декомпенсації фонового цукрового діабету II типу з розвитком кетоацидотичної коми, електролітних порушень та поліорганної недостатності, які призвели до швидкого прогресування інфекційного процесу з летальним наслідком. Розпочата у ранній термін (на 4-й день хвороби) противірусна терапія молнупіравіром не змогла запобігти несприятливому перебігу хвороби. Часова схема перебігу захворювання та лікування пацієнтки із зазначенням ключових подій представлена на Рисунку 1.



Рисунок 1. Хронологія клінічного перебігу та лікування 56-річної пацієнтки з COVID-19

Примітки: RT-PCR – полімеразні ланцюгові реакції резервної транскрипції; ARDS – гострий респіраторний дистрес-синдром
Джерело: розроблено авторами

Представлений клінічний випадок демонструє блискавичне прогресування COVID-19 у пацієнтки з декомпенсованим цукровим діабетом II типу, попри відсутність ознак пневмонії та дихальної недостатності на момент госпіталізації і раннє призначення противірусної терапії молнупіравіром. Найімовірніше, несприятливий результат був зумовлений поєднанням кількох факторів. Насамперед звертає на себе увагу наявність декомпенсованого цукрового діабету з гіперглікемією та ацетонурією вже при госпіталізації, що свідчило про значні метаболічні порушення ще до розвитку важкого ураження легень. Гіперглікемія асоціюється з порушенням вродженої та адаптивної імунної відповіді, посиленням системного запалення та ендотеліальної дисфункції [17-18]. Вона також підвищує ризик тромботичних ускладнень, що може сприяти швидкому прогресуванню COVID-19 [19-20]. У пацієнтки

були наявні ознаки тяжких системних порушень, зокрема – прогресуюча інтоксикація, порушення свідомості та метаболічний ацидоз попри раннє (на 4-й день від початку захворювання) призначення молнупіравіру. Це дає підстави припустити, що критичні патофізіологічні механізми, пов'язані з декомпенсацією цукрового діабету та системною запальною відповіддю, були запущені ще до початку етіотропного лікування. У такій ситуації пригнічення вірусної реплікації могло виявитися недостатнім для запобігання подальшого розвитку поліорганної недостатності.

Не можна виключити й інші чинники, здатні вплинути на ефективність противірусної терапії, зокрема – високе початкове вірусне навантаження, індивідуальні особливості фармакокінетики препарату на тлі тяжких метаболічних порушень або інфікування варіантом SARS-CoV-2 зі зниженою

чутливістю до препарату внаслідок можливого розвитку резистентності до молнупіравіру. Водночас на підставі одного клінічного випадку неможливо зробити висновок про неефективність молнупіравіру як препарату загалом. Особливий інтерес становить питання вибору протівірусної терапії у пацієнтів високого ризику. З огляду на високу вірогідність декомпенсації цукрового діабету на тлі інфекційного процесу, потенційно більш ефективним могло бути призначення протівірусної терапії ще до розвитку тяжких метаболічних порушень – на 1-2-гу добу COVID-19. Також заслуговує на подальше вивчення можливість застосування альтернативних протівірусних препаратів або комбінованих підходів у пацієнтів із тяжкою коморбідною патологією. Представлений випадок підкреслює необхідність особливої настороженості щодо хворих на цукровий діабет, навіть за відсутності тяжкого ураження легень, та важливості раннього виявлення метаболічної декомпенсації як одного з ключових предикторів несприятливого перебігу COVID-19.

Молнупіравір залишається одним із рекомендованих пероральних протівірусних препаратів для лікування пацієнтів із COVID-19, які належать до групи високого ризику прогресування захворювання. Результати ранніх рандомізованих досліджень продемонстрували його здатність знижувати ризик госпіталізації та смерті за умови призначення в перші п'ять діб від появи симптомів. Водночас дані C.C. Butler *et al.* [3] і W. Abu Ahmad *et al.* [6], отримані в період циркуляції пізніх варіантів SARS-CoV-2, засвідчили про більш помірний клінічний ефект препарату та значну залежність результатів лікування від віку пацієнтів, супутньої патології, вакцинаційного статусу та часу початку терапії. Представлений клінічний випадок демонструє несприятливий перебіг COVID-19 у пацієнтки високого ризику. Раннє призначення молнупіравіру не змогло компенсувати розвиток тяжких метаболічних порушень, пов'язаних із декомпенсованим цукровим діабетом, які, ймовірно, визначили подальше прогресування захворювання та поліорганну недостатність. Отримані результати частково узгоджуються з сучасними літературними даними щодо ефективності молнупіравіру. У дослідженні A.J. Bernal *et al.* [1] раннє призначення препарату пацієнтам із факторами ризику прогресування COVID-19 супроводжувалося зниженням ризику госпіталізації або смерті порівняно з плацебо. Водночас подальші дослідження реальної клінічної практики та результати великого рандомізованого дослідження PANORAMIC продемонстрували, що в умовах циркуляції нових варіантів SARS-CoV-2 та на тлі попередньої вакцинації населення вплив молнупіравіру на частоту госпіталізацій і летальність є менш вираженим, хоча препарат сприяє швидшому клінічному одужанню та

елімінації вірусу [3]. Дані метааналізів Y.M. Mesfin *et al.* [21] та S.H. Lin *et al.* [22] також засвідчили про неоднорідність клінічного ефекту молнупіравіру залежно від віку пацієнтів, наявності коморбідної патології та часу початку лікування.

Особливу увагу привертає роль цукрового діабету як одного з провідних предикторів несприятливого прогнозу при COVID-19. За даними когортних досліджень, ризик госпіталізації, розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому та смерті у пацієнтів із декомпенсованим цукровим діабетом суттєво перевищує аналогічні показники в осіб без порушень вуглеводного обміну. S. Lim *et al.* [7] та R. Pal *et al.* [10] показано, що наявність діабетичного кетоацидозу або тяжкої гіперглікемії на момент госпіталізації є незалежним фактором несприятливого прогнозу незалежно від тяжкості ураження легень. У представленому випадку вже на момент госпіталізації відзначалися гіперглікемія, ацетонурія та лабораторні ознаки системного запалення, що узгоджується з опублікованими даними про вирішальну роль метаболічної декомпенсації у формуванні тяжкого перебігу COVID-19. Важливо також зазначити, що клінічний ефект протівірусних препаратів найбільш виражений на ранніх етапах захворювання, коли провідне значення має активна реплікація вірусу. Після розвитку системної запальної відповіді, метаболічних розладів та органної дисфункції перебіг захворювання значною мірою визначається імунopatологічними механізмами. Тому відсутність клінічного ефекту від молнупіравіру у даної пацієнтки не обов'язково свідчить про неефективність препарату, а може відображати тяжкість супутньої патології та вже сформований каскад патофізіологічних змін на момент початку лікування. Особливістю випадку була відсутність ознак пневмонії та дихальної недостатності на момент госпіталізації за одночасної наявності виражених метаболічних порушень. Уже в перші дні захворювання спостерігалися гіперглікемія, ацетонурія та підвищений рівень С-реактивного білка, що свідчило про розвиток системної запальної відповіді та декомпенсацію цукрового діабету. Цукровий діабет II типу залишається одним із найбільш значущих факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19. Гіперглікемія сприяє порушенню функціональної активності нейтрофілів і лімфоцитів, посиленню продукції прозапальних цитокінів, розвитку ендотеліальної дисфункції та коагулопатії. Крім того, інфекція SARS-CoV-2 здатна погіршувати контроль глікемії та провокувати розвиток діабетичного кетоацидозу навіть у пацієнтів із раніше відносно стабільним перебігом діабету. У представленому випадку саме декомпенсація цукрового діабету, ймовірно, стала одним із ключових механізмів прогресування захворювання та розвитку поліорганної недостатності.

Незважаючи на початок противірусної терапії у рекомендовані терміни (на четверту добу хвороби), до моменту призначення молнупіравіру у пацієнтки вже були наявні ознаки тяжких системних порушень, включаючи метаболічний ацидоз, прогресуючу інтоксикацію та порушення свідомості. Це дозволяє припустити, що патологічний каскад, пов'язаний із декомпенсацією діабету та системним запаленням, був активований ще до початку етіотропного лікування. Оскільки механізм дії молнупіравіру полягає у пригніченні реплікації вірусу, його клінічна ефективність закономірно знижується в ситуаціях, коли провідну роль у патогенезі вже відіграють метаболічні та імунізапальні порушення. Варто також враховувати, що сучасні дослідження демонструють неоднорідність клінічної ефективності молнупіравіру. У частини пацієнтів високого ризику, особливо за наявності тяжкої коморбідної патології, препарат не забезпечує повного запобігання госпіталізації, розвитку дихальної недостатності або летальному наслідку. Не можна виключити вплив таких факторів, як високе початкове вірусне навантаження, особливості імунної відповіді, фармакокінетики препарату на тлі тяжких метаболічних розладів або індивідуальна варіабельність чутливості вірусу до терапії.

З клінічної точки зору даний випадок підкреслює необхідність максимально раннього виявлення пацієнтів із декомпенсованим цукровим діабетом та своєчасного призначення противірусної терапії ще до розвитку тяжких метаболічних порушень. Не менш важливими є агресивна корекція гіперглікемії, ретельний моніторинг кислотно-основного стану та рання діагностика діабетичного кетоацидозу. Подальших досліджень потребує оцінка ефективності альтернативних противірусних препаратів та персоналізованих підходів до лікування пацієнтів із COVID-19 і тяжкою коморбідною патологією. Таким чином, представлений випадок свідчить, що навіть раннє призначення молнупіравіру не завжди дозволяє запобігти несприятливому перебігу COVID-19 у пацієнтів із тяжкими метаболічними порушеннями. Слід зауважити,

що щеплення проти COVID-19 не попередило летальний наслідок хвороби. Вирішальне значення для прогнозу можуть мати не лише рання противірусна терапія, але й ступінь контролю супутнього захворювання, своєчасність корекції метаболічних розладів та індивідуальні особливості перебігу інфекційного процесу.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із цукровим діабетом II типу COVID-19 може швидко прогресувати до критичного стану навіть за відсутності ознак пневмонії на початкових етапах захворювання.

2. Декомпенсація цукрового діабету з розвитком метаболічного ацидозу може бути одним із провідних чинників несприятливого перебігу COVID-19.

3. У представленому клінічному випадку раннє призначення молнупіравіру (на 4-й день хвороби) не запобігло прогресуванню захворювання до летального наслідку, що, ймовірно, було пов'язано з тяжкими метаболічними порушеннями на тлі декомпенсованого цукрового діабету.

4. Клінічна ефективність молнупіравіру може залежати від варіанта SARS-CoV-2, вихідного вірусного навантаження та індивідуальних особливостей пацієнта. Для оцінки ролі можливої противірусної резистентності необхідні спеціальні молекулярно-генетичні дослідження.

5. Необхідні подальші дослідження для уточнення ролі супутніх метаболічних порушень у формуванні відповіді на противірусну терапію та оптимізації лікувальної тактики у пацієнтів на COVID-19 із цукровим діабетом.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Немає.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Bernal AJ, Gomes da Silva M, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509–20. DOI: [10.1056/NEJMoa2116044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044)
- [2] Focosi D, Franchini M, Maggi F, Shoham S. COVID-19 therapeutics. *Clin Microbiol Rev*. 2024;37(2):e0011923. DOI: [10.1128/cmr.00119-23](https://doi.org/10.1128/cmr.00119-23)
- [3] Butler CC, Hobbs FDR, Gbinigie OA, Rahman NM, Hayward G, Richards DB, et al. Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): An open-label, platform-adaptive randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;401(10373):281–93. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)02597-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02597-1)
- [4] Kidd MR, Kelly PM. PANORAMIC: Important insights into molnupiravir use in COVID-19. *Lancet*. 2023;401(10373):250–1. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)02593-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02593-4)

- [5] Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Rogalska M, Kryńska JA, Kowalska J, Dutkiewicz E, et al. Real-world experience with molnupiravir during the period of SARS-CoV-2 Omicron variant dominance. *Pharmacol Rep.* 2022;74(6):1279–85. DOI: [10.1007/s43440-022-00408-6](https://doi.org/10.1007/s43440-022-00408-6)
- [6] Abu Ahmad W, Arbel R, Wolff Sagy Y, Battat E, Sergienko R, Friger M, et al. Effectiveness and safety of molnupiravir in the intended-use population: An observational cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(10):1305–11. DOI: [10.1016/j.cmi.2024.06.018](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.06.018)
- [7] Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: From pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11–30. DOI: [10.1038/s41574-020-00435-4](https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4)
- [8] Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(12):2645–55. DOI: [10.2337/dc21-1318](https://doi.org/10.2337/dc21-1318)
- [9] Nyland JE, Raja-Khan NT, Bettermann K, Haouzi PA, Leslie DL, Kraschnewski JL, et al. Diabetes, drug treatment, and mortality in COVID-19: A multinational retrospective cohort study. *Diabetes.* 2021;70(12):2903–16. DOI: [10.2337/db21-0385](https://doi.org/10.2337/db21-0385)
- [10] Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):513–7. DOI: [10.1016/j.dsx.2020.04.049](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049)
- [11] Rathmann W, Kuss O, Kostev K. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia.* 2022;65(6):949–54. DOI: [10.1007/s00125-022-05670-0](https://doi.org/10.1007/s00125-022-05670-0)
- [12] Wong CKH, Au ICH, Lau KT, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: An observational study. *Lancet.* 2022;400(10359):1213–22. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)01586-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01586-0)
- [13] Tatz GS, Ochodo EA, Fox T, Owino EJ, Nyagol B, Rupali P, et al. Molnupiravir for treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2025;10(10):CD015381. DOI: [10.1002/14651858.CD015381.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD015381.pub2)
- [14] Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Molnupiravir and risk of post-acute sequelae of covid-19: Cohort study. *BMJ.* 2023;381:e074572. DOI: [10.1136/bmj-2022-074572](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-074572)
- [15] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4. DOI: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
- [16] Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690. On Approval of the Procedure for Conducting Clinical Trials of Medicinal Products and Expert Evaluation of Clinical Trial Materials and Model Regulations on Ethics Committees [Internet]. 2009 September 23 [cited 2026 January 12]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/Laws/show/z1010-09#Text>
- [17] Valencia I, Lumpuy-Castillo J, Magalhaes G, Sánchez-Ferrer CF, Lorenzo Ó, Peiró C. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID-19: A link with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):75. DOI: [10.1186/s12933-023-02097-8](https://doi.org/10.1186/s12933-023-02097-8)
- [18] Zhao X, Jiang L, Sun W, Tang S, Kang X, Gao Q, et al. Understanding the interplay between COVID-19 and diabetes: Insights for the post-pandemic era. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1599969. DOI: [10.3389/fendo.2025.1599969](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1599969)
- [19] Mendes TB, Câmara-de-Souza AB, Halpern B. Hospital management of hyperglycemia in the context of COVID-19: Evidence-based clinical considerations. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):37. DOI: [10.1186/s13098-022-00808-x](https://doi.org/10.1186/s13098-022-00808-x)
- [20] Xu SW, Ilyas I, Weng JP. Endothelial dysfunction in COVID-19: An overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin.* 2023;44(4):695–709. DOI: [10.1038/s41401-022-00998-0](https://doi.org/10.1038/s41401-022-00998-0)
- [21] Mesfin YM, Blais JE, Kibret KT, Tegegne TK, Cowling BJ, Wu P. Effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir in non-hospitalized adults with COVID-19: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(9):2119–31. DOI: [10.1093/jac/dkac163](https://doi.org/10.1093/jac/dkac163)
- [22] Lin SH, Liu JW, Yen YT, Chen MT, Wang JT, Tu YK, et al. Effectiveness of molnupiravir as early treatment for COVID-19 to prevent mortality and hospitalisation in high-risk adults: A systematic review and meta-analysis of randomised trials and real-world studies involving 1,612,082 patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2025;58(5):545–53. DOI: [10.1016/j.jmii.2025.03.015](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2025.03.015)

Ivetta Shestakova

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
 Bogomolets National Medical University
 01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-7700-1931>

Oksana Gudzenko

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
 Bogomolets National Medical University
 01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0004-6762-4077>

Adverse course of COVID-19 despite the use of molnupiravir: A clinical case

Abstract

Relevance. Patients with type 2 diabetes mellitus are at high risk of severe COVID-19, multiple organ failure, and death. Despite the introduction of direct-acting antiviral agents, including molnupiravir, some patients may still experience an unfavourable outcome despite early initiation of treatment, highlighting the need for further investigation.

Aim. To evaluate the course of COVID-19 in a patient with type 2 diabetes mellitus using a clinical case and to analyse the possible reasons for the unfavourable outcome despite the timely administration of molnupiravir.

Materials and methods. A retrospective descriptive case study was conducted. The course of COVID-19 was analysed in a 56-year-old woman with type 2 diabetes mellitus who received antiviral therapy with molnupiravir from the fourth day of illness. Clinical manifestations, laboratory and instrumental findings, treatment characteristics, and the possible causes of the unfavourable outcome were assessed.

Results. The illness began with moderately severe respiratory symptoms and a low-grade fever. On hospital admission, signs of decompensated diabetes mellitus were identified, including hyperglycaemia (14.7 mmol/L), ketonuria (3+). Also elevated C-reactive protein (CRP) level of 91.5 mg/L and lymphopenia were revealed. Although there were no clinical and radiological signs of pneumonia on admission, the patient's condition deteriorated rapidly, with the development of metabolic acidosis, diabetic ketoacidotic coma, bilateral polysegmental pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ failure. Early administration of molnupiravir did not prevent a fatal outcome.

Conclusions. This clinical case demonstrates that, in patients with decompensated diabetes mellitus, COVID-19 may progress rapidly to a critical condition even in the absence of signs of pulmonary involvement at the early period of the disease. One of the key factors contributing to the poor prognosis was likely metabolic decompensation associated with ketoacidosis and a systemic inflammatory response. COVID-19 vaccination did not prevent the fatal outcome in this patient. The effectiveness of antiviral therapy for COVID-19 depends not only on the timely initiation of treatment but also on the degree of control of underlying comorbidities and the early correction of metabolic disorders. The clinical effectiveness of molnupiravir may depend on the SARS-CoV-2 variant, the baseline viral load, and individual patient peculiarities. Specialised molecular genetic studies are required to assess the potential role of antiviral resistance.

Keywords: coronavirus disease; SARS-CoV-2; type 2 diabetes mellitus; diabetic ketoacidosis; antiviral therapy; multiple organ failure.

УДК 616.711-007.5-071-08-053.2:614.253.1/2
DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.17>Сайт журналу: <https://nmuoofficial.com/zhurnal-medychna-nauka-ukrayiny/>

Отримано: 11.01.2026; Доопрацьовано: 23.04.2026;

Прийнято: 28.05.2026; Опубліковано: 30.06.2026

Анастасія Горобець

Кандидат медичних наук, доцент
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-7610-9278>

Наталія Горобець*

Кандидат медичних наук, доцент
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0001-7674-3140>

Тетяна Починок

Доктор медичних наук, професор
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-0802-2071>

Наталія Горобець

Кандидат медичних наук, доцент
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-8296-879X>

Людмила Левадна

Кандидат медичних наук, доцент
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-0768-2652>

Рутинний скринінг сколіозу у дітей на первинній ланці та його значення в профілактиці та своєчасній діагностиці ускладнень

Актуальність. Сколіоз у дітей є поширеною ортопедичною патологією, що може супроводжуватися прогресуючою деформацією хребта, порушенням функції внутрішніх органів та зниженням якості життя. Раннє виявлення порушень постави на первинній ланці медичної допомоги має важливе значення для своєчасного лікування та профілактики ускладнень.

Мета: Проаналізувати сучасні підходи до раннього виявлення сколіозу у дітей та оцінити значення рутинного скринінгу на первинній ланці на основі клінічного випадку.

Матеріали та методи. Проведено аналіз сучасних наукових джерел та клінічний аналіз випадку ідіопатичного сколіозу у дитини підліткового віку. Оцінювалися анамнестичні дані, клінічні прояви, результати лабораторних та інструментальних досліджень, динаміка перебігу захворювання та ефективність лікувально-реабілітаційних заходів.

Результати. У представленому клінічному випадку продемонстровано прогресування деформації хребта у дитини, попри систематичне виконання консервативного лікування, що зумовило необхідність хірургічної корекції. Встановлено, що сколіоз у дітей може супроводжуватися мультисистемними проявами, що підкреслює необхідність мультидисциплінарного підходу із залученням педіатра, ортопеда-травматолога, невролога, кардіолога та інших спеціалістів для забезпечення комплексної діагностики,

Приклад цитування:

Horobets A., Horobets N., Pochynok T., Horobets N., Levadna L. Routine scoliosis screening in children in the primary chain and its significance in the prevention and timely diagnosis of complications. Med Sci Ukr. 2026;22(2):160–169. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.17>

*Автор-кореспондент (natko147@ukr.net)



Copyright © The Author(s). This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

лікування та реабілітації. Показано критичну важливість своєчасного виявлення ранніх клінічних ознак сколіозу на первинній ланці медичної допомоги, що дозволяє попереджати прогресування деформації та розвитку ускладнень.

Практичне значення. Результати дослідження рекомендується застосовувати в практичній діяльності фахівців первинної медичної допомоги – педіатрів та сімейних лікарів для раннього виявлення сколіозу та своєчасного направлення дітей на спеціалізоване обстеження.

Ключові слова: порушення постави; деформація хребта; ортопедична патологія; підлітки; реабілітація; мультидисциплінарний підхід.

ВСТУП

Сколіоз у дітей є поширеною ортопедичною патологією, що може супроводжуватися прогресуючою деформацією хребта, порушенням функції внутрішніх органів та зниженням якості життя. Раннє виявлення порушень постави у дитини фахівцями первинної ланки медичної допомоги має важливе значення для своєчасного застосування лікувальних та реабілітаційних заходів, профілактики ускладнень. Автори S.C. Poop *et al.* [1] в своїй роботі вказали, що рання діагностика сколіозу у дітей дозволяє зменшити ризик прогресування деформацій хребта та необхідності оперативного втручання. Дослідники J.A. Janicki & B. Alman [2] досліджуючи проблему сколіозу у дітей, виявили, що більша частина випадків, з якими стикається сімейний лікар, є ідіопатичними. Тяжкість перебігу хвороби залежить від причин та віку дитини і визначає лікувальну тактику, методи профілактики ускладнень, якість життя. Тому анамнез життя, візуалізація, ранній скринінг, ультразвукові та рентгенологічні методи обстеження критично важливі для оцінки наявності відхилень. Дуже важливо вчасно розпізнати неідіопатичний сколіоз, щоб виявити причину порушень і визначитись зі строками та видом втручання. Адже, діти з вродженим сколіозом можуть вже при народженні мати відхилення з боку серця та нирок. Шкільний скринінг сколіозу не є задовільним і втрачає популярність. Автори підкреслюють важливість амбулаторних програм скринінгу саме на первинній ланці медичної допомоги. P. Trobisch *et al.* [3] звернули увагу на недостатню настороженість батьків щодо ранніх клінічних ознак порушень постави у дітей та важливість раннього скринінгу у дітей шкільного віку на рівні первинної медичної допомоги. H. Dong *et al.* [4] зазначали, що сучасні дослідження наукових підходів до консервативного лікування сколіозу дещо з різностороннім баченням, але найбільш ефективним є поєднання різних фізіотерапевтичних методик та вправ, специфічних для сколіозу, що засновані на доказах. C.C. Rymond *et al.* [5] висували гіпотезу, що часткове корсетування запобігає прогресуванню вигину і часто призводить до зменшення величини вигину у пацієнтів, мінімізуючи потребу в постійному носінні корсетів. При аналізі даних встановлено, що прогресування кривизни ідіопатичного сколіозу у підлітків на момент

пікової швидкості росту, залежить від величини кривої, стадії дозрівання скелету, швидкості пубертатного стрибка росту. Побудова графіків величин кривої відносно вимірювань зросту та стадій дозрівання цього відростка пропонує надійне прогнозування ризику прогресування кривизни при ідіопатичному сколіозі на основі шкали Risser (стадії кісткової зрілості за рентгеном тазу), яка оцінює окостеніння гребеня клубової кістки за шкалою від 0 до 5. Тобто, якщо хрящі ще не зрілі і ріст кісток продовжується, то ризик прогресування сколіозу високий за рахунок потенціалу росту скелету. Y. Jiang *et al.* [6] рекомендують використовувати в лікувальній тактиці метод Шрота з тренуванням стабілізації м'язів тулуба. Автори вважають, що застосування цього методу вважається оптимальною стратегією для вирішення проблем ідіопатичного сколіозу. O.A. Bubenchuk & V.I. Boiko [7] в своїх роботах проаналізували сучасні інноваційні підходи до фізичної терапії ідіопатичного сколіозу, який у дітей зустрічається найчастіше. Наголошується, що основні варіанти лікування це спостереження, фізіотерапевтичні специфічні вправи при лікуванні сколіозу (Schroth Method, SEAS, BSPTS, Dobomed, FITS, Side Shift), фіксація та хірургічна корекція. Всі інші методи використовують як додаткові загальнозміцнюючі тощо. Автори запропонували програму реабілітації, яка включає мобілізацію викривленого відділу хребта, корекцію деформації, стабілізацію хребта в коригованому положенні. Для кожної дитини будується комплекс реабілітації на основі індивідуального підходу, регулярності і систематичності, єдності загальних і спеціальних вправ, поступовості навантаження, що позитивно впливає на профілактику прогресування сколіозу в підлітків. V.I. Bondarchuk *et al.* [8] вказують, що сколіоз – важлива науково-прикладна проблема дитячої травматології та ортопедії, а порушення постави у дітей є мультидисциплінарною проблемою, особливо у випадках виникнення ускладнень з боку інших органів та систем. Підходи до ранньої діагностики порушень постави у дітей на первинній ланці відіграють ключову роль у профілактиці, адекватному лікуванні та реабілітації. Для масового скринінгу порушень постави у школярів можна використовувати фізикальні методи дослідження (тест Адамса з нахилом вперед) та інструментальні

комп'ютерні технології (сколіометрія, топографія). Але, методи, які існують, не задовольняють повністю проблематику діагностики сколіозу, тому продовжується ретельний пошук та розробка спеціальних програм масових скринінгових обстежень дітей для виявлення порушень постави, які б відповідали вимогам доказової медицини: неінвазивність; нешкідливість; стандартизація підходів; простота виконання; економічність; діагностична ефективність. Метою дослідження було на основі огляду літератури та клінічного кейсу дитини розглянути сучасні погляди на сколіоз та визначити клінічне значення ранньої його діагностики в дітей фахівцями первинної ланки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано у форматі клінічного випадку з елементами аналітичного огляду сучасної наукової літератури щодо проблеми сколіозу у дітей, його ранньої діагностики та значення рутинного скринінгу на первинній ланці медичної допомоги. Методологія дослідження включала аналіз наукових публікацій, клініко-анамнестичний метод, фізикальне обстеження пацієнтки, аналіз результатів лабораторних та інструментальних досліджень, а також оцінку динаміки перебігу захворювання. Проведено пошук та аналіз наукових джерел, індексованих у PubMed та Google Scholar, присвячених етіології, патогенезу, клінічним проявам, скринінгу та лікуванню сколіозу у дітей і підлітків. Для аналізу використовувалися публікації переважно за останні 3-5 років. Пошук джерел здійснювався за ключовими словами.

Клінічна частина дослідження базувалася на аналізі випадку пацієнтки Д., 15 років, яка мала діагноз прогресуючий ідіопатичний сколіоз. У межах дослідження проведено оцінку анамнезу життя та захворювання, даних фізикального обстеження, лабораторних показників, результатів електрокардіографії, ехокардіографії, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та нирок, а також консультативних висновків суміжних спеціалістів. Під час оцінки клінічного випадку застосовувалися загальноклінічні методи дослідження: збір скарг та анамнезу, огляд, пальпація, перкусія, аускультация, лабораторні та інструментальні методи діагностики відповідно до чинних клінічних підходів ведення дітей із патологією опорно-рухового апарату. Аналіз клінічного випадку проводився з урахуванням особливостей перебігу сколіозу, наявності ускладнень та мультидисциплінарного підходу до спостереження і лікування пацієнтки.

Дослідження виконано відповідно до принципів біоетики та деонтології. Від батьків пацієнтки та самої пацієнтки отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та використання клінічних даних і фотоматеріалів у наукових цілях.

Під час виконання дослідження дотримано міжнародних етичних стандартів проведення медичних досліджень за участю людини, викладених у World Medical Association Declaration of Helsinki [9] та Ethics and data protection [10] щодо забезпечення конфіденційності персональних даних та етичного супроводу досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ

Розуміння поширеності та ранніх прогностичних факторів сколіозу у дітей та підлітків обмежене, що створює труднощі для розробки профілактичних стратегій. Адже це практично здорові діти, які ні на що не скаржаться. Поширеність сколіозу серед дітей та підлітків високий (здебільшого зосереджений у діапазоні 10°-19°) з тенденцією до збільшення і трапляється у 2-4 % дітей, найчастіше віком від 10 до 16 років. Захворюваність серед хлопчиків і дівчаток є приблизно однаковою, однак у дівчат сколіоз значно частіше має прогресуючий перебіг і супроводжується розвитком ускладнень [11-12].

Сколіоз – це бічне викривлення одного або кількох сегментів хребта в поєднанні з ротацією хребців, що призводить до відхилення хребта. Тяжкі викривлення хребта призводять до порушень топографії органів грудної клітки та черевної порожнини, зниження їх функціональної здатності, хронічного болю та психологічного дистресу [13-14]. Розвиток сколіозу може бути пов'язаний з різними факторами, включаючи генетичні та екологічні, найчастіше з них це: спадкові чинники, сполучнотканинна дисфункція, вроджені аномалії розвитку, травми, метаболічні порушення, надмірна вага тіла тощо [15-16]. Водночас у значної частини пацієнтів причина залишається невстановленою, що дозволяє класифікувати захворювання як ідіопатичний сколіоз. Тож предикторами розвитку сколіозу являються: стать, вік, індекс маси тіла, раса, фактори навколишнього середовища та спосіб життя [17].

Патогенез сколіозу характеризується формуванням триплощинної деформації хребта: фронтальне відхилення осі хребта, що лягло в основу терміну «сколіоз»; горизонтальна ротація хребців навколо вертикальної осі, зазвичай у бік опуклості дуги – патологічна ротація, яка найбільш виражена на вершині деформації хребта; у сагітальній – сплюснення фізіологічних вигинів, насамперед грудного кіфозу, з формуванням так званої «плоскої спини» [18-19]. Класифікація сколіозу ґрунтується на низці критеріїв: за походженням: вроджений – пов'язаний з аномаліями розвитку хребців, ребер та дисплазією сполучної тканини; набутий – внаслідок захворювань, травм та інших причин [20-21]. За локалізацією патологічного процесу виділяють: шийний, грудний, поперекового відділу хребта та змішаний (грудо-поперековий, попереково-кризовий та ін.). З урахуванням статичної функції

розрізняють: компенсований та некомпенсований сколіоз. За формою деформації хребта виділяють: з однією дугою викривлення (С-подібний); з двома – S-подібний; з трьома – Z-подібний. Рентгенологічна класифікація базується на величині кута бічного викривлення і виражається в чотирьох ступенях важкості. За часом виникнення розрізняють: дитячий: виникає у дітей молодше 3 років; юнацький: виникає у дітей від 4 до 10 років; підлітковий: виникає у дітей від 11 до 18 років. Ідіопатичний сколіоз у дорослих: діагностується в будь-який час після 18 років, коли ріст скелета завершено.

Вроджений сколіоз – виникає внаслідок аномалій хребців, наявних при народженні. Це є наслідком неналежного формування хребців під час ембріонального розвитку [22]. Нейром'язовий сколіоз – обумовлений специфічними механізмами, пов'язаними з недостатньою підтримкою м'язами і нервовим контролем. Він може бути викликаний різними станами чи захворюваннями, що впливають на роботу м'язів та нервової системи такими як травма, церебральний параліч, дитячий церебральний параліч, розщеплення хребта (лат. Spina bifida) міодистрофії та інші нейром'язові порушення. Нейромускулярний сколіоз часто прогресує і викликає серйозні проблеми, такі як порушення дихання та серцевої функції, біль у спині, обмеження руху та деформації тіла [23].

Також, виділяють дегенеративний сколіоз у дорослих (зазвичай після 40-60 років), асоційований із віковими змінами хребта. Часто може розвиватися як наслідок легкого сколіозу в дитинстві, але зазвичай пов'язаний із віковими змінами хребта, такими як дегенеративні зміни дисків між хребцями (дискова дегенерація), остеопопроз, остеоартроз (артрит) або остеохондроз (дегенерація хрящів та кісток). Ці зміни призводять до погіршення структури хребта, що приводить до появи сколіозу. Симптоми та їх тяжкість можуть з'являтися у міру старіння організму та змінюватись в залежності від ступеня сколіозу та індивідуальних особливостей пацієнта [24-25].

Найчастіше діагностується ідіопатичний сколіоз. У більшості дітей на початкових стадіях він має безсимптомний перебіг, однак із прогресуванням деформації можуть з'являтися біль у спині, м'язова слабкість, швидка втомлюваність, больові відчуття в кінцівках або парестезії тощо сколіоз. Фенотипові ознаки включають асиметрію плечового пояса та лопаток (криловидні), порушення положення голови відносно таза, нерівність талії, перекис таза, різницю довжини кінцівок, постійний нахил в один бік, а іноді й шкірні маркери вздовж хребта, такі як ямочки, плями волосся, зміни кольору шкіри. Ці зміни стають більш вираженими у міру прогресування хвороби сколіоз [26].

Легкі форми сколіозу часто залишаються непоміченими. З початкових симптомів може бути

незначний біль або затерпання спини після тривалого сидіння чи стояння. Тому обізнаність батьків і вчителів щодо ранніх клінічних ознак захворювання має важливе значення для своєчасного скринінгу та направлення дитини на спеціалізоване обстеження. Для визначення подальшої тактики ведення пацієнта, зокрема верифікації діагнозу, уточнення ступеня деформації, вибору лікувальних і реабілітаційних заходів, обов'язковою є консультація лікаря-ортопеда-травматолога. Це зумовлено наявністю низки чинників, що підвищують ризик прогресування сколіозу: чим більший кут викривлення, тим вищою є ймовірність подальшої деформації, особливо у період інтенсивного росту та статевого дозрівання [27].

У більшості дітей викривлення хребта не має тенденції до значного прогресування та залишається стабільно невираженим, однак навіть у таких випадках необхідне регулярне спостереження фахівцем. Виражені форми сколіозу можуть призводити до вторинних змін з боку внутрішніх органів, зокрема до зміщення органів середостіння, деформації легень, порушення функції серця та нирок. У зв'язку з цим своєчасний початок лікування істотно підвищує шанси запобігти розвитку тяжких ускладнень і зменшити негативний вплив захворювання на організм дитини [28]. Таким чином, дослідження сучасних наукових джерел щодо проблеми сколіозу у дітей демонструють, що ідіопатичний сколіоз не завжди має чітку причину, генетичну детермінанту, провокуючий фактор. Раннє виявлення сколіозу на первинній ланці дозволяє зменшити частоту тяжких деформацій та потребу в оперативному лікуванні.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Дитина Д., 15 років, перебувала на стаціонарному лікуванні у дитячому відділенні з приводу обструктивного бронхіту на тлі ІВДШ. При госпіталізації скаржилася на головний біль, підвищення температури тіла до 39,7 °С, кашель і задуху, що з'явилися в ніч перед госпіталізацією. Захворювання розпочалося за добу до госпіталізації з гіпертермії, головного болю та кашлю. З анамнезу відомо, що дитина розвивалася відповідно до вікових норм, періодично хворіла на інфекції верхніх дихальних шляхів і отримувала амбулаторне лікування. Вакцинована згідно з календарем щеплень, алергічний анамнез не обтяжений. З перенесених інфекцій відзначає вітряну віспу та краснуху у віці 3.5 і 6 років відповідно.

У віці 8-9 років з'явилися перші ознаки сколіозу: незначна асиметрія плечового пояса, праве плече було дещо вище лівого, але це не турбувало дитину. Згодом сформувалися вигини хребта вправо, а пізніше – і вліво. У період статевого дозрівання (10-12 років) відзначалося прогресування деформації хребта з вираженим аномальним вигином і

випинанням правої лопатки. Паралельно дитина почала частіше хворіти на гострі респіраторні інфекції, періодично скаржилася на головний біль та болі в ділянці серця колючого характеру.

Пацієнтка кілька разів була консультована ортопедом-травматологом і систематично виконувала рекомендовані лікувальні заходи, зокрема,

проходила курси мануальної терапії, масажу, лікувальної фізкультури та фізіотерапії. Незважаючи на незначний позитивний ефект, деформація хребта поступово прогресувала, що зумовило необхідність хірургічної корекції, проведеної в кілька етапів з 12-річного віку. На фото стан дитини до (Рис. 1) та після (Рис. 2) хірургічної корекції.

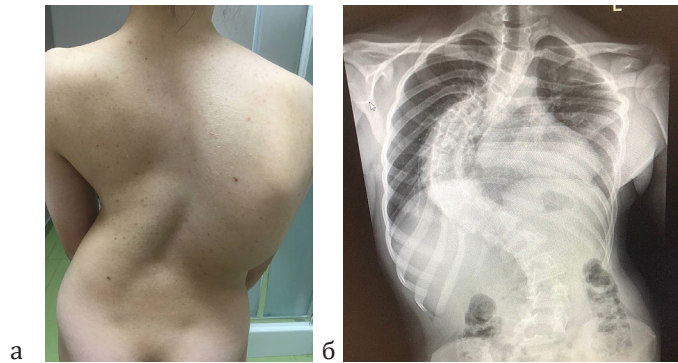


Рисунок 1. Дитина до хірургічної корекції

Примітки: а) – фото пацієнтки; б) – рентгенограма

Джерело: надано авторами



Рисунок 2. Дитина після хірургічної корекції

Примітки: фото пацієнтки після оперативного лікування

Джерело: надано авторами

Дитині була обстежена на предмет генетичної схильності, але результат виявився негативним. Загальний стан дитини оцінювався як середньої тяжкості. АТ становив 105-110/70 мм рт. ст. Шкірні покриви бліді, дихання утруднене, вислуховувалося візинг. При фізикальному обстеженні органів дихання аускультативно визначалося ослаблене, жорстке дихання з великою кількістю сухих свистячих хрипів. Перкуторно межі серця не змінені, серцеві тони ритмічні, звучні, частота серцевих скорочень – 78 уд./хв. Живіт м'який, безболісний, доступний пальпації; печінка і селезінка не виступали з-під краю реберної дуги, кишечник без патологічних змін. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Сечовипуск вільний, безболісний, діурез достатній, випорожнення регулярні.

За результатами лабораторних досліджень загальний аналіз крові суттєвих патологічних змін не виявив: рівень гемоглобіну – 125 г/л, еритроцити – $4,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $4,5 \times 10^9$ /л: е – 2 %; п – 4 %; с – 63 %; л – 22 %; м – 9 %, ШОЕ – 13 мм/год. Біохімічні показники крові відповідали віковій нормі: загальний білок 67 г/л; альбуміни 54 %; глобуліни 46 % (α_1 – 4 %; α_2 – 10 %; β – 12 %; γ – 20 %); креатинін – 0,46 ммоль/л; сечовина – 6,7 ммоль/л; АЛТ – 18 ммоль/л; АСТ – 21 ммоль/л; холестерин – 4,7 ммоль/л; глюкоза – 4,15 ммоль/л; калій – 4,2 ммоль/л; натрій – 128 ммоль/л; загальний білірубін – 14,7 мкмоль/л; запальні маркери (СРБ, АСЛ-О) були негативними. Загальний аналіз сечі – без патологічних змін. За даними ЕКГ реєструвалася синусова аритмія при нормальному

положенні електричної вісі серця. Ехокардіографія: задовільна скоротлива здатність міокарда (фракція викиду – 66 %), аномальна хорда в лівому шлуночку.

УЗД органів черевної порожнини і нирок патологічних змін не виявило: печінка не збільшена, структура однорідна, жовчний міхур – анатомічний згин, стінка – 0,2 см, вміст однорідний. Підшлункова залоза – контур чіткий, структура однорідна. Селезінка не змінена. Права нирка: 11,7 × 6,2 см, ліва – 12,4 × 6,4 см. Миски не розширені, ехогенність без особливостей. Консультації отоларинголога та офтальмолога патології не виявили. Отже, клінічний випадок демонструє, що, не дивлячись на відсутність генетичної детермінанти, значимих причин, постійне динамічне спостереження ортопеда-травматолога, систематичне виконання рекомендацій, зокрема, мануальної терапії, масажу, лікувальної фізкультури та фізіотерапії, деформація хребта у дівчинки поступово прогресувала, що зумовило необхідність хірургічної корекції.

Дослідження сучасних наукових праць щодо проблеми сколіозу у дітей та клінічного випадку пацієнтки підліткового віку з ідіопатичним сколіозом демонструють, що раннє розпізнавання проблеми на первинній ланці та своєчасне лікування запобігають прогресуванню ідіопатичного сколіозу та виникненню його ускладнень. Зокрема, J. Li *et al.* [29] наголошують на збільшенні частки сколіозу серед сучасних дітей та підлітків, що потребує більш ретельних досліджень причин, розробки та удосконалення методів скринінгу патології фахівцями первинної ланки. Особливе місце в дослідженнях займає дитячий та підлітковий ідіопатичний сколіоз, який являє собою актуальну медико-соціальну проблему через наростання частоти випадків, поглиблення тяжкості перебігу, прогресування ускладнень.

Питання етіопатогенезу дитячого сколіозу залишається актуальним дослідницьким фактором, який потребує ретельних наукових досліджень. Автори T.N. Aulia *et al.* [30] розглядали сколіоз як мультифакторне захворювання, у розвитку якого важливу роль відіграють генетичні, гормональні, нейром'язові та біомеханічні чинники. Встановлено, що прогресування деформації залежить від складної взаємодії спадкових та середовищних факторів. Особлива увага приділяється ранньому виявленню патології та вдосконаленню методів діагностики. За даними A.H. Jinnah *et al.* [31], рання діагностика дозволяє своєчасно розпочати консервативне лікування та запобігти розвитку тяжких форм захворювання. Прогресування ідіопатичного сколіозу найчастіше спостерігається у період інтенсивного росту дитини, особливо у дівчат підліткового віку. Представлений клінічний випадок підтверджує, що ідіопатичний сколіоз не завжди

має чіткий генетичний зв'язок, значиму причину або провокуючий фактор. З наведеного клінічного кейсу видно, що перші клінічні ознаки були виявлені у дитини ще у 8-9-річному віці, однак поступове прогресування деформації зберігалось навіть попри проведення консервативної терапії, а найбільш виражене прогресування деформації спостерігалось у віці 10-12 років. Крім того, C. Shere & E.M. Clark [32], знайшли корелятивну залежність зв'язку між гіпермобільністю суглобів та розвитком підліткового ідіопатичного сколіозу, що означає більший ризик розвитку сколіозу у дітей, які мають недиференційовану дисплазію сполучнотканинного каркасу організму, тобто додатковий фактор ризику виникнення сколіозу. Y. Fan & Q. Zhan [33] та J.A. Morcuende *et al.* [34] вказують на значення індивідуального підходу до кожної дитини і підкреслюють важливість участі сімейного лікаря у скринінгу порушень постави у дітей шкільного віку. Представлений клінічний випадок також підтверджує необхідність підвищення настороженості лікарів первинної ланки щодо ранніх проявів сколіозу.

Наукові дослідження дають можливість зробити висновок, що ефективність консервативних методів лікування пацієнтів із ідіопатичним юнацьким сколіозом, як і раніше, залишається дискусійним питанням та потребує поглибленого вивчення взаємодії факторів, які впливають на перебіг патологічних змін. Водночас сучасні технології моніторингу деформації хребта спрямовані на зменшення променевого навантаження. У літературному огляді T.P.C. Schlösser & R.M. Castelein [35] підкреслюється перспективність застосування тривимірної поверхневої топографії, цифрової фотограмметрії та інших неінвазивних методів оцінки постави. Важливим напрямом сучасних досліджень є оцінка ефективності різних методів лікування та реабілітації дітей зі сколіозом. Метааналіз M. Mangone & M. Vanadia [36] підтверджують, що фізіотерапевтичні вправи, специфічні для лікування сколіозу, сприяють зменшенню кута викривлення та покращенню функціонального стану пацієнтів. Подібні результати були отримані і Y. Chen & X. Yuan [37], які показали позитивний вплив на перебіг сколіозу індивідуальних спеціалізованих реабілітаційних програм. Особливий інтерес викликає існування взаємозв'язку між рівнем фізичної активності та ризиком розвитку сколіозу X. Qi *et al.* [38]. Доведено, що регулярна рухова активність може позитивно впливати на функціональний стан пацієнтів та сприяти покращенню якості життя E. Hannink *et al.* [39]. Додаткові дані щодо ефективності різних видів спеціалізованих вправ наведені у роботі J. Miao *et al.* [40], де вправи Шрот та методики активної самокорекції демонструють найкращі результати щодо контролю прогресування

деформації. Не менш важливими є наслідки сколіозу для якості життя дітей та підлітків. Також пацієнти часто скаржаться на больовий синдром, обмеження фізичної активності та психологічний дискомфорт, що потребує мультидисциплінарного фахового підходу до лікування проблеми.

Таким чином, результати сучасних міжнародних досліджень та наведений клінічний випадок підтверджують, що сколіоз у дітей є складним мультифакторним захворюванням, яке вимагає рутинного скринінгу на первинній ланці медичної допомоги. Саме педіатр або сімейний лікар можуть першими виявити ранні клінічні ознаки порушення постави та своєчасно направити дитину до ортопеда-травматолога. Раннє виявлення патології дозволить своєчасно розпочати лікування та знизити ризик розвитку тяжких деформацій і ускладнень. Сколіоз – це проблема, яка вимагає ранньої діагностики, широкого впровадження сучасних неінвазивних методів моніторингу та використання доказово обґрунтованих програм фізичної реабілітації для попередження прогресування деформації хребта та ускладнень з боку інших органів та систем.

ВИСНОВКИ

1. В результаті дослідження літературних джерел виявлено, що сколіоз у дітей є складною мультифакторною патологією, а представлений клінічний випадок демонструє, що навіть за умов регулярного спостереження та виконання консервативних лікувально-реабілітаційних заходів, деформація хребта може прогресувати та потребувати хірургічної корекції. Акцент на проблемі сколіозу лікарів первинної ланки медичної допомоги – педіатрів, лікарів загальної практики (сімейних лікарів) сприятиме ранньому виявленню ознак сколіозу та своєчасному направленню дітей до вузьких спеціалістів – ортопеда-травматолога, вертебролога тощо.

2. Клінічний випадок підтверджує мультидисциплінарний характер проблеми сколіозу, оскільки у процес лікування дитини були залучені педіатр, ортопед-травматолог, невролог, кардіолог, кардіохірург та інші спеціалісти. Це свідчить про необхідність комплексного підходу до діагностики, лікування та реабілітації дітей зі сколіозом. Підступність сколіозу полягає в тому, що навіть при ранньому його виявленні, своєчасних реабілітаційних заходах, адекватному консервативному лікуванні, не вдається знизити ризик розвитку тяжких деформацій і ускладнень, що продемонстровано клінічним випадком.

3. Порушення постави призводить в першу чергу до косметичного дефекту, нефізіологічного дисморфізму, а це веде до зниження фізичної активності, функціональної спроможності, пригнічення проявів індивідуальних фізичних якостей дитини. З часом виникає больовий синдром. Зі зміною біомеханіки хребта у дітей вже молодшого шкільного віку можуть діагностуватися дегенеративно-дистрофічні зміни, остеохондроз і навіть міжхребцеві кири. Окрім цього, прогресування сколіозу веде до зміни топографії та функціональної здатності внутрішніх органів грудної та черевної порожнини, центральної нервової системи.

4. Основи індивідуального підходу до комплексу реабілітаційних заходів окремої дитини будується на регулярності та систематичності, поєднанні загальних і специфічних вправ, поступовості фізичного навантаження, що позитивно впливає на профілактику прогресування сколіозу та його ускладнень. Недостатня поінформованість батьків, вихователів у садочку та вчителів щодо ранніх проявів порушень постави може призводити до пізнього звернення дитини за медичною допомогою. Використання простих візуальних критеріїв оцінки постави дитини дозволяє своєчасно запідозрити деформацію хребта навіть не фахівцю. Високий ризик ранньої інвалідизації та порушення якості життя підкреслює актуальність проблеми сколіозу і вимагає інтенсивного пошуку нових методів діагностики, корекції, профілактики ускладнень.

5. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності ранніх скринінгових програм, індивідуалізованих реабілітаційних підходів і мультидисциплінарних моделей спостереження за дітьми зі сколіозом для своєчасного запобігання прогресуванню деформації, розвитку ускладнень та зниженню якості життя.

ПОДЯКИ

Автори виражають подяку дитині та її батькам, які, розуміючи проблему, пов'язану з патологією хребта у дітей, з емпатією віднеслись до виконавців дослідження, надали повну інформацію про перебіг захворювання у дитини, завдяки якій дослідження стало можливим.

ФІНАНСУВАННЯ

Немає.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Poon SC, Nguyen C, Badkoobehi H, Cho RH. Adolescent idiopathic scoliosis overview and management. Indian J Orthop. 2025;60:854–62. DOI: [10.1007/s43465-025-01627-8](https://doi.org/10.1007/s43465-025-01627-8)
- [2] Janicki JA, Alman B. Scoliosis: Review of diagnosis and treatment. Paediatr Child Health. 2007;12(9):771–6. DOI: [10.1093/pch/12.9.771](https://doi.org/10.1093/pch/12.9.771)

- [3] Trobisch P, Suess O, Schwab F. Idiopathic scoliosis. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(49):875–83. DOI: [10.3238/arztebl.2010.0875](https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0875)
- [4] Dong H, You M, Li Y, Wang B, Huang H. Physiotherapeutic scoliosis-specific exercise for the treatment of adolescent idiopathic scoliosis: A systematic review and network meta-analysis. Am J Phys Med Rehabil. 2024;104(1):14–25. DOI: [10.1097/phm.0000000000002524](https://doi.org/10.1097/phm.0000000000002524)
- [5] Rymond CC, Sinha R, Taha O, Weintraub M, Givens R, Elfilali MM, et al. Brace yourself (part-time): Part-time bracing leads to curve improvement in juvenile idiopathic scoliosis. Spine Deform. 2026;14(1):67–75. DOI: [10.1007/s43390-025-01162-4](https://doi.org/10.1007/s43390-025-01162-4)
- [6] Jiang Y, Peng H, Song Y, Huang L, Chen H, Li P, et al. Evaluating exercise therapies in adolescent idiopathic scoliosis: A systematic review with Bayesian network meta-analysis. PeerJ. 2025;13:e19175. DOI: [10.7717/peerj.19175](https://doi.org/10.7717/peerj.19175)
- [7] Bubenchyk OA, Boiko VI. Effectiveness of physical rehabilitation in preventing the progression of scoliosis in adolescents. Nursing. 2024;4:38–42. DOI: [10.11603/2411-1597.2024.4.15044](https://doi.org/10.11603/2411-1597.2024.4.15044)
- [8] Bondarchuk VI, Myndziv KV, Guley AO. The role of massage in physical therapy of patients with scoliotic posture. Rehabil Recr. 2023;17:32–8. DOI: [10.32782/2522-1795.2023.17.4](https://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.17.4)
- [9] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191–4. DOI: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
- [10] European Commission. [Ethics and data protection](#). Brussels: European Commission; 2021. 22 P.
- [11] Guillaume TJ, Truong WH, Harding D, Hingtgen M, The VanGoethem Family. [Idiopathic scoliosis. Understanding and managing the condition: A practical guide for families](#). St. Paul: Gillette Children's Healthcare Press; 2024. 230 P.
- [12] Hresko MT, Talwalkar VR, Schwend RM, AAOS, SRS, POSNA. Early detection of idiopathic scoliosis in adolescents. J Bone Joint Surg. 2016;98(16):e67. DOI: [10.2106/jbjs.16.00224](https://doi.org/10.2106/jbjs.16.00224)
- [13] Otomo N, Khanshour AM, Koido M, Takeda K, Momozawa Y, Kubo M, et al. Evidence of causality of low body mass index on risk of adolescent idiopathic scoliosis: A Mendelian randomization study. Front Endocrinol. 2023;14:1089414. DOI: [10.3389/fendo.2023.1089414](https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1089414)
- [14] Rinonapoli G, Pace V, Ruggiero C, Ceccarini P, Bisaccia M, Meccariello L, et al. Obesity and bone: A complex relationship. Int J Mol Sci. 2021;22(24):13662. DOI: [10.3390/ijms222413662](https://doi.org/10.3390/ijms222413662)
- [15] Catanzariti JF, Rimetz A, Genevieve F, Renaud G, Mounet N. Idiopathic adolescent scoliosis and obesity: Prevalence study. European Spine Journal, 2023;32(6):2196–202. DOI: [10.1007/s00586-023-07709-1](https://doi.org/10.1007/s00586-023-07709-1)
- [16] de Sèze M, Cugy E. Pathogenesis of idiopathic scoliosis: A review. Ann Phys Rehabil Med. 2012;55(2):128–38. DOI: [10.1016/j.rehab.2012.01.003](https://doi.org/10.1016/j.rehab.2012.01.003)
- [17] Peng Y, Wang SR, Qiu GX, Zhang JG, Zhuang QY. Research progress on the etiology and pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. Chin Med J. 2020;133(4):483–93. DOI: [10.1097/cm9.0000000000000652](https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000652)
- [18] Chopra S, Larson AN, Kaufman KR, Milbrandt TA. Accelerometer-based assessment of daily physical activity and sedentary time in adolescents with idiopathic scoliosis. PLoS One. 2020;15(9):e0238181. DOI: [10.1371/journal.pone.0238181](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238181)
- [19] Chen Y, Zhang Z, Zhu Q. The effect of an exercise intervention on adolescent idiopathic scoliosis: A network meta-analysis. J Orthop Surg Res. 2023;18(1):655. DOI: [10.1186/s13018-023-04137-1](https://doi.org/10.1186/s13018-023-04137-1)
- [20] Wang F, Wang X, Medina O, Yong M, Lin G, Sun X, et al. Prevalence of congenital scoliosis in infants based on chest-abdomen X-ray films detected in the emergency department. European Spine Journal, 2021;30(7):1848–57. DOI: [10.1007/s00586-021-06779-3](https://doi.org/10.1007/s00586-021-06779-3)
- [21] Lacroix M, Khalife M, Ferrero E, Clément O, Nguyen C, Feydy A. Scoliosis. Semin Musculoskelet Radiol. 2023;27(5):529–44. DOI: [10.1055/s-0043-1772168](https://doi.org/10.1055/s-0043-1772168)
- [22] Gou Y, Lei H, Zeng Y, Tao J, Kong W, Wu J. The effect of pilates exercise training for scoliosis on improving spinal deformity and quality of life: Meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine. 2021;100(39):e27254. DOI: [10.1097/md.00000000000027254](https://doi.org/10.1097/md.00000000000027254)
- [23] Glavaš J, Rumboldt M, Karin Ž, Matkovic R, Bilic-Kirin V, Buljan V, et al. The impact of physical activity on adolescent idiopathic scoliosis. Life. 2023;13(5):1180. DOI: [10.3390/life13051180](https://doi.org/10.3390/life13051180)
- [24] Dou Q, Zhu Z, Zhu L, Wang W, Guo L, Ru S, et al. Academic-related factors and daily lifestyle habits associated with adolescent idiopathic scoliosis: A case-control study. Environ Health Prev Med. 2023;28:23. DOI: [10.1265/ehpm.22-00243](https://doi.org/10.1265/ehpm.22-00243)
- [25] Gargano G, Oliva F, Migliorini F, Maffulli N. Melatonin and adolescent idiopathic scoliosis: The present evidence. Surgeon. 2022;20(6):e315–21. DOI: [10.1016/j.surge.2021.07.008](https://doi.org/10.1016/j.surge.2021.07.008)
- [26] Bondar K, Nguyen A, Vatani J, Kessler J. The demographics and epidemiology of infantile, juvenile, and adolescent idiopathic scoliosis in a Southern California integrated health care system. Spine. 2021;46(21):1468–77. DOI: [10.1097/brs.0000000000004046](https://doi.org/10.1097/brs.0000000000004046)

- [27] Sung S, Chae HW, Lee HS, Kim S, Kwon JW, Lee SB, et al. Incidence and surgery rate of idiopathic scoliosis: A nationwide database study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):8152. DOI: [10.3390/ijerph18158152](https://doi.org/10.3390/ijerph18158152)
- [28] Li D, Mo H, Yang S. From a biomechanical perspective: Pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies of adolescent idiopathic scoliosis. *Front Pediatr*. 2025;13:1649483. DOI: [10.3389/fped.2025.1649483](https://doi.org/10.3389/fped.2025.1649483)
- [29] Li J, Yuan T, Yang Z, Wang L. Letter to the Editor Concerning “The role of liposomal bupivacaine in multimodal pain management following posterior spinal fusion for adolescent idiopathic scoliosis” by Changoor et al. *Spine*. 2025;50(2):E36–37. DOI: [10.1097/brs.00000000000005128](https://doi.org/10.1097/brs.00000000000005128)
- [30] Aulia TN, Djufri D, Gatam L, Yaman A. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS): Role of genetic and environmental factors. *Narra J*. 2023;3(3):e217. DOI: [10.52225/narra.v3i3.217](https://doi.org/10.52225/narra.v3i3.217)
- [31] Jinnah AH, Lynch KA, Wood TR, Hughes MS. Adolescent idiopathic scoliosis: Advances in diagnosis and management. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2025;18(2):54–60. DOI: [10.1007/s12178-024-09939-2](https://doi.org/10.1007/s12178-024-09939-2)
- [32] Shere C, Clark EM. Systematic review of the association between isolated musculoskeletal hypermobility and adolescent idiopathic scoliosis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023;143(6):3055–76. DOI: [10.1007/s00402-022-04508-z](https://doi.org/10.1007/s00402-022-04508-z)
- [33] Fan Y, Zhan Q. Letter to the Editor concerning “Radiation-free 3D assessment of back height differences via three-dimensional depth sensing in adolescent idiopathic scoliosis: Prospective, single-center, observational study” by S. Chen, et al. (*Eur Spine J* [2025]; doi:10.1007/s00586-025-09154-8). *European Spine Journal*, 2026;35(1):307–8. DOI: [10.1007/s00586-025-09482-9](https://doi.org/10.1007/s00586-025-09482-9)
- [34] Morcuende JA, Minhas R, Dolan L, Stevens J, Beck J, Wang K, et al. Allelic variants of human melatonin 1A receptor in patients with familial adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2003;28(17):2025–8. DOI: [10.1097/01.brs.0000083235.74593.49](https://doi.org/10.1097/01.brs.0000083235.74593.49)
- [35] Schlösser TPC, Castelein RM. Reply to the Letter to the Editor of Zehao Jing et al. concerning “Scoliosis convexity and organ anatomy are related” by T.P.C. Schlösser et al. *European Spine Journal*, 2018;27(2):521. DOI: [10.1007/s00586-017-5251-z](https://doi.org/10.1007/s00586-017-5251-z)
- [36] Mangone M, Vanadia M. Answer to the second letter to the Editor of J. Padulo et al. concerning: “Vertebral rotation in adolescent idiopathic scoliosis calculated by radiograph and back surface analysis-based methods: correlation between the Raimondi method and rasterstereography” by Mangone M, Raimondi P, Paoloni M, Pellanera S, Di MA, Di RS, Vanadia M, Dimaggio M, Murgia M, Santilli V (2013) *Eur Spine J* 22:367–371. *European Spine Journal*. 2014;23:924–6. DOI: [10.1007/s00586-014-3183-4](https://doi.org/10.1007/s00586-014-3183-4)
- [37] Chen Y, Yuan X. Letter to the editor concerning “Epidemiological trends and predictive factors of adolescent scoliosis in qingdao: Insights from a large-scale screening program (2022-2024)” by du X, et al. *European Spine Journal*, 2025;34(12):5843–4. DOI: [10.1007/s00586-025-09426-3](https://doi.org/10.1007/s00586-025-09426-3)
- [38] Qi X, Peng C, Fu P, Zhu A, Jiao W. Correlation between physical activity and adolescent idiopathic scoliosis: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24:978. DOI: [10.1186/s12891-023-07114-1](https://doi.org/10.1186/s12891-023-07114-1)
- [39] Hannink E, Toye F, Newman M, Barker KL. The experience of living with adolescent idiopathic scoliosis: A qualitative evidence synthesis using meta-ethnography. *BMC Pediatr*. 2023;23:373. DOI: [10.1186/s12887-023-04183-y](https://doi.org/10.1186/s12887-023-04183-y)
- [40] Miao J, Niu S, Wang J. Letter to the editor concerning “Presence of compensatory curve predicts postoperative curve progression in congenital scoliosis after thoracolumbar hemivertebra resection and short fusion” by Xu Y, et al. *European Spine Journal*, 2024;33:4024. DOI: [10.1007/s00586-024-08466-5](https://doi.org/10.1007/s00586-024-08466-5)

Anastasiia Horobets

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-7610-9278>

Nataliia Horobets

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0001-7674-3140>

Tetyana Pochynok

Doctor of Medical Sciences, Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-0802-2071>

Nataliia Horobets

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-8296-879X>

Lyudmyla Levadna

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-0768-2652>

Routine scoliosis screening in children in the primary chain and its significance in the prevention and timely diagnosis of complications

Abstract

Relevance. Scoliosis in children is a common orthopaedic condition that may be accompanied by progressive spinal deformity, impaired organ function, and reduced quality of life. Early detection of postural abnormalities at the primary care level is crucial for timely treatment and prevention of complications.

Aim: To analyse current approaches for the early detection of scoliosis in children and to assess the significance of routine screening at the primary care level based on a clinical case.

Materials and methods. A review of contemporary scientific literature was conducted alongside a clinical analysis of a case of idiopathic scoliosis in an adolescent child. The evaluation included medical history, clinical manifestations, results of laboratory and instrumental investigations, disease progression, and the effectiveness of therapeutic and rehabilitation interventions.

Results. The presented clinical case demonstrated progression of spinal deformity in a child despite systematic conservative treatment, necessitating surgical correction. It was established that scoliosis in children may present with multisystem manifestations, highlighting the need for a multidisciplinary approach involving a paediatrician, orthopaedic surgeon, neurologist, cardiologist, and other specialists to ensure comprehensive diagnosis, treatment, and rehabilitation. The critical importance of early detection of clinical signs of scoliosis at the primary care level was emphasised, as this allows prevention of further deformity and development of complications.

Practical significance. The findings of this study are recommended for implementation in the routine practice of primary care providers – paediatricians and family doctors – to facilitate early detection of scoliosis and timely referral of children for specialised assessment.

Keywords: postural disorders; spinal deformity; orthopaedic pathology; adolescents; rehabilitation; multidisciplinary approach.

**Vyacheslav Zaika***

Postgraduate Student, Psychiatrist

M. Yarmachenko Institute of Special Education and Psychology of the National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine

04060, 9 Maksym Berlynskyi Str., Kyiv, Ukraine

<https://orcid.org/0009-0000-4908-8769>**Yan Tytarenko**

Student

Bogomolets National Medical University

01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine

<https://orcid.org/0009-0001-5900-0860>**A review of the therapeutic
and neuroprotective properties of ketamine****Abstract**

Relevance. Depression is one of the leading causes of disability worldwide, and a significant proportion of patients suffer from treatment-resistant forms of the disorder. An innovative approach involves the use of ketamine and esketamine, which are capable of inducing a “window of neuroplasticity” – a period of enhanced synaptogenesis and the formation of new neural connections. Theoretically, this increased neuroplasticity may contribute to the improvement of not only mental but also motor and sensorimotor functions, which is critically important for neurological rehabilitation following brain injuries, strokes, and other CNS lesions.

Aim. To conduct a systematic review of the available scientific literature on the effects of ketamine and esketamine on neuroplasticity and neurological functions, with a particular focus on assessing their potential for use in neurological rehabilitation following various CNS injuries.

Materials and methods. A systematic search of the scientific literature was conducted in leading databases (PubMed, Cochrane Library, NICE, APA PsycInfo, CANMAT, UpToDate), focusing on studies from the past 20 years. The review included clinical trials, experimental animal studies (modelling acute CNS injuries), as well as systematic reviews and meta-analyses. The collected data were synthesised using a descriptive method.

Results. The systematic review did not identify any clinical studies that directly evaluated the use of ketamine or esketamine to enhance the effectiveness of human neurological rehabilitation programmes specifically due to their neuroplastic effects. On the other hand, preclinical data in animal models (traumatic brain injury and ischemic stroke) convincingly demonstrate that these drugs reduce neuroinflammation, excitotoxicity, and oxidative stress. Furthermore, they support structural neuroplasticity and positively correlate with improvements in sensorimotor and behavioural outcomes.

Conclusions. Ketamine and esketamine are promising candidates for use as adjunctive agents in neurological rehabilitation programmes. However, there is currently insufficient clinical evidence to formulate official recommendations. Well-designed randomised controlled trials with long-term follow-up and standardised assessment of functional outcomes are needed to confirm their efficacy and safety.

Keywords: neurorehabilitation; depression; neuroinflammation; neuroprotection; ketamine-assisted therapy.

INTRODUCTION

According to the most comprehensive study to date, the Global Burden of Disease (GBD) 2021, there were approximately 332 million cases of depressive disorders

worldwide in 2021 [1]. Childhood depression is also a problem: between August 2021 and August 2023, the prevalence of depression among adolescents and

Приклад цитування:

Zaika V, Tytarenko Ya. A review of the therapeutic and neuroprotective properties of ketamine. Med Sci Ukr. 2026;22(2):170–177. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.18>

*Автор-кореспондент (libaurum@gmail.com)



adults (aged 12 and older) was 13.1%. A clear correlation has been observed: the prevalence is higher among adolescents (ages 12-19) and individuals with lower household incomes [2]. An estimated 4% of the population experience depression, including 5.7% of adults (4.6% among men and 6.9% among women), and 5.9% of adults aged 70 years and older. Depression is about 1.5 times more common among women than among men. Worldwide, more than 10% of pregnant women and women who have just given birth experience depression. In 2021, an estimated 727 000 people lost their lives to suicide. Suicide is the third leading cause of death in 15-29-year-olds [3]. Despite the availability of a wide range of antidepressants, a significant proportion of patients have treatment-resistant depressive disorders, creating a need to search for new, more effective therapeutic strategies. One such innovative approach is the use of ketamine. Esketamine (the S-enantiomer of ketamine), known under the brand name Spravato, was officially approved by the FDA in March 2019 for the treatment of treatment-resistant depression as an adjunct to antidepressants [4], and subsequently as monotherapy [5]. At the same time, racemic ketamine is actively used off-label by specialised clinics as part of ketamine-assisted therapy (KAT) for the treatment of treatment-resistant depression, post-traumatic stress disorder (PTSD), anxiety, and other mental disorders. A number of studies have demonstrated the rapid antidepressant effect of ketamine, particularly in patients with suicidal thoughts, making it an important tool in modern psychopharmacotherapy [6-7].

A key neurophysiological effect of ketamine, considered one of the possible mechanisms of its antidepressant action, is the induction of the so-called "window of neuroplasticity" – a temporary period following drug administration, during which there is an enhancement of gene expression, neurotrophin, synaptogenesis, and the formation of new neural connections [8-10]. In a psychotherapeutic context, this "window" is viewed as an opportunity to enhance the effectiveness of psychotherapeutic treatment and foster deeper and more lasting changes. At the same time, increased neuroplasticity is theoretically a prerequisite for improving not only mental but also motor and sensorimotor functions, which is critically important for neurological rehabilitation processes following traumatic brain injuries, strokes, concussions, brain contusions, and other lesions of the central nervous system (CNS). Theoretically, it can be assumed that the ketamine-induced "window of neuroplasticity" can be used not only to improve the quality of psychotherapy but also to enhance the effectiveness of physical and cognitive rehabilitation by intensifying the neurophysiological component of recovery processes. However, the degree of empirical support for this hypothesis remains unclear. The aim of this study was to conduct a systematic narrative review of the available scientific literature on the effects of ketamine and

esketamine on neuroplasticity and neurological functions, summarising current preclinical and clinical data on their neuroprotective and neuroplastic effects.

MATERIALS AND METHODS

To achieve the aim of the study, a systematic narrative review of the scientific literature was conducted to identify studies evaluating the effects of ketamine and esketamine on neuroplasticity, neuroprotection, and the restoration of neurological functions. The search was conducted in leading medical and scientific databases: PubMed, Cochrane Library, NICE, APA PsycInfo, CANMAT, UpToDate, as well as in open catalogues of clinical guidelines and clinical trial registries (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register). There was no time limit, but the focus was on studies published in the last 20 years, given the active development of ketamine research in psychiatry and neurology. The search utilised combinations of the following keywords and their synonyms in English: "ketamine", "esketamine", "NMDA antagonist", "neuroplasticity", "synaptogenesis", "BDNF", "mTOR", "AMPA", "neuroprotection", "traumatic brain injury", "TBI", "stroke", "ischemic stroke", "spinal cord injury", "neurorehabilitation", "motor recovery", "cognitive recovery".

The review included:

- original clinical studies (randomised controlled trials, open-label, and pilot studies) that evaluated: the effect of ketamine/esketamine on neurological functions in humans (motor, cognitive, sensory) or changes in neuroplasticity biomarkers (BDNF, measures of synaptic function, neuroimaging markers of structural/functional plasticity);
- experimental studies in animal models (rats, mice, and others) in which: acute CNS injuries were modelled (traumatic brain injury, ischemic stroke, etc.); the effects of ketamine/esketamine on behavioural, neuro-morphological, and molecular indicators related to neuroplasticity and neuroprotection were studied;
- systematic reviews and meta-analyses that synthesised data on the neuroplastic and neuroprotective effects of ketamine.

The following were excluded from the review:

- narrative reviews without a clearly described methodology;
- case reports and case series without an objective assessment of neurological or neuroplastic outcomes;
- studies focusing exclusively on psychiatric symptoms (depression, anxiety, PTSD) without analysis of neurological or neuroplastic indicators;
- publications in which ketamine was used exclusively as an anesthetic without assessment of long-term neurofunctional outcomes.

The data obtained were synthesised descriptively, with a focus on identifying common trends, mechanisms, and gaps in current knowledge. Detailed a search strategy based on PRISMA 2020 protocol is shown in Figure 1.

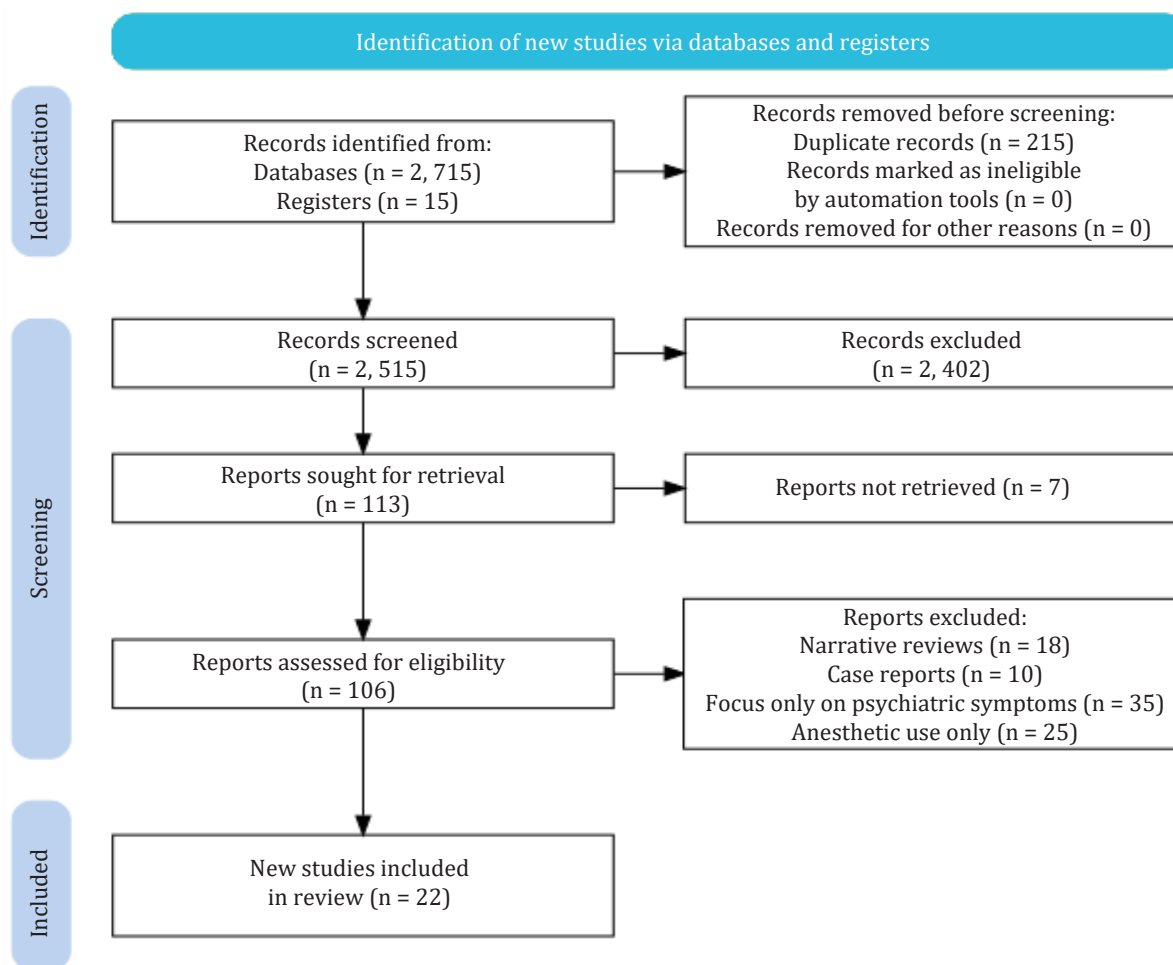


Figure 1. Detailed search strategy and workflow by PRISMA 2020 protocol

Source: compiled by the authors based on [11]

RESULTS

A systematic review did not identify any clinical studies whose primary objective was to evaluate the effect of ketamine on the restoration of human neurological functions specifically through its neuroplastic effects in the context of rehabilitation following CNS injuries. Instead, a large number of studies on depression and PTSD were found, which describe in detail the effects of ketamine on neuroplasticity, synaptic function, and related clinical changes. These studies demonstrate that ketamine, through activation of the BDNF-mTOR pathway, enhancement of AMPA receptor transmission, and stimulation of synaptogenesis, is capable of remodelling pathological neural networks and improving patients' functional status [12-14]. In contrast to the clinical setting, several experimental studies in animal models have been identified that directly demonstrate the positive effect of ketamine on neurological processes associated with functional recovery. In a mouse model of traumatic brain injury (TBI), repeated administration of sub-anaesthetic doses of ketamine (10 mg/kg for 7 days) led to a reduction in neuroinflammation, preservation of dendritic branches and

synaptic spines, as well as improvements in memory and behavioural performance [15]. This indicates a neuroprotective effect associated with ketamine-induced neuroplasticity.

For esketamine, in a mouse model of TBI, a reduction in brain edema, neuronal death, and oxidative stress was demonstrated via activation of the AMPK/mTOR-TFEB pathway, accompanied by improvements in neurological parameters [16]. In a model of mild closed-head TBI in rats, intravenous ketamine increased synaptic density in the medial prefrontal cortex, although it did not restore synaptic loss in the hippocampal CA1; the functional (behavioural) consequences of these changes were not yet analysed in detail in this study [17]. This example indicates the regional specificity of ketamine's neuroplastic effects. Similarly, in a model of ischemic stroke (middle cerebral artery occlusion in rats), ketamine promoted improved sensorimotor function, reduced infarct volume, and increased BDNF levels and AMPA/GRIA1 expression, alongside enhanced dendritic branching [18].

Thus, available preclinical data convincingly demonstrate that ketamine and esketamine:

- reduce neuroinflammation, excitotoxicity, and oxidative stress;
- support structural neuroplasticity (dendrites, synaptic spines, synaptic density);
- modulate key molecular pathways (BDNF-mTOR, AMPAR, AMPK/mTOR-TFEB) associated with the restoration of neural networks (shown schematically in Figure 2);
- correlate with improvements in behavioural and sensorimotor parameters in animal models of TBI and ischemic stroke.

Ketamine indirectly leads to the activation of AMPA receptors, which in turn triggers two cascades with downstream effects: the AMPA-BDNF cascade (left) and the AMPA-AMPK cascade (right). The AMPAR-BDNF cascade (left) ultimately activates the mTORC1 complex, which stimulates protein synthesis, thereby enhancing synaptogenesis and synaptic plasticity. The AMPAR-AMPK cascade (right) inhibits the mTORC1 complex, leading to increased autophagy and the degradation of damaged cellular components, which in turn reduces neuroinflammation and apoptosis.

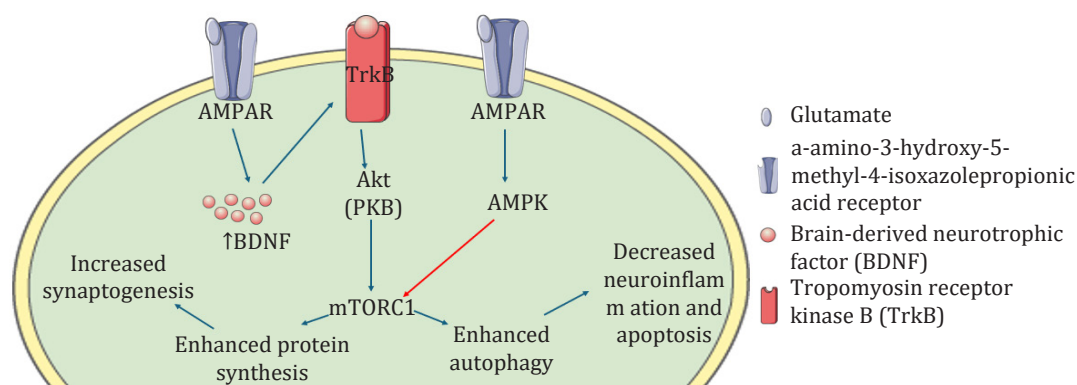


Figure 2. The main mechanisms of action of ketamine that underlie its neuroprotective and therapeutic effects

Source: compiled by the authors

The findings from psychiatric models are consistent with the theoretical concept regarding the central role of BDNF-AMPA-dependent pathways in the formation of the ketamine-induced “window of neuroplasticity”. A number of review articles have also described the anti-inflammatory and neuroprotective properties of ketamine: reduction of excitotoxicity, levels of pro-inflammatory cytokines, suppression of excessive microglial activation, and reduction of oxidative stress [19]. Theoretically, these mechanisms may contribute to better neurological outcomes in acute brain injuries.

Despite strong preclinical evidence, clinical data on the use of ketamine as a neuroprotective agent in trauma or stroke, concussion, or contusion-related brain injury remain limited and insufficient for definitive conclusions. In the clinical setting, there are

currently no well-designed studies that directly evaluate the use of ketamine to enhance the effectiveness of neurological rehabilitation in humans, particularly through the targeted integration of rehabilitation interventions during the “window of neuroplasticity”. This creates a significant research gap and highlights the need for further clinical trials aimed at testing ketamine’s potential as an adjunctive agent in recovery programmes following CNS injuries. However, it should be noted that some studies suggest the possibility of transient inhibition of neurogenesis or changes in the glial cell ratio in the hippocampus following TBI [20-21], which requires further analysis. Table 1 summarises the current state of the literature and outlines the discrepancy between preclinical successes and clinical research gaps.

Table 1. Summary of the literature on ketamine effects on neuroprotection and neurorehabilitation

Research focus	Key findings and implications	Mechanisms and characteristics	Sources
Clinical studies (neurological rehabilitation)	A systematic review did not identify any clinical studies that directly evaluated the use of ketamine/esketamine to enhance neurological rehabilitation specifically through their neuroplastic effects. Clinical data on the use of ketamine as a neuroprotective agent in cases of trauma or stroke remain limited.	Currently, there are no well-designed studies on the targeted integration of rehabilitation interventions during the “window of neuroplasticity”, creating a significant gap in the research.	–

Table 1. Continued

Research focus	Key findings and implications	Mechanisms and characteristics	Sources
Clinical studies (psychiatry)	Studies on depression and PTSD demonstrate that ketamine is capable of remodelling pathological neural networks and improving patients' functional status.	These effects involve BDNF-mTOR activation, enhanced AMPA signalling, and synaptogenesis, along with reduced excitotoxicity, pro-inflammatory cytokines, and oxidative stress.	[12-14, 22-23]
Preclinical studies (traumatic brain injury models)	Reduced neuroinflammation, preserved dendrites and synaptic spines, and improved memory and behaviour in mice. Esketamine also reduced brain edema, neuronal death, and oxidative stress.	The action of esketamine is mediated by activation of the AMPK/mTOR-TFEB pathway. Regional specificity was observed: in rats, ketamine increased synaptic density in the prefrontal cortex but did not restore synaptic loss in the hippocampus.	[15-17, 19]
Preclinical studies (ischemic stroke)	Improvement in sensorimotor functions and reduction in infarct volume in rats.	These effects correlated with increased BDNF levels, AMPA/GRIA1 expression, and enhanced dendritic branching.	[18]
Potential risks (preclinical data)	Some studies suggest the possibility of transient suppression of neurogenesis following traumatic brain injury.	Possible changes in the glial cell ratio in the hippocampus were noted, which requires further analysis.	[20-21]

Source: compiled by the authors

As analysed in Table 1, while studies in psychiatry and preclinical models of TBI and stroke provide robust evidence of neuroplastic and neuroprotective mechanisms (such as BDNF-mTOR activation and reduced neuroinflammation), there is a complete absence of clinical trials evaluating these effects for neurological rehabilitation. This highlights the most critical promising direction for future research: bridging the gap between established preclinical models and human clinical applications.

DISCUSSION

A review of the current scientific literature reveals significant interest in the neuroprotective and neuroplastic properties of ketamine. Studies in animal models by L.R. Aleksandrova & A.G. Phillips [22], Y. Gao *et al.* [24] and Y. Liu *et al.* [25], convincingly show that both racemic ketamine and its S-enantiomer (esketamine) are capable of reducing the extent of brain damage, improving sensorimotor functions, reducing inflammation and oxidative stress, and stimulate synaptogenesis and neuronal network remodelling. Furthermore, Y. Gao *et al.* [24] and Y. Liu *et al.* [25] demonstrated that the mechanisms of action include activation of BDNF/TrkB-, AMPAR-, mTOR-, and Nrf2-dependent pathways, as well as modulation of the immune response through polarisation of microglia into the M2 phenotype.

Clinical studies on the use of ketamine in TBI, ischemic stroke, or other acute and chronic neurological conditions remain extremely limited. Some studies, such as those by A.P. Carlson *et al.* [26], M.C.T. Gregers *et al.* [27], and M. Sameer & D.A. Abbas [28], demonstrate a positive effect on reducing the frequency of cortical depolarisations (SD), stabilising intracranial pressure, and improving cerebral perfusion. However, systematic reviews by M.C.T. Gregers *et al.* [27], M. Sameer & D.A. Abbas [28], and T.H. Andreasen *et al.* [29] highlight the low level of evidence for clinical effects: results

regarding functional recovery are inconsistent, and the risk of bias remains high. At the same time, M.C.T. Gregers *et al.* [27], S. Himmelseher & M. Durieux [30], and C. Zanza *et al.* [31] note that no significant adverse effects of ketamine on the course of acute TBI or stroke have been identified under controlled ventilation and appropriate monitoring.

In experimental animal models of cerebral ischemia and TBI, ketamine promotes neuronal survival, reduces apoptosis, and supports plasticity through its effects on antioxidant systems (Nrf2), autophagy (AMPK/mTOR/TFEB), and regulation of the cytokine profile, as supported by N.I. Martínez-Torres *et al.* [18], G.N. Silva *et al.* [19], and Y. Liu *et al.* [25]. Esketamine additionally demonstrates the ability to modulate glial responses and metabolism via STAT3- and AKT-dependent pathways [24-25]. However, it is crucial to consider potential risks. M. Bose *et al.* [20], A. Peters *et al.* [21] and J. Liang *et al.* [32] suggest the possibility of transient inhibition of neurogenesis or changes in the glial cell ratio in the hippocampus following TBI, which requires further analysis. Overall, preclinical data support ketamine's potential as an agent for stimulating neuroplasticity and recovery from neurological injuries. However, clinical efficacy remains insufficiently proven due to the limited number of high-quality randomised trials with long-term follow-up and standardised endpoints, a limitation repeatedly emphasised by M.C.T. Gregers *et al.* [27], M. Sameer & D.A. Abbas [28] and T.H. Andreasen *et al.* [29]. It is necessary to consider the dose-dependence of effects, the difference between ketamine enantiomers, and the possible influence of concomitant therapy.

CONCLUSIONS

1. A systematic review of the existing literature has shown that, to date, there are no clinical studies that directly evaluate the use of ketamine or esketamine to enhance the effectiveness of human neurological rehabilitation

through their neuroplastic effects. Instead, there is a compelling body of data from psychiatry demonstrating ketamine's ability to induce a "window of neuroplasticity" through the activation of BDNF-mTOR and AMPAR-dependent pathways, stimulation of synaptogenesis, remodelling of neural networks, and anti-inflammatory effects.

2. Experimental animal models of traumatic brain injury and ischemic stroke indicate that ketamine and esketamine can reduce neuroinflammation, excitotoxicity, and oxidative stress, preserve dendritic architecture and synaptic density, modulate autophagy and glial responses, accompanied by improvements in sensorimotor and cognitive parameters. These data are consistent with the concept of a ketamine-induced "window of neuroplasticity" and suggest the potential for its use in supporting recovery processes following CNS injuries.

3. At the same time, existing clinical studies of ketamine in acute neurological conditions (traumatic brain injury, stroke) are largely focused on safety parameters, control of intracranial pressure, and cortical depolarisations, rather than on the targeted integration of rehabilitation interventions during the period of heightened neuroplasticity. The level of evidence for clinical effects regarding long-term functional recovery remains low, and the results are heterogeneous. Furthermore, some experimental data point to potential risks associated with dosage, administration regimen, and effects on neurogenesis and glial ratios, which requires cautious interpretation.

4. Thus, ketamine and esketamine may be considered promising candidates for use as adjunctive agents in neurological rehabilitation programmes; however, the available evidence is insufficient to formulate clinical recommendations.

5. To translate the concept of the ketamine-induced "window of neuroplasticity" from the theoretical level and preclinical models into the practical realm of evidence-based neurological rehabilitation, future research must focus on: well-designed randomised controlled trials with long-term follow-up;

standardised assessment of motor, cognitive, and functional endpoints; investigating optimal doses, administration regimens, and time windows for combination with physical and cognitive rehabilitation; analysing differences between racemic ketamine and esketamine, as well as the impact of concomitant pharmacological and rehabilitation therapy.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

FUNDING

The research presented in this article was funded by AmA Holding. The sponsor had no role in study design, literature selection, data interpretation, manuscript preparation or decision to publish.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

- [1] Rong J, Wang X, Cheng P, Li D, Zhao D. Global, regional and national burden of depressive disorders and attributable risk factors, from 1990 to 2021: Results from the 2021 Global Burden of Disease study. *Br J Psychiatry*. 2025 Oct;227(4):688–97. DOI: [10.1192/bjp.2024.266](https://doi.org/10.1192/bjp.2024.266)
- [2] Brody DJ, Hughes JP. Depression prevalence in adolescents and adults: United States, August 2021–August 2023. *NCHS Data Brief*. 2025;527:1. DOI: [10.15620/cdc/174579](https://doi.org/10.15620/cdc/174579)
- [3] World Health Organization. Depressive disorder (depression) [Internet]. [cited 2026 January 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [4] Vekhova KA, Namiot ED, Jonsson J, Schiöth HB. Ketamine and esketamine in clinical trials: FDA-approved and emerging indications, trial trends with putative mechanistic explanations. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;117(2):374–86. DOI: [10.1002/cpt.3478](https://doi.org/10.1002/cpt.3478)
- [5] Rahrig R, Kosikowski K, Whyde H, Devoll K, Honigford A, Davis M, et al. [Spravato® FDA-approved as monotherapy for adults with treatment-resistant depression](https://doi.org/10.1002/phar.2025.1544795). *Pharm Wellness Rev*. 2025;16(2).
- [6] Krystal JH, Abdallah CG, Sanacora G, Charney DS, Duman RS. Ketamine: A paradigm shift for depression research and treatment. *Neuron*. 2019;101(5):774–8. DOI: [10.1016/j.neuron.2019.02.005](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.02.005)
- [7] Zelek-Molik A, Litwa E. Trends in research on novel antidepressant treatments. *Front Pharmacol*. 2025;16:1544795. DOI: [10.3389/fphar.2025.1544795](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1544795)
- [8] Drozd SJ, Goel A, McGarr MW, Katz J, Ritvo P, Mattina GF, et al. Ketamine assisted psychotherapy: A systematic narrative review of the literature. *J Pain Res*. 2022;15:1691–706. DOI: [10.2147/jpr.s360733](https://doi.org/10.2147/jpr.s360733)
- [9] Lullau APM, Haga EMW, Ronold EH, Dwyer GE. Antidepressant mechanisms of ketamine: A review of actions with relevance to treatment-resistance and neuroprogression. *Front Neurosci*. 2023;17:1223145. DOI: [10.3389/fnins.2023.1223145](https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1223145)
- [10] Price RB, Spotts C, Panny B, Griffo A, Degutis M, Cruz N, et al. A novel, brief, fully automated intervention to extend the antidepressant effect of a single ketamine infusion: A randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2022;179(12):959–68. DOI: [10.1176/appi.ajp.20220216](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20220216)
- [11] Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev*. 2022;18(2):e1230. DOI: [10.1002/cl2.1230](https://doi.org/10.1002/cl2.1230)

- [12] Brown KA, Gould TD. Disassociating drug active ingredients from inactive: Ketamine-like synaptic effects of a ketamine excipient. *Neuropsychopharmacology*. 2024;49(1):301–2. DOI: [10.1038/s41386-023-01675-4](https://doi.org/10.1038/s41386-023-01675-4)
- [13] Piazza GG, Allegrini AG, Eley TC, Epskamp S, Fried E, Isvoranu AM, et al. Polygenic scores and networks of psychopathology symptoms. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(9):902–10. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2024.1403](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.1403)
- [14] Wellington N, Bouças A, Lagopoulos J, Quigley B, Kuballa A. Molecular pathways of ketamine: A systematic review of immediate and sustained effects on PTSD. *Psychopharmacology*. 2025;242:1197–243. DOI: [10.1007/s00213-025-06756-4](https://doi.org/10.1007/s00213-025-06756-4)
- [15] Wang C, Ye Y, Chen F, Han W, Sun J, Lu X, et al. Posttraumatic administration of a sub-anesthetic dose of ketamine exerts neuroprotection via attenuating inflammation and autophagy. *Neuroscience*. 2017;343:30–8. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2016.11.029](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.11.029)
- [16] Tang Y, Liu Y, Zhou H, Lu H, Zhang Y, Hua J, et al. Esketamine is neuroprotective against traumatic brain injury through its modulation of autophagy and oxidative stress via AMPK/mTOR-dependent TFEB nuclear translocation. *Exp Neurol*. 2023;366:114436. DOI: [10.1016/j.expneurol.2023.114436](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2023.114436)
- [17] Boese M, Berman R, Spencer H, Rujan O, Metz E, Radford K, et al. Effects of subanesthetic intravenous ketamine infusion on stress hormones and synaptic density in rats with mild closed-head injury. *Biomedicines*. 2025;13(4):787. DOI: [10.3390/biomedicines13040787](https://doi.org/10.3390/biomedicines13040787)
- [18] Martínez-Torres NI, Cárdenas-Bedoya J, Torres-Mendoza BM. Ketamine enhances neurological function through neuronal and plasticity-related protein changes in rats with permanent middle cerebral artery occlusion. *Metab Brain Dis*. 2025;40(8):297. DOI: [10.1007/s11011-025-01725-4](https://doi.org/10.1007/s11011-025-01725-4)
- [19] Silva GN, Brandão VGA, Blum K, Lewandrowski KU, Fiorelli RKA. Ketamine's role in neuroinflammation and neuroprotection across neurological and psychiatric disorders: A narrative review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(9):1298. DOI: [10.3390/ph18091298](https://doi.org/10.3390/ph18091298)
- [20] Boese M, Berman R, Qiu J, Spencer H, Radford K, Choi K. Effects of mild closed-head injury and subanesthetic ketamine infusion on microglia, axonal injury, and synaptic density in Sprague-Dawley rats. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4287. DOI: [10.3390/ijms25084287](https://doi.org/10.3390/ijms25084287)
- [21] Peters A, Villasana L, Schnell E. Ketamine alters hippocampal cell proliferation and improves learning in mice after traumatic brain injury. *Anesthesiology*. 2018;129:278–95. DOI: [10.1097/aln.0000000000002197](https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002197)
- [22] Aleksandrova LR, Phillips AG. Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(11):929–42. DOI: [10.1016/j.tips.2021.08.003](https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.08.003)
- [23] Zanos P, Gould T. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2018;23(4):801–11. DOI: [10.1038/mp.2017.255](https://doi.org/10.1038/mp.2017.255)
- [24] Gao Y, Li L, Zhao F, Cheng Y, Jin M, Xue F. Esketamine at a clinical dose attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting AKT signaling pathway to facilitate microglia M2 polarization and autophagy. *Drug Des Devel Ther*. 2025;19:369–87. DOI: [10.2147/dddt.s504179](https://doi.org/10.2147/dddt.s504179)
- [25] Liu Y, Gong Z, Zhang L, Yang X, Zhu J, Zhou X, et al. Esketamine attenuates traumatic brain injury by modulating STAT3-mediated Glycolysis and immune responses. *BMC Neurosci*. 2025;26(1):21. DOI: [10.1186/s12868-025-00941-z](https://doi.org/10.1186/s12868-025-00941-z)
- [26] Carlson AP, Abbas M, Alunday RL, Qeadan F, Shuttleworth CW. Spreading depolarization in acute brain injury inhibited by ketamine: A prospective, randomized, multiple crossover trial. *J Neurosurg*. 2018;130(5):1513–9. DOI: [10.3171/2017.12.jns171665](https://doi.org/10.3171/2017.12.jns171665)
- [27] Gregers MCT, Mikkelsen S, Lindvig KP, Brøchner AC. Ketamine as an anesthetic for patients with acute brain injury: A systematic review. *Neurocrit Care*. 2020;33(1):273–82. DOI: [10.1007/s12028-020-00975-7](https://doi.org/10.1007/s12028-020-00975-7)
- [28] Sameer M, Abbas DA. Clinical outcomes of ketamine in patients with traumatic brain injury: A systematic review. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2024;14(3):160–75. DOI: [10.4103/ijciis.ijciis_36_24](https://doi.org/10.4103/ijciis.ijciis_36_24)
- [29] Andreassen TH, Madsen FA, Barbateskovic M, Lindschou J, Gluud C, Møller K. Ketamine for critically ill patients with severe acute brain injury: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Neurocrit Care*. 2025;42(2):610–21. DOI: [10.1007/s12028-024-02075-2](https://doi.org/10.1007/s12028-024-02075-2)
- [30] Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: Ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg*. 2005;101(2):524–34. DOI: [10.1213/01.ane.0000160585.43587.5b](https://doi.org/10.1213/01.ane.0000160585.43587.5b)
- [31] Zanza C, Piccolella F, Racca F, Romenskaya T, Longhitano Y, Franceschi F, et al. Ketamine in acute brain injury: Current opinion following cerebral circulation and electrical activity. *Healthcare*. 2022;10(3):566. DOI: [10.3390/healthcare10030566](https://doi.org/10.3390/healthcare10030566)
- [32] Liang J, Wu S, Xie W, He H. Ketamine ameliorates oxidative stress-induced apoptosis in experimental traumatic brain injury via the Nrf2 pathway. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:845–53. DOI: [10.2147/dddt.s160046](https://doi.org/10.2147/dddt.s160046)

Вячеслав Заїка

Аспірант, лікар-психіатр

Інститут спеціальної педагогіки і психології імені Миколи Ярмаченка НАПН України

04060, вул. Максима Берлінського, 9, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0009-0000-4908-8769>**Ян Титаренко**

Студент

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0009-0001-5900-0860>**Огляд терапевтичних
та нейропротективних властивостей кетаміну****Анотація**

Актуальність. Депресія є однією з головних причин інвалідності у світі, і значна частина пацієнтів страждає на резистентні до лікування форми розладу. Інноваційним підходом є використання кетаміну та ескетаміну, здатних індукувати «вікно нейропластичності» – період посиленого синаптогенезу та формування нових нейронних зв'язків. Теоретично, ця підвищена нейропластичність може сприяти покращенню не лише психічних, але й моторних та сенсомоторних функцій, що є критично важливим для неврологічної реабілітації після травм головного мозку, інсультів та інших уражень ЦНС.

Матеріали. Провести систематичний огляд доступної наукової літератури щодо впливу кетаміну та ескетаміну на нейропластичність і неврологічні функції, зосередивши особливу увагу на оцінці їх потенціалу для використання в неврологічній реабілітації після різних уражень ЦНС.

Матеріали та методи. Було проведено систематичний пошук наукової літератури у провідних базах даних (PubMed, Cochrane Library, NICE, APA PsycInfo, CANMAT, UpToDate) з фокусом на дослідження за останні 20 років. До огляду включалися клінічні дослідження, експериментальні дослідження на тваринах (з моделюванням гострих травм ЦНС), а також систематичні огляди та мета-аналізи. Зібрані дані синтезувалися описовим методом.

Результати. Систематичний огляд не виявив клінічних досліджень, які б безпосередньо оцінювали використання кетаміну або ескетаміну для підвищення ефективності програм неврологічної реабілітації людини саме завдяки їх нейропластичним ефектам. З іншого боку, доклінічні дані на тваринних моделях (черепно-мозкові травми та ішемічний інсульт) переконливо демонструють, що ці препарати зменшують нейрозапалення, екситотоксичність та окислювальний стрес. Крім того, вони підтримують структурну нейропластичність та позитивно корелюють із покращенням сенсомоторних і поведінкових показників.

Висновки. Кетамін та ескетамін є перспективними кандидатами на роль допоміжних засобів у програмах неврологічної реабілітації. Проте наразі клінічних доказів недостатньо для формування офіційних рекомендацій. Для підтвердження їх ефективності та безпеки необхідні добре сплановані рандомізовані контрольовані дослідження з тривалим періодом спостереження та стандартизованою оцінкою функціональних результатів.

Ключові слова: нейрореабілітація; депресія; нейрозапалення; нейропротекція; кетамін-асистована терапія.

**Сергій Земсков***

Доктор філософії, доктор медичних наук, професор
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-5039-1324>

Лариса Натрус

Доктор філософії, доктор медичних наук, професор
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-1763-0618>

Михайло Ткаченко

Доктор філософії, доктор медичних наук, професор
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-4210-1566>

Ірина Красюк

Кандидат медичних наук, доцент
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-3483-5247>

Динамічна реносцинтиграфія з ^{99m}Tc -DTPA у диференційній діагностиці гострого тубулярного некрозу та гострого відторгнення ниркового трансплантата в ранньому посттрансплантаційному періоді

Анотація

Актуальність. Трансплантація нирки є визнаним у світі стандартом лікування термінальної стадії ниркової недостатності, проте ранній післяопераційний період часто ускладнюється порушенням функції трансплантата. Найпоширенішими причинами ранньої дисфункції є гострий тубулярний некроз та гостре відторгнення, диференційна діагностика яких залишається складною через схожість клінічної симптоматики та обмеження рутинних методів моніторингу.

Мета. Описовий огляд даних щодо діагностичної точності та можливостей динамічної реносцинтиграфії з ^{99m}Tc -DTPA у розрізненні гострого тубулярного некрозу та відторгнення трансплантата.

Матеріали та методи. Пошук релевантних публікацій проводився у міжнародних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar, охоплюючи період переважно з січня 2020 року по січень 2026 року. До аналізу було включено дослідження, що розглядали застосування скintiграфії з ^{99m}Tc -DTPA у дорослих після алотрансплантації нирки з верифікацією діагнозу шляхом біопсії або клінічного спостереження. Оцінка ризику систематичних похибок формально не проводилась, що розглядається як обмеження даного огляду. У фінальний аналіз було включено 22 джерела. Слід враховувати, що даний огляд обмежувався аналізом англо- та україномовних публікацій, що могло вплинути на повноту охоплення світових даних.

Результати. Аналіз джерел свідчить, що ключовим критерієм скintiграфічної диференціації є оцінка співвідношення перфузії та функції трансплантата. Гострий тубулярний некроз характеризується феноменом дисоціації (збережена перфузія на тлі зниженої екскреторної функції), тоді як гостре

Приклад цитування:

Zemskov S, Natrusk L, Tkachenko M, Krasnyuk I. Dynamic renal scintigraphy with ^{99m}Tc -DTPA in the differential diagnosis of acute tubular necrosis and acute renal allograft rejection in the early post-transplant period. Med Sci Ukr. 2026;22(2):178–185. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.19>

*Автор-кореспондент (szemskov@yahoo.com)



відторгнення супроводжується симетричним погіршенням гемодинаміки та функції внаслідок підвищення судинного опору. Встановлено, що використання напівавтоматичних кількісних параметрів, зокрема індексів Хілсона та Кіршнера, забезпечує високу кореляцію з результатами біопсії. Згідно з даними літератури, чутливість методики сягає 98 % для діагностики гострого тубулярного некрозу та 87 % для виявлення гострого відторгнення. Економічно доступний ^{99m}Tc -DTPA залишається оптимальним агентом для рутинної оцінки перфузійних індексів навіть при зниженій функції трансплантата.

Висновки. Динамічна реносцинтиграфія з ^{99m}Tc -DTPA є ефективним неінвазивним методом діагностики, що дозволяє виявляти порушення гемодинаміки алотрансплантата на доклінічному етапі. Використання кількісних індексів перфузії дозволяє об'єктивізувати діагностичний процес, надійно розрізняти ішемічні та імунологічні ускладнення та мінімізувати необхідність проведення інвазивних втручань, сприяючи своєчасному вибору адекватної тактики лікування.

Ключові слова: швидкість клубочкової фільтрації; трансплантація нирки; функціональна візуалізація; посттрансплантаційні ускладнення; дисфункція трансплантата; відторгнення трансплантата; сцинтиграфічний моніторинг.

ВСТУП

Трансплантація нирки є найефективнішим методом лікування пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, який забезпечує значне покращення якості та тривалості життя. Незважаючи на постійне вдосконалення хірургічних технік та імуносупресивної терапії, ранній післяопераційний період часто супроводжується високим ризиком розвитку дисфункції трансплантата. Найбільш поширеними причинами такого стану є гострий тубулярний некроз та гостре відторгнення, які мають майже ідентичну клінічну маніфестацію, але потребують кардинально різних терапевтичних підходів. З огляду на це, своєчасна та точна неінвазивна диференційна діагностика цих ускладнень є критично важливою для збереження життєздатності алотрансплантата та уникнення необґрунтованих інвазивних втручань, що зумовлює високу наукову та практичну актуальність дослідження інструментів функціональної візуалізації.

Проблема ранньої діагностики посттрансплантаційних ускладнень активно вивчається провідними науковцями протягом останніх років. Зокрема, дослідники M. Strader & S. Kant [1] у своєму огляді вказують, що традиційні біомаркери, такі як сироватковий креатинін, мають обмежену чутливість та є «пізніми» індикаторами відторгнення, що зумовлює гостру потребу у впровадженні більш чутливих візуалізаційних методик. Своєю чергою, M. Ostermann *et al.* [2] підкреслили, що гостре пошкодження нирок, включно з тубулярним некрозом, залишається ключовою причиною ранньої дисфункції графта, вимагаючи негайної клінічної диференціації від імунологічних криз. Аналізуючи інструментальні методи, I. Ahmad *et al.* [3] зазначили, що рутинна доплерографія не здатна достовірно диференціювати гострий тубулярний некроз від відторгнення у ранньому післяопераційному періоді, що підтверджує недостатню специфічність ультразвукових маркерів. Водночас H. Ale Ali & P. Scherer [4] дійшли висновку, що реносцинтиграфія є надійним інструментом

для розмежування цих станів, оскільки дозволяє візуалізувати феномен дисоціації (збережена перфузія при тубулярному некрозі) на протидію симетричному зниженню гемодинаміки при відторгненні. Досліджуючи ефективність радіофармпрепаратів, D. Theerakulpisut *et al.* [5] виявили, що ^{99m}Tc -DTPA та ^{99m}Tc -MAG3 мають однаково високу прогностичну цінність, проте саме DTPA є оптимальним агентом для точної оцінки клубочкової фільтрації. Оцінюючи альтернативні лабораторні маркери, M. Oellerich *et al.* [6] визначили, що хоча рідинна біопсія (аналіз донор-специфічної безклітинної ДНК) є специфічною для відторгнення, її впровадження часто обмежене високою вартістю та логістикою, що робить радіонуклідну діагностику більш доступним рутинним інструментом. Y. Song *et al.* [7] продемонстрували, що інноваційні неінвазивні підходи, до яких належить молекулярна візуалізація, значно перевершують стандартні клінічні алгоритми у точності виявлення відторгнення на доклінічному етапі. Нарешті, український дослідник M. Nechaiev [8] довів високу клінічну значущість реносцинтиграфії для своєчасного виявлення ускладнень ниркового алотрансплантата, наголошуючи на важливості інтеграції кількісних сцинтиграфічних параметрів у щоденну практику для мінімізації потреби у проведеної пункційної біопсії.

Метою цього дослідження була систематизація та узагальнення сучасних наукових даних щодо діагностичних можливостей динамічної реносцинтиграфії з ^{99m}Tc -DTPA як ефективного інструменту для проведення неінвазивної диференційної діагностики між ішемічними та імунологічними ураженнями ниркового алотрансплантата в ранньому післяопераційному періоді.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Пошук проводився у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar за ключовими словами: «kidney transplantation», «radionuclide

imaging», «graft rejection», «kidney tubular necrosis» та включав публікації переважно у проміжку з січня 2020 року по січень 2026 року. Критерії включення: дорослі після алотрансплантації нирки (по-смертна або родинна донація), ДРСГ з ^{99m}Tc -ДТПА з аналізом отриманих даних, гістологічна верифікація (біопсія), чутливість, специфічність, точність у виявленні відторгнення трансплантованої нирки та гострого тубулярного некрозу. Критерії виключення: описи поодиноких випадків, експериментальні дослідження на тваринах, статті без повного тексту, публікації не англійською/українською мовами. Дане дослідження було сплановане та проведене як описовий (нарративний) літературний огляд. З огляду на описовий дизайн, формальна оцінка ризику систематичних похибок (наприклад, за допомогою інструментів AMSTAR) не проводилася, що є визнаним обмеженням цієї роботи. Метою було не статистичне узагальнення, а концептуальний синтез наявних підходів до диференційної діагностики.

Первинний пошук у базах даних (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) дозволив ідентифікувати загалом 1452 публікації. Після видалення дублікатів ($n = 385$) для подальшого скринінгу заголовків та абстрактів залишилося 1067 статей. На цьому етапі було виключено 982 роботи (як такі, що не відповідали темі дослідження, стосувалися педіатричної практики, експериментів на тваринах, або не стосувалися застосування ^{99m}Tc -ДТПА). Повні тексти 85 публікацій були детально оцінені на відповідність критеріям включення. З них 54 статті було виключено (переважно через відсутність гістологічної верифікації результатів, використання виключно тубулотропних радіофармпрепаратів або через формат опису поодиноких клінічних випадків). У фінальний якісний аналіз було включено 22 джерела, які містили валідні дані щодо використання динамічної реносцинтиграфії (ДРСГ) для диференційної діагностики післяопераційних ускладнень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Трансплантація нирки проводиться у пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності з метою продовження та поліпшення якості життя, як за допомогою відкритої хірургії, так і лапароскопічної хірургії. Перша у світі успішна трансплантація нирки датована 1954 роком, коли її виконав доктор Джозеф Мюррей [9]. Відтоді минуло багато часу, значно покращилася методологія відбору реципієнтів та донорів, їхня підготовка, проведення оперативного втручання, післяопераційне ведення пацієнтів. Однак, трансплантація нирки досі має ряд післяопераційних ускладнень, що не завжди корелюють виключно з технікою хірургічного втручання. Посттрансплантаційний період умовно

поділяється на ранній (перші три місяці) та пізній, особливу настороженість викликають саме перші місяці після трансплантації, адже в цей час існує підвищений ризик ускладнень. Серед них кровотеча, тромбоз, інфекція, стеноз артерії, лімфоцеле, уринома, стеноз сечоводу, міхурово-сечовідний рефлюкс (МСР), відторгнення (гостре, хронічне та ін), гострий тубулярний некроз тощо [10- 12].

Гострий тубулярний некроз – мультифакторіальний синдром, найчастіше викликаний ішемічними або нефротоксичними ураженнями, в основі якого лежить пошкодження клітин ниркових каналців при збереженій прохідності великих судин та характеризується швидким зниженням ШКФ і, відповідно, призводить до накопичення продуктів обміну речовин в організмі та є найпоширенішою причиною відмови трансплантата у 50 % випадків після застосування циклоспорину, особливо в ранньому післятрансплантаційному періоді [2, 13]. Гостре відторгнення – імунологічна реакція, що зазвичай стається у проміжку між декількома днями та тижнями після трансплантації, і може бути пов'язане з появою циркулюючих донорспецифічних алоантител (супроводжується імунологічними ознаками антитілопосередкованого ураження нирок, такими як гломерулів або перитубулярний капілярит) або з Т-клітинною реакцією, що характеризується лімфоцитарною інфільтрацією каналців та інтерстицію, у рідкісних випадках й інтими артерій. Гостре відторгнення протягом першого року становить приблизно 7,9 %, частота цього ускладнення нижче при трансплантації від живого донора у порівнянні з трупною донацією, що може бути пов'язаним з меншим часом холодової ішемії та кращим підбором [11]. Обидва ускладнення можуть характеризуватися неспецифічними спільними симптомами, такими як: оліго-, анурією, периферичними набряками, підвищенням артеріального тиску, лабораторно – підвищенням рівня креатиніну тощо. Іноді при гострому відторгненні можуть спостерігатися: субфебрильна температура, біль у ділянці трансплантата, загальна слабкість та міалгія, що класично не зустрічається при гострому тубулярному некрозі. Варто відмітити, що оскільки всі симптоми є неспецифічними, вони також завжди потребують проведення диференційної діагностики з іншими патологічними станами, що іноді не пов'язані безпосередньо з фактом трансплантації нирки.

Динамічна реносцинтиграфія – метод ядерної медицини, що дозволяє кількісно та якісно оцінити функцію нирок шляхом введення спеціальних радіофармпрепаратів (РФП) та полягає в динамічному спостереженні за їх розподілом від моменту внутрішньовенного введення до закінчення сканування (Рис. 1).

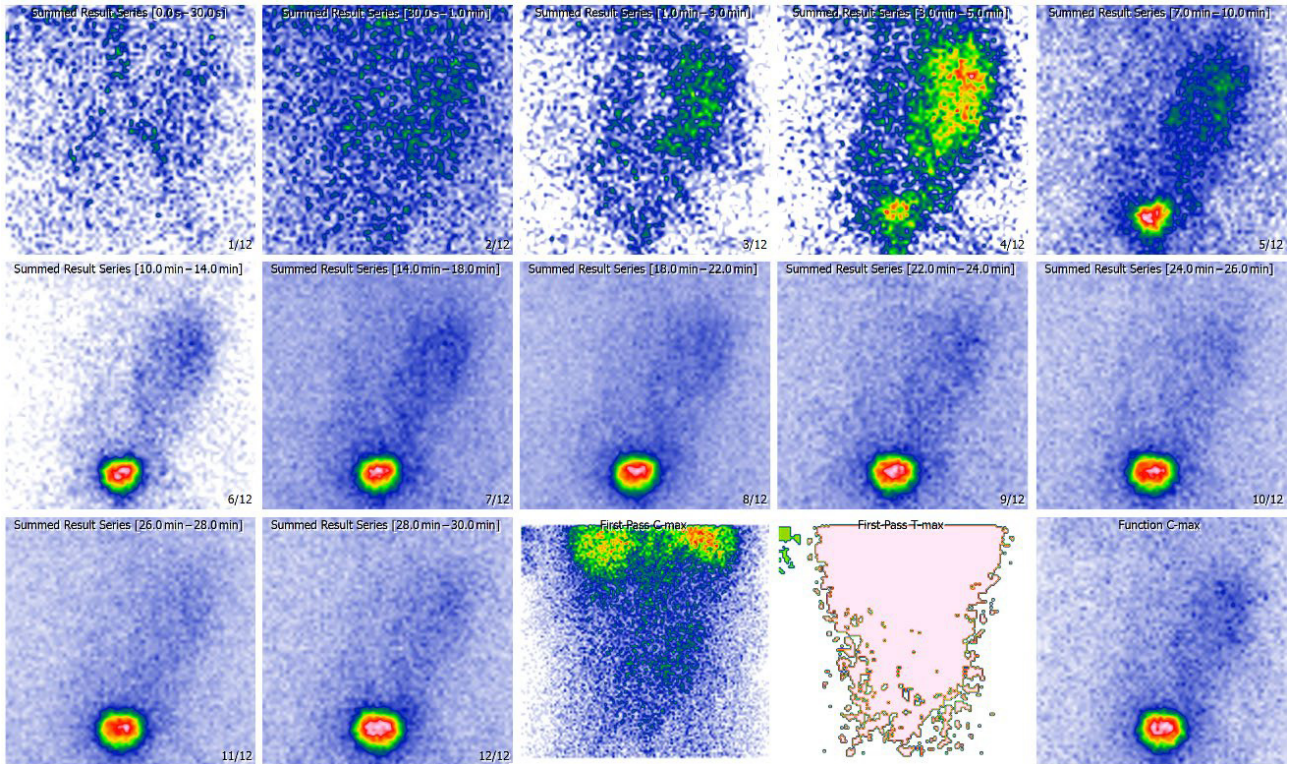


Рисунок 1. Динамічна реносцинтиграфія трансплантованої нирки

Примітки: Етапи 1-12 (верхні та середні ряди): динамічні скани сумованої активності від 0 до 30 хвилини. Етап 1 (0-30 с) відображає ангиографічну фазу перфузії трансплантата; Етапи 2-4 (30 с – 5 хв.) демонструють паренхіматозну фазу з досягненням піку клубочкової фільтрації ^{99m}Tc -ДТРА; Етапи 5-12 (7-30 хв.) характеризують екскреторну фазу з поступовим кліренсом паренхіми та накопиченням препарату в сечовому міхурі, що підтверджує відсутність уродинамічних перешкод. Етапи 13-15 (нижній ряд праворуч): параметричні карти. Етап 13 (First-Pass C-max) та Етап 14 (First-Pass T-max) відображають відповідно просторовий розподіл максимально функціонуючої паренхіми алотрансплантата

Джерело: фото авторів

У клінічній практиці широко застосовуються інструментальні та лабораторні дослідження, кожен з яких має свої переваги та недоліки у проведенні диференційної діагностики цих ускладнень. Визначення рівня сироваткового креатиніну та розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) є стандартом рутинного спостереження. Однак креатинін – неспецифічний маркер, що також має «сліпе вікно» реагування після структурного пошкодження паренхіми, не дозволяючи виявити проблему миттєво [1-2, 14]. Окрім креатиніну, сучасна лабораторна діагностика пропонує ряд інших біомаркерів, таких як цистатин С, NGAL та донор-специфічна безклітинна ДНК (dd-cfDNA). Цистатин С, будучи більш чутливим маркером зниження ШКФ порівняно з креатиніном, дозволяє діагностувати дисфункцію трансплантата раніше. NGAL, у свою чергу, зарекомендував себе як ранній предиктор гострого пошкодження нирок [15]. Суттєвими обмеженнями цистатину С та NGAL є їхня не специфічність, що не дозволяє проводити диференційну діагностику. Натомість, dd-cfDNA, який також називають «рідкою біопсією», є високоспецифічним маркером активного відторгнення, особливо його гуморальних

форм. Мета-аналізи демонструють, що підвищення фракції dd-cfDNA $> 1\%$ чітко корелює з гістологічними ознаками відторгнення, тоді як при неускладненому гострому тубулярному некрозі цей показник зазвичай залишається низьким [6]. Важливою ремаркою є важкодоступність проведення аналізу рівнів NGAL та dd-cfDNA в Україні у зв'язку з їх ускладненою логістикою та високою вартістю.

УЗД (у тому числі з доплерографією) є методом першої лінії візуалізації завдяки своїй доступності та відсутності променевого навантаження і протипоказань. Метод ефективний для виявлення хірургічних ускладнень (урином, лімфоцеле та ін.) та оцінки кровотоку в магістральних судинах. Проте індекс резистентності, який використовується як маркер набряку паренхіми, є операторозалежним та неспецифічним: його підвищення спостерігається як при відторгненні, так і при гострому тубулярному некрозі, обструкції тощо [3, 12]. КТ забезпечує високу роздільну здатність отриманих зображень, забезпечуючи якісну візуалізацію анатомії трансплантата та навколишніх тканин, однак її застосування залишається обмеженим у зв'язку з частою необхідністю застосовувати контрастні речовини, які

є нефротоксичними, а також високим променевим навантаженням [16-18]. МРТ, а особливо функціональна МРТ, є безпечнішим методом візуалізації, що, у випадку останнього, усе частіше згадується в літературі, адже дозволяє отримати не лише детальне анатомічне зображення, але й відслідкувати зміни в дифузії, оксигенації, перфузії, метаболізмі та мікроструктурі трансплантата, однак його застосування є обмеженим через вартість обстеження та брак відповідних фахівців в Україні [19]. Біопсія під контролем УЗД залишається «золотим стандартом» диференційної діагностики, дозволяючи верифікувати тип відторгнення та ступінь некрозу каналців. Однак, це інвазивна процедура, пов'язана з ризиками кровотечі, утворення артеріовенозних фістул та втрати трансплантата, що обмежує її широке виконання для динамічного контролю [12, 20].

Одним з найрозповсюдженіших РФП є ^{99m}Tc -ДТПА, який складається з ізотопу технецію та діетилентріамінпентаоцтової кислоти та виводиться шляхом клубочкової фільтрації, дозволяє розраховувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), розділну функціональну та екскреторну здатності кожної нирки, виявляти порушення відтоку сечі тощо [5, 21]. Важливо відмітити, що ^{99m}Tc -ДТПА не є нефротоксичним, що дозволяє використовувати його незалежно від функціонального стану трансплантата та уникати ускладнень, що спостерігаються при проведенні інших діагностичних процедур. Згідно останніх рекомендацій Європейської асоціації з ядерної медицини (EANM), основними показаннями є: гостра та хронічна ниркова недостатність, одностороннє/двостороннє захворювання нирок (у тому числі новоутворення), обструктивна уропатія, ниркова гіпертензія, стан після трансплантації нирки, пієлонефрит та рубцювання паренхіми [4, 12].

Однією з найбільших переваг ДРСГ є відсутність спеціальної підготовки пацієнта перед обстеженням, що не потребує дотримання спеціальної дієти або режиму голодування, дозволяє зберігати достатній рівень гідратації. У пацієнтів після ниркової трансплантації основна діагностична увага приділяється диференційній діагностиці між гострим тубулярним некрозом та відторгненням трансплантата [5]. Для цього використовуються індекс Хілсона (перфузії) та індекс Кіршнера (функції) або їх модифікації [8, 22]. Індекс Хілсона (перфузії) - співвідношення площі під кривою проходження болюса по клубовій артерії (або аорті) до площі під кривою нирки (на відрізок часу до піку артеріальної кривої), що розраховується за формулою: $HI = \text{Area Arterial} / \text{Area Renal} \times 100$. Нормальним значенням вважається <150 (або $<1,5$ для модифікованих показників) [4, 22]. Індекс Кіршнера (функції) – відношення швидкості наростання активності (нахилу кривої) у нирці до швидкості наростання активності

в аорті/клубовій артерії під час першого проходження болюса (відповідає формулі: $KI = \text{Slope of the renal curve} / \text{Slope of the aortic curve}$). Індекс функції вважається нормальним, якщо його значення $>2,5$ [8, 22]. Обидва індекси довели свою практичну значущість для проведення диференційної діагностики гострого тубулярного некрозу та відторгнення алотрансплантата, де результати скінтиграфії у 86 % випадків збігалися з результатами біопсії [4-5, 22]. Гострий тубулярний некроз характеризується зниженням індексу функції, у той час як індекс перфузії залишається нормальним або дещо підвищеним, на противагу цьому при гострому відторгненні індекс Хілсона різко підвищується (>250 для класичного або $>2,5$ для модифікованого), а індекс Кіршнера різко знижується ($<1,5$) [4, 8, 22].

Проведений аналіз літературних джерел підтверджує, що диференційна діагностика ранніх ускладнень після трансплантації нирки залишається серйозним клінічним викликом, вирішення якого вимагає застосування високочутливих методик [10-11]. Ключовим результатом цього дослідження є доведення того факту, що динамічна реносцинтиграфія (ДРСГ) з ^{99m}Tc -ДТПА забезпечує ранню та об'єктивну оцінку гемодинаміки трансплантата на доклінічному етапі [14]. Порівнюючи висновки щодо доцільності рутинного застосування ДРСГ з результатами інших авторів, варто відзначити їх тісну кореляцію з даними M. Strader & S. Kant [1], які також наголошують, що традиційні маркери, такі як сироватковий креатинін, є запізними індикаторами, що реагують вже на тлі незворотних структурних змін. На противагу цьому, отримані в цьому дослідженні результати свідчать про здатність ДРСГ виявляти функціональні порушення миттєво. Водночас, оцінюючи альтернативні діагностичні маркери, M. Oellerich *et al.* [6] у своїй роботі фокусуються на високій специфічності рідинної біопсії (dd-cfDNA) для виявлення гострого відторгнення. Хоча автори проведеного дослідження погоджуються з високою діагностичною цінністю цього лабораторного тесту, аналіз показує, що в умовах обмеженого ресурсного забезпечення та складної логістики, використання доступного ^{99m}Tc -ДТПА залишається більш раціональним і швидким кроком для щоденного моніторингу.

Аналізуючи інструментальні методики візуалізації, отримані результати щодо переваг радіонуклідної діагностики повністю узгоджуються з висновками I. Ahmad *et al.* [3], які довели, що рутинна доплерографія, попри її доступність, не здатна достовірно розмежувати гострий тубулярний некроз і відторгнення через неспецифічність індексу резистентності. Натомість проведений огляд демонструє, що ДРСГ долає це обмеження завдяки візуалізації феномену дисоціації – ключової патогномонічної ознаки, де збережена перфузія

на тлі зниженої функції чітко вказує на тубулярний некроз. Крім того, на відміну від підходів, що пропагують використання КТ [16, 18], автори цієї статті наголошують на неприпустимості введення нефротоксичних контрастних речовин у ранньому післяопераційному періоді, що робить функціонально інтактний ^{99m}Tc -DTPA безальтернативним та безпечним вибором [12, 21]. Цікавим є зіставлення отриманих результатів щодо вибору радіофармпрепарату з роботою D. Theerakulpisut *et al.* [5], які встановили однаково високу прогностичну цінність як для ^{99m}Tc -DTPA, так і для тубулотропного

агента ^{99m}Tc -MAG3. Однак, на відміну від згаданих авторів, автори цього дослідження акцентують на тому, що ключовим завданням диференційної діагностики гострого відторгнення є оцінка саме гемодинамічної фази (першого проходження болюса), яка залежить від якості введення препарату, а не від механізму його екскреції. З огляду на це, автори проведеного дослідження доводять, що економічно вигідніший ^{99m}Tc -DTPA дозволяє успішно розрахувати необхідні перфузійні індекси Хілсона та Кіршнера, залишаючись препаратом вибору для рутинного скринінгу (Таблиця 1).

Таблиця 1. Порівняльна характеристика DTPA та MAG3

Препарат	DTPA	MAG3
Клас препарату	Агент клубочкової фільтрації	Агент канальцевої екскреції
Механізм	Вільно фільтрується клубочками, без канальцевої секреції	Секретується клітинами проксимальних канальців шляхом активного транспорту
Що показує	ШКФ, екскреція, роздільна функція нирок	Перфузія нирок, функція канальців, екскреція, роздільна функція нирок
Клінічне застосування	Обструктивна уропатія, післяопераційна оцінка, оцінка ниркового трансплантата	Обструктивна уропатія (надається перевага), оцінка ниркового трансплантата, стеноз ниркової артерії
Переваги	Чистий маркер ШКФ, низьке променеве навантаження	Кращий при нирковій недостатності, ефективний при обструкції
Обмеження	Неефективний при вираженій обструкції (через слабку секрецію)	Дещо вище променеве навантаження, дорожчий
Рутинна доза	1-2 мКі (37-74 МБк)	2-4 мКі (74-148 МБк)
Період напіввиведення з плазми	~100 хвилин	~15-20 хвилин
Головний висновок	DTPA - фільтрація та відтік	MAG3 - секреція та обструкція

Джерело: розроблено авторами

Нарешті, отримані дані щодо необхідності математичної об'єктивізації сцинтиграм знаходять безпосереднє підтвердження у працях Н. Ale Ali & P. Scherer [4], а також у дослідженнях М. Nechaiev [8, 22]. Як і згадані автори, автори проведеного дослідження дійшли висновку, що покладання виключно на візуальну оцінку зображень є недостатнім. Лише інтеграція напівавтоматичних індексів (де індекс Хілсона >2,5 вказує на відторгнення, а збережений індекс <2,0 на тлі зниження індексу Кіршнера свідчить про тубулярний некроз) дозволяє досягти заявленої у світовій літературі чутливості до 98 % для ішемічних та 87 % для імунологічних ускладнень [4, 22]. У цілому, порівняльний аналіз підтверджує, що інноваційні неінвазивні підходи молекулярної візуалізації [7-8] здатні значно зменшити потребу в проведенні травматичної пункційної біопсії, результати якої, за даними J.M. Halimi *et al.* [20], досі супроводжуються високим ризиком ускладнень.

Отже, підсумовуючи наведені дані, можна стверджувати, що вибір конкретного радіофармпрепарату має ґрунтуватися на першочергових клінічних завданнях та загальному функціональному стані пацієнта. Незважаючи на те, що ^{99m}Tc -MAG3 демонструє беззаперечні переваги у візуалізації паренхіми за умов вираженої обструкції або критичного зниження екскреторної функції, саме ^{99m}Tc -DTPA

залишається оптимальним інструментом першої лінії для рутинного післяопераційного скринінгу. Фармакокінетичні властивості ^{99m}Tc -DTPA (як чистого маркера клубочкової фільтрації) дозволяють об'єктивно розрахувати ключові перфузійні показники, зокрема індекси Хілсона та Кіршнера, що є критично необхідним для швидкого та достовірного розмежування імунологічних (відторгнення) та ішемічних (тубулярний некроз) ускладнень. Загалом, комплексний аналіз гемодинамічних сцинтиграфічних параметрів, особливо в умовах інтеграції з новітніми лабораторними біомаркерами, формує надійний неінвазивний діагностичний алгоритм. Такий мультимодальний підхід дозволяє суттєво оптимізувати клінічний менеджмент реципієнтів у ранньому посттрансплантаційному періоді та звести до мінімуму потребу у проведенні ризикованої пункційної біопсії.

ВИСНОВКИ

1. Динамічна реносцинтиграфія з ^{99m}Tc -DTPA є ефективним неінвазивним методом діагностики, що дозволяє виявляти порушення гемодинаміки алотрансплантата на доклінічному етапі.

2. Ключовим критерієм сцинтиграфічної диференціації є оцінка співвідношення перфузії та функції трансплантата, де гострий тубулярний некроз

характеризується феноменом дисоціації (збережена перфузія на тлі зниженої екскреторної функції), тоді як гостре відторгнення супроводжується симетричним погіршенням обох показників.

3. Використання напівавтоматичних кількісних параметрів, зокрема індексів Хілсона та Кіршнера, забезпечує об'єктивізацію діагностичного процесу та високу кореляцію з результатами біопсії.

4. Високі показники чутливості та специфічності динамічної реносцинтиграфії підтверджують її статус як надійного інструменту для диференційної діагностики, що дозволяє своєчасно верифікувати ішемічні та імунологічні ураження трансплантата.

5. Застосування економічно доступного та позбавленого нефротоксичності ^{99m}Tc-DTPA мінімізує необхідність проведення інвазивних втручань та сприяє своєчасному вибору адекватної тактики лікування в ранньому післяопераційному періоді.

Обмеження. По-перше, з огляду на описовий дизайн наративного огляду, не проводилася формальна оцінка ризику систематичних похибок. По-друге, пошук джерел обмежувався аналізом виключно англо- та україномовних публікацій, що могло вплинути на повноту охоплення світових даних.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

При підготовці цього рукопису не отримувалося цілкове фінансування від державних або приватних організацій.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Будь-які конфлікти інтересів відсутні. Автори статті не брали участі у процесі рецензування чи прийняття редакційних рішень щодо власного рукопису.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Strader M, Kant S. Novel biomarkers for rejection in kidney transplantation: A comprehensive review. *J Clin Med*. 2025;14(15):5489. DOI: [10.3390/jcm14155489](https://doi.org/10.3390/jcm14155489)
- [2] Ostermann M, Lumlertgul N, Jeong R, See E, Joannidis M, James M. Acute kidney injury. *Lancet*. 2025;405(10474):241–56. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)02385-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02385-7)
- [3] Ahmad I, Yadav P, Alshammari D, Khondker A, Santos JD, Rickard M, et al. Routine doppler ultrasonography does not differentiate acute tubular necrosis and rejection in early pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2025;7:e70172. DOI: [10.1111/petr.70172](https://doi.org/10.1111/petr.70172)
- [4] Ale Ali H, Scherer P. [Renal scintigraphy following kidney transplantation – ATN, rejection, and more](#). *J Nucl Med*. 2022;63(2):2668.
- [5] Theerakulpisut D, Thinkhamrop B, Anutrakulchai S. Comparison between Tc-99 m DTPA and Tc-99 m MAG3 renal scintigraphy for prediction of early adverse outcome after kidney transplantation. *Nucl Med Mol Imaging*. 2021;55(6):302–10. DOI: [10.1007/s13139-021-00716-4](https://doi.org/10.1007/s13139-021-00716-4)
- [6] Oellerich M, Budde K, Osmanodja B, Bornemann-Kolatzki K, Beck J, Schütz E, et al. Donor-derived cell-free DNA as a diagnostic tool in transplantation. *Front Genet*. 2022;13:1031894. DOI: [10.3389/fgene.2022.1031894](https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1031894)
- [7] Song Y, Wang Y, Wang W, Xie Y, Zhang J, Liu J, et al. Advancements in noninvasive techniques for transplant rejection: From biomarker detection to molecular imaging. *J Transl Med*. 2025;23:147. DOI: [10.1186/s12967-024-05964-4](https://doi.org/10.1186/s12967-024-05964-4)
- [8] Nechaiev M. Diagnostic value of renal scintigraphy in detecting early kidney allograft complications. *Ukr J Nephrol*. 2026;1(89):25–34. DOI: [10.31450/ukrjnd.1\(89\).2026.04](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.1(89).2026.04)
- [9] Abramyan S, Hanlon M. [Kidney transplantation](#). In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
- [10] Yamanaka K, Kakuta Y, Nakazawa S, Kobayashi K, Nonomura N, Kageyama S. Surgical and infectious complications following kidney transplantation: A contemporary review. *J Clin Med*. 2025;14(10):3307. DOI: [10.3390/jcm14103307](https://doi.org/10.3390/jcm14103307)
- [11] Naik RH, Hassanein M, Shawar SH. [Acute renal transplantation rejection](#). In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
- [12] Breda A, Budde K, Figueiredo A, Lledó García E, Olsburgh J, Regele H, et al. [EAU Guidelines on Renal Transplantation](#). Arnhem: EAU Guidelines Office; 2026. 58 P.
- [13] Elmi A, Arabsorkhi Mishabi M, Teymoori E, Nikbakht D, Sarraf N, Jabinian E, et al. A systematic review of the relationship between acute tubular necrosis and kidney transplantation. *J Renal Inj Prev*. 2021;10(3):e18. DOI: [10.34172/jrip.2021.18](https://doi.org/10.34172/jrip.2021.18)
- [14] Nechaiev M. Multimodal assessment of early kidney allograft complications: Role of renal scintigraphy and laboratory biomarkers. *Ukr J Nephrol Dial*. 2026;2(90):42–50. DOI: [10.31450/ukrjnd.2\(90\).2026.05](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.2(90).2026.05)
- [15] Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury – a systematic review. *Clin Chim Acta*. 2022;536:135–41. DOI: [10.1016/j.cca.2022.08.029](https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.029)
- [16] Modi K, Padala SA, Gupta M. [Contrast-induced nephropathy](#). In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2025.
- [17] Jones J, Bickle I. Contrast-induced acute kidney injury. Reference article, Radiopaedia.org. 2010. DOI: [10.53347/rID-10252](https://doi.org/10.53347/rID-10252)
- [18] Inoue Y. Radiation dose management in computed tomography: Introduction to the practice at a single facility. *Tomography*. 2023;9(3):955–66. DOI: [10.3390/tomography9030078](https://doi.org/10.3390/tomography9030078)
- [19] Ma J, Jiang B, Wan J, Xu R, Que C, Zhu M. Progress of functional magnetic resonance imaging in the assessment of transplanted kidney function. *Ren Fail*. 2025;47(1):2560602. DOI: [10.1080/0886022X.2025.2560602](https://doi.org/10.1080/0886022X.2025.2560602)
- [20] Halimi JM, Gatault P, Longuet H, Barbet C, Bisson A, Sautenet B, et al. Major bleeding and risk of death after percutaneous native kidney biopsies: A French nationwide cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(11):1587–94. DOI: [10.2215/CJN.14721219](https://doi.org/10.2215/CJN.14721219)
- [21] National Center for Biotechnology Information. PubChem compound summary for CID 126480242, Technetium-99mTc-DTPA [Internet]. 2017 April 16 [cited 2026 January 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Technetium-99mTc-DTPA>
- [22] Nechaiev MP. Renal scintigraphy of the transplanted kidney: Innovative approaches to monitoring and prognostic value. *Ukr J Nephrol Dial*. 2025;4(88):63–71. DOI: [10.31450/ukrjnd.4\(88\).2025.08](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.4(88).2025.08)

Sergii Zemskov

PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-5039-1324>

Larysa Natrus

PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-1763-0618>

Mykhailo Tkachenko

PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-4210-1566>

Iryna Krasnyuk

PhD in Medical Sciences, Associate Professor
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-3483-5247>

Dynamic renal scintigraphy with ^{99m}Tc -DTPA in the differential diagnosis of acute tubular necrosis and acute renal allograft rejection in the early post-transplant period

Abstract

Relevance. Worldwide, people recognise kidney transplantation as the standard treatment for end-stage kidney failure. However, impaired graft function frequently complicates the early postoperative period. The most common causes of early dysfunction are acute tubular necrosis and acute rejection. These conditions are difficult to distinguish from one another because they have similar clinical manifestations and routine monitoring methods are limited.

Aim. To describe the evidence relating to the diagnostic accuracy and capabilities of dynamic renal scintigraphy with ^{99m}Tc -DTPA in distinguishing acute tubular necrosis from renal allograft rejection.

Materials and methods. To identify relevant publications, searches were conducted in the international databases PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar, with a focus on the period from January 2020 to January 2026. The analysis included studies that looked at how ^{99m}Tc -DTPA scintigraphy is used in adult kidney transplant patients. This was confirmed by either a biopsy or by checking the patient's progress over time. This review is limited by the fact that no formal risk-of-bias assessment was performed. A total of 22 sources were included in the final analysis. The comprehensiveness of the global evidence included in this review may have been affected by the fact that it was limited to English- and Ukrainian-language publications.

Results. Analysis of the literature indicates that the key criterion for scintigraphic differentiation is assessing the relationship between graft perfusion and function. Acute tubular necrosis is characterised by a dissociation phenomenon, with preserved perfusion despite reduced excretory function. In contrast, acute rejection is accompanied by a parallel deterioration in haemodynamics and function caused by increased vascular resistance. Using semi-automated quantitative parameters, particularly the Hilson and Kirchner indices, has been shown to strongly correlate with biopsy findings. According to the available literature, this method has a sensitivity of 98% for diagnosing acute tubular necrosis and 87% for detecting acute rejection. Even in cases of reduced graft function, ^{99m}Tc -DTPA is the optimal radiopharmaceutical for the routine assessment of perfusion indices thanks to its cost-effectiveness.

Conclusions. Dynamic renal scintigraphy with ^{99m}Tc -DTPA is an effective non-invasive diagnostic method. It enables haemodynamic abnormalities in the allograft to be detected at the preclinical stage. Quantitative perfusion indices provide an objective basis for the diagnostic process, allow reliable differentiation between ischaemic and immunological complications, and minimise the need for invasive procedures. This facilitates the timely selection of an appropriate treatment strategy.

Keywords: glomerular filtration rate; kidney transplantation; functional imaging; post-transplant complications; graft dysfunction; graft rejection; scintigraphic monitoring.

**Марина Цвєткова**

Старший викладач

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-8796-009x>**Наталія Корж***

Студент

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, бульвар Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0009-0007-7846-4576>**Павло Петрушанко**

Аспірант

Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет»

01004, вул. Велика Васильківська, 17-А, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0009-0005-0212-9961>

Психонейроімунологічні механізми стрес-індукованих психічних і психосоматичних розладів

Анотація

Актуальність. Психосоматичні розлади становлять значущу медико-біологічну проблему, оскільки їхній розвиток пов'язаний із хронічною активацією стрес-реалізуючих систем, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та імунозапальних механізмів, що сприяють формуванню й прогресуванню соматичної патології. Попри значний обсяг досліджень, патогенез психосоматичних розладів потребує інтегративного узагальнення з урахуванням взаємодії нейроендокринних, імунозапальних і метаболічних механізмів, зокрема нейрозапалення, глюкокортикоїдної резистентності, активації кінуренінового шляху та дисбіозу кишечника. Актуальність дослідження зумовлена необхідністю систематизації цих даних і формування цілісної патогенетичної моделі, що може слугувати основою для вдосконалення діагностики й терапії психосоматичних розладів.

Мета. Систематизувати сучасні наукові дані щодо психонейроімунологічних механізмів розвитку стрес-індукованих психічних і психосоматичних розладів шляхом аналізу нейроендокринних, імунозапальних, нейромедіаторних та мікробіомних змін, які виникають під впливом хронічного стресу та беруть участь у формуванні психосоматичної патології.

Матеріали та методи. У дослідженні проведено наративний аналіз сучасних наукових публікацій у базах даних PubMed, PMC, Scopus за 2015-2025 роки (187 знайдених, 26 включено до фінального аналізу). Використано методи системного аналізу, узагальнення та порівняння наукових даних.

Результати. У роботі систематизовано інтегративний підхід до патогенезу психосоматичних розладів, що об'єднує нейроендокринні, імунні, метаболічні та мікробіомні механізми в єдиний взаємопов'язаний каскад. Виділено ключові точки конвергенції (гіпофізарно-надниркова вісь, індоламін-2,3-діоксигеназа 1, нейрозапалення) та обґрунтовано концепцію патологічного «порочного кола», що забезпечує хронізацію процесу. Показано, що хронічний стрес через глюкокортикоїдну резистентність, нейрозапалення та кінуреніновий метаболізм формує самопосилюване патологічне коло, яке є основою хронізації психосоматичних розладів.

Висновки. Психосоматична патологія має розглядатися як системний мультифакторний процес, де ключову роль відіграє взаємодія нейроендокринної, імунної та мікробіомної регуляції.

Приклад цитування:

Tsvetkova M, Korzh N, Petrushanko P. Psychoneuroimmunological mechanisms of stress-induced mental and psychosomatic disorders. Med Sci Ukr. 2026;22(2):186–196. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.20>

*Автор-кореспондент (nataskorzh@gmail.com)

Практична цінність. Отримані узагальнення можуть бути використані для поглиблення розуміння патогенезу психосоматичних захворювань та визначення перспективних терапевтичних мішеней.

Ключові слова: гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь; глюкокортикоїдна резистентність; нейрозапалення; кінуреніновий шлях; вісь «мікробіом – кишківник – мозок».

ВСТУП

Психосоматичні та стрес-індуковані психічні розлади є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. За даними World Health Organization [1], депресія посідає перше місце серед причин непрацездатності у світі, а тривожні розлади охоплюють понад 280 мільйонів осіб. Поширеність психосоматичної патології – від синдрому подразненого кишківника до серцево-судинних і ендокринних коморбідностей – неухильно зростає в умовах хронічного соціального стресу, що робить розуміння її патогенетичних механізмів клінічно першочерговим завданням. Центральною ланкою стресової відповіді є гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь (ГГН-вісь). N.W. Churchill *et al.* [2] у своїй роботі описали глюкокортикоїди як «кінцевих ефекторів стресової реакції», що регулюють транскрипцію сотень генів і визначають, чи перейде гострий стрес у хронічне захворювання. Саме тривала гіперактивація ГГН-осі із формуванням глюкокортикоїдної резистентності – стану, при якому кортизол втрачає протизапальну та гальмівну функцію, – розглядається сьогодні як ключовий патогенетичний механізм, що поєднує психологічний стрес із соматичною дисфункцією. E. Knezevic *et al.* [3] розглядали, як хронічна гіперкортизолемія спричиняє атрофію гіпокампі, ексайтотоксичність через NMDA-рецептори та пригнічення brain-derived neurotrophic factor (BDNF), формуючи нейробиологічний субстрат депресії і посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Паралельно з нейроендокринними змінами при хронічному стресі активується імунна система. С.М. Pariante [4] у своєму огляді підкреслив, що глюкокортикоїдна резистентність є центральною ланкою між стресом та системним запаленням: коли кортизол втрачає здатність пригнічувати NF- κ B, рівні IL-1 β , IL-6 і TNF- α неухильно зростають, підтримуючи хронічний запальний фон. D.L. Wong *et al.* [5] показали, що хронічна катехоламінова активація самостійно підсилює оксидативний стрес в ендотелії та активує апоптоз кардіоміоцитів, що пояснює серцево-судинну коморбідність при депресії та ПТСР.

Важливим молекулярним з'єднувальним ланцюгом між запаленням і нейромедіаторними порушеннями є кінуреніновий шлях метаболізму триптофану. A.H. Miller & C.L. Raison [6] сформулювали концепцію, згідно з якою цитокін-індукована активація індоламін-2,3-діоксигенази (IDO1) перенаправляє триптофан від синтезу серотоніну до накопичення нейротоксичних метаболітів – квінолінової кислоти і 3-гідроксикінуреніну, – що

безпосередньо сприяє когнітивним і афективним порушенням. A.A. Badawy *et al.* [7] у систематичному огляді підтвердили клінічну значущість цього механізму, зафіксувавши підвищення відношення KYN/Trp у пацієнтів з великим депресивним розладом, ПТСР і синдромом хронічної втоми. У сучасному дискурсі суттєво розширилося розуміння ролі осі «мікробіом – кишківник – мозок» (ОМКМ) у патогенезі стрес-асоційованих розладів. J. Khlevner *et al.* [8] у своєму огляді охарактеризували цю вісь як багаторівневу комунікаційну систему, що включає нервовий (блукаючий нерв), імунний (цитокіни, Toll-like рецептори), ендокринний та метаболічний канали. R.G. Xiong *et al.* [9] встановили, що при депресії та тривожних розладах мікробіом характеризується зниженням протизапальних продуцентів коротколанцюгових жирних кислот (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia*) та зростанням прозапальних таксонів (*Enterobacteriaceae*), а дисбіоз та підвищена кишкова проникність запускають системний запальний каскад, що підтримує нейрозапалення.

Попри значну кількість досліджень, інтегративна патогенетична модель, що об'єднує нейроендокринні, імунні, метаболічні та мікробіомні механізми в єдиний взаємопов'язаний каскад, залишається недостатньо систематизованою. Зокрема, не в повній мірі описані точки конвергенції між ГГН-дисфункцією, активацією IDO1 та дисбіозом як компонентами єдиного «порочного кола», що забезпечує хронізацію процесу. A. Warren *et al.* [10] наголошували на необхідності розгляду цих механізмів у комплексі, адже ізольований аналіз окремих ланок патогенезу не дозволяє визначити оптимальні терапевтичні мішені. A. Verma *et al.* [11] також підкреслюють, що стрес-індукована дисрегуляція мікробіому, метаболізму та гормональної осі формують взаємопідсилювальний цикл, що потребує комплексного терапевтичного підходу. Таким чином, систематизація сучасних даних і розробка цілісної патогенетичної моделі психосоматичних розладів є актуальним завданням як для поглиблення наукового розуміння проблеми, так і для обґрунтування нових діагностичних і терапевтичних стратегій. Метою дослідження був комплексний аналіз сучасних уявлень про психо-нейроімуннологічні основи стрес-індукованих психічних і психосоматичних розладів із визначенням ролі нейроендокринної дисрегуляції, імунозапальної відповіді, нейромедіаторних порушень і змін кишкового мікробіому в патогенезі психосоматичної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено наративний огляд літератури з елементами структурованого пошуку для виявлення релевантних досліджень, що вивчають патогенетичні механізми психосоматичних розладів, індукованих хронічним стресом. Для пошуку використовувались три електронні бази даних: PubMed, PMC та Scopus. Пошукові терміни відповідали ключовим словам роботи: «stress-mediating systems», «hypothalamic-pituitary-adrenal axis», «glucocorticoid resistance», «neuroinflammation», «psychoneuroimmunology», «kynurenine pathway», «microbiome-gut-brain axis», «psychosomatic disorders». Терміни застосовувались як окремо, так і в комбінаціях з використанням логічних операторів AND/OR. Пошук обмежувався переважно англійськими публікаціями за 2015-2025 роки; за первинним пошуком виявлено 187 публікацій. Процес відбору проводився у два етапи. На першому етапі назви та анотації всіх знайдених публікацій були незалежно перевірені двома дослідниками з метою оцінки їх відповідності досліджуваному питанню; за результатами цього етапу відібрано 64 публікації. Роботи, в яких явно не вивчались нейроендокринні, імунні або метаболічні механізми формування психосоматичної патології, були виключені. На другому етапі отримано повні тексти 64 потенційно придатних статей, які також незалежно оцінювались; за підсумками повнотекстового аналізу до фінального масиву включено 26 джерел. Серед обраних публікацій: фундаментальний огляд фізіології кортизолу J. Kaur *et al.* [12], а також праці D.S. Goldstein *et al.* [13-14], присвячені ролі катехоламінів у стресових реакціях та їхньому зв'язку з нейродегенеративними процесами. Розбіжності щодо включення або виключення окремих публікацій вирішувалися шляхом колегіального обговорення до досягнення консенсусу. Статті включались до аналізу за умови відповідності таким критеріям: безпосереднє дослідження патогенетичних механізмів психосоматичних розладів у контексті стресової відповіді; публікація в рецензованому журналі, що індексується в Scopus. Виключались публікації зі спорідненим або дублюючим змістом (перевага надавалась методологічно якіснішій або більш актуальній роботі), тези й матеріали конференцій, а також статті, що не відповідали критеріям доказової бази. За результатами відбору сформовано масив із 26 публікацій, на основі якого із застосуванням методів системного аналізу, узагальнення та порівняння розроблено інтегративну патогенетичну модель психосоматичних розладів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Провідною ланкою розвитку психосоматичних розладів є хронічна активація стрес-реалізуючих

систем, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та симпатoadреналової системи [1, 6]. У відповідь на тривалий психоемоційний стрес підвищується секреція кортиколиберину, адренкортикотропного гормону та кортизолу, що спочатку має адаптаційний характер [12]. Хронічна гіперактивність цих систем призводить до надлишкової продукції кортизолу та катехоламінів. Першу, миттєву «лінію оборони» при стресі забезпечує симпатoadреналова система (САС). Сприйнятий стресор через кортикальні асоціативні зони та мигдалину активує гіпоталамічні преоптичні та паравентрикулярні ядра, звідки нисхідні симпатичні шляхи досягають мозкового шару наднирників. Хромафінні клітини відповідають масивним викидом адреналіну (80-85 % секреції) і норадреналіну (15-20 %) у кровотік. Ця відповідь розвивається впродовж секунд і відома під класичним позначенням «бий або тікай» [13]. D.L. Wong *et al.* [5] показали, що адреналін виконує не лише короткострокову регуляторну функцію, але при хронічній активації стає безпосереднім чинником ушкодження: стимулює оксидативний стрес в ендотелії через підвищення продукції активних форм кисню (АФК), активує запальну сигналізацію NF- κ B, прискорює апоптоз кардіоміоцитів та посилює тромбоцитарну агрегацію. Крім того, через β 2-рецептори адреналін пригнічує природних кілерів (NK-клітини) і змінює спектр цитокінів, що пояснює імундепресію при гострому стресі. Синдром Такоцубо (стресова кардіоміопатія) є крайнім прикладом кардіотоксичності катехоламінів: при емоційній травмі масивний викид адреналіну викликає транзиторну дисфункцію верхівки лівого шлуночка, що клінічно нагадує гострий інфаркт міокарда. Патомеханізм полягає у прямій токсичній дії надфізіологічних концентрацій катехоламінів та спазмі дрібних коронарних судин [5].

Другий рівень стресової відповіді, ГГН-вісь, активується повільніше, але має триваліші ефекти. У відповідь на стрес нейрони паравентрикулярного ядра гіпоталамуса виділяють кортикотропін-рилізінг-гормон (CRH) та аргінін-вазопресин (AVP), які стимулюють кортикотропні клітини гіпофіза до секреції адренкортикотропного гормону (АКТГ). АКТГ діє на zona fasciculata наднирників, активуючи синтез кортизолу [12]. На клітинному рівні кортизол взаємодіє з мінералокортикоїдними рецепторами (МКР, висока спорідненість) і глюкокортикоїдними рецепторами (ГКР, нижча спорідненість). МКР активні при базальному рівні та забезпечують «проактивне» гальмування, тоді як ГКР активуються при стресі й забезпечують «реактивне» гальмування. У мозку МКР мають нейропротекторний ефект, тоді як надмірна активація ГКР може сприяти нейротоксичності [3]. Геномна дія кортизолу реалізується через зв'язування з ГКР,

їх транслокацію в ядро та взаємодію з glucocorticoid response elements або транскрипційними факторами (NF- κ B, AP-1), що змінює експресію генів (години), та забезпечує масштабне перепрограмування клітинного метаболізму, імунної відповіді і нейропластичності. Негеномна дія здійснюється швидше – через мембранні рецептори та сигнальні каскади (MAPK/ERK) [2-3]. За умов хронізації стресу формується глюкокортикоїдна резистентність, яка проявляється зниженням чутливості рецепторів до кортизолу. Тривала гіперкортизолемія призводить до зниження щільності та чутливості ГКР у тканинах-мішенях (гіпокамп, гіпофіз, гіпоталамус, імунні клітини). Виникає «глюкокортикоїдна резистентність» – стан, при якому, попри підвищений рівень кортизолу, його протизапальна та гальмівна дія на ГГН-вісь ослаблена. Е. Knezevic *et al.* [3] у систематичному огляді описали численні патологічні наслідки хронічної гіперкортизолемії: у нейронах гіпокампу надмірна активація ГКР спричиняє гіперзбудження глутаматних NMDA-рецепторів (ексайтотоксичність), оксидативний стрес, пригнічення нейрогенезу в зубчастій закрутці, атрофію дендритних шипиків і зменшення об'єму гіпокампу. Ці зміни є добре відтвореними у пацієнтів із великим депресивним розладом і ПТСР. Паралельно в мигдалині хронічно підвищений CRH посилює страхову пам'ять і реактивність, формуючи нейробіологічний субстрат тривожності.

Інший варіант дисрегуляції – гіпокортизолемія при підвищеній чутливості ГКР – характерна для ПТСР. С.М. Pariante [4] показали, що при ПТСР кількість лімфоцитарних ГКР суттєво підвищена, а добова екскреція кортизолу знижена порівняно зі здоровими особами та пацієнтами з великою депресією. Цей феномен трактується як компенсаторна надчутливість ГКР після початкового стресового виснаження або як епігенетична адаптація, що перепрограмує ГГН-вісь на «ощадний» режим після масивного стресу. Принципово важливо, що при ПТСР і великій депресії дисрегуляція ГГН-осі відбувається у протилежних напрямках, хоча в обох випадках вона є патогенетичною. Регуляція стресової відповіді на рівні ЦНС здійснюється через взаємодію гіпокампу, мигдалини та медіальної префронтальної кори (мПФК): гіпокамп відповідає за контекстуальну обробку і гальмування стресорних спогадів, мигдалина – за первинну оцінку загрози і формування страхової реакції, а мПФК забезпечує низхідний когнітивний контроль над її активністю. При хронічному стресі ця система розбалансовується: гіпокамп атрофується внаслідок глюкокортикоїд-індукованої нейротоксичності, мигдалина гіпертрофується і стає надреактивною, а мПФК втрачає здатність ефективно пригнічувати через послаблення гальмівних гамма-

аміномаслянокислотних (ГАМКергічних) проєкцій. У результаті формується стан хронічної «готовності до небезпеки», характерний для тривожних розладів, депресії та ПТСР. Кортизол пригнічує синтез нейротрофічного фактора мозку (BDNF), і його зниження в гіпокампі та ПФК є одним із найбільш відтворених молекулярних корелятивів депресії. BDNF необхідний для виживання нейронів, синаптогенезу та нейрогенезу, а відновлення його рівня вважається одним із механізмів дії C133C, електросудомної терапії та фізичних вправ. Хронічна гіперкортизолемія також порушує нейромедіаторні системи: знижує чутливість серотонінових рецепторів 5-HT_{1A}, пригнічує активність триптофангідроксилази, зменшує доступність допаміну в мезолімбічній системі, що сприяє ангедонії, та підсилює глутаматергічне збудження в гіпокампі з розвитком ексайтотоксичності [3]. Взаємодія між глюкокортикоїдними рецепторами і норадренергічною системою надає гіперкортизолемії проноцицептивних властивостей, що має значення для формування психосоматичного болю.

Як зазначали А. Warren *et al.* [10] та D.S. Goldstein *et al.* [13], глюкокортикоїдна резистентність призводить до втрати протизапальної дії кортизолу та активації системного запалення. Це супроводжується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлин- α [14-16]. Системне запалення пов'язане з розвитком нейрозапалення через активацію мікроглії – основних імунокомпетентних клітин ЦНС [2, 7, 17]. Активована мікроглія продукує прозапальні медіатори, а також реактивні форми кисню та азоту, що порушує нейрональну пластичність, синаптичну передачу та нейромедіаторний баланс, як було підкреслено Н.У. Tang *et al.* [18], N. Mourtzi *et al.* [19], G. Turecki *et al.* [20]. Встановлено, що порушення глюкокортикоїдного сигналіну призводить до втрати контролю над імунною відповіддю та розвитку системного запалення. Активна мікроглія та підвищення рівня прозапальних цитокінів формують стан нейрозапалення, який є ключовим у розвитку психосоматичних розладів. За умов хронічного стресу кортизол, попри підвищений рівень у крові, поступово втрачає здатність пригнічувати запалення. Це відбувається через кілька механізмів. По-перше, прозапальні цитокіни хімічно модифікують глюкокортикоїдний рецептор (ГКР) таким чином, що він гірше потрапляє в ядро клітини і не може виконувати свою функцію. По-друге, цитокіни стимулюють утворення «неактивної» форми ГКР (β -ізоформи), яка блокує роботу основної форми рецептора. По-третє, хронічне запалення активує сигнальний фактор NF- κ B, який конкурує з ГКР за регуляцію одних і тих самих генів. Результатом є замкнене патологічне коло (Рис. 1).

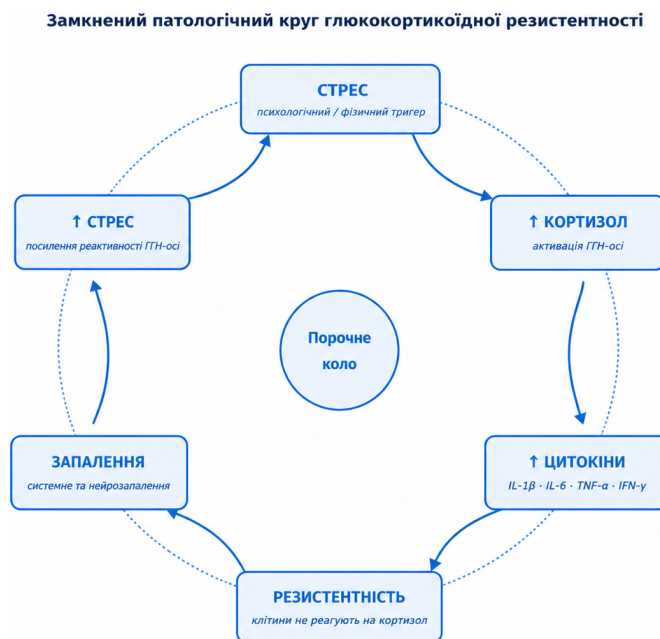


Рисунок 1. Замкнене патологічне коло глюкокортикоїдної резистентності

Джерело: розроблено авторами на основі E. Knezevic *et al.* [3], C.M. Pariante [4], D.S. Goldstein *et al.* [13]

Як показано на Рисунку 1, глюкокортикоїдна резистентність формується як самопідтримуване патологічне коло, у якому хронічний стрес і підвищена секреція кортизолу супроводжуються активацією прозапальних цитокінів, зниженням чутливості клітин-мішеней до кортизолу та подальшим підтриманням нейрозапалення. Самі по собі прозапальні цитокіни (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ) також активують ГГН-вісь, стимулюючи додаткову секрецію CRH гіпоталамусом. Вони підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) – захисної структури, що відділяє кров від тканини мозку, – і потрапляють до ЦНС, де активують мікроглію – спеціалізовані імунні клітини мозку. Активована мікроглія починає виділяти речовини, що ушкоджують нейрони: надлишковий глутамат (головний збудливий нейромедіатор), вільні радикали, оксид азоту та додаткові прозапальні молекули. Паралельно вона пригнічує роботу астроцитів – клітин-«помічників» нейронів, що забезпечують їх живлення і захист, зокрема знижує вироблення нейротрофічного фактора BDNF [21]. Накопичення надлишкового глутамату призводить до надмірного збудження нейронів

через NMDA-рецептори – цей процес називається ексайтотоксичністю і є одним із ключових механізмів загибелі нейронів гіпокампу при депресії. Саме на цьому механізмі заснована дія кетаміну: блокуючи NMDA-рецептори, він швидко усуває надмірне збудження, відновлює синаптичні зв'язки і підвищує рівень BDNF – і все це впродовж кількох годин, значно швидше за класичні антидепресанти [3]. Ключовим механізмом, що поєднує імунні та нейромедіаторні зміни, є активація IDO1 під впливом цитокінів, що зумовлює перерозподіл метаболізму триптофану від серотонінового до кінуренінового шляху [8]. Це призводить до зниження рівня серотоніну, важливого для розвитку афективних і соматоформних розладів, та до накопичення нейроактивних метаболітів [5, 21-22]. Кінуреніновий шлях метаболізму триптофану є молекулярною ланкою між запаленням і нейромедіаторними порушеннями. При активації ферменту IDO1 триптофан перенаправляється від синтезу серотоніну до утворення нейротоксичних метаболітів, зокрема квінолінової кислоти [7-6]. Таблиця 1 узагальнює відомості про основні метаболіти кінуренінового шляху та їхню нейробиологічну роль.

Таблиця 1. Ключові метаболіти кінуренінового шляху та їх нейробиологічна роль

Метаболіт	Механізм дії	Ефект	Клінічне значення
Кінуренін (KYN)	Субстрат обох гілок кінуренінового шляху (КШ); конкурує з 5-HT за ГЕБ-транспортер	Знижує доступність 5-HT для серотоніну	↑ при депресії, сепсисі
Квінолінова к-та (QA)	Агоніст NMDA-рецепторів; окислювальний стрес через Fe ²⁺ -хелат	Ексайтотоксичність, апоптоз нейронів гіпокампу	↑ у СМР при депресії, БА, хв. Паркінсона

Таблиця 1. Продовження

Метаболіт	Механізм дії	Ефект	Клінічне значення
Кінуренова к-та (KYNA)	Антагоніст NMDA і $\alpha 7$ -нікотинових рецепторів	Нейропротекція, зниження збудливості	Знижена при депресії; основна мішень нових антидепресантів
3-Гідроксикінуренін (3-НК)	Генерує АФК; активує апоптоз нейронів	Нейротоксичність	↑ при ПТСР, шизофренії
Піколінова к-та (PA)	Нейропротективна, антиоксидантна; хелатує метали	Протизапальна, протиапоптотична	↓ при хворобі Альцгеймера

Примітка: ↑ — підвищення рівня або активності відповідного метаболіту/показника; ↓ — зниження рівня або активності
Джерело: розроблено авторами на основі A.H. Miller & C.L. Raison [6], A.A. Badawy *et al.* [7], K. Ogyu *et al.* [16]

IDO1 є ключовою точкою конвергенції між ГГН-відповіддю, імунною активацією і нейрохімічними змінами. Цитокіни (IFN- γ , IL-6) активують IDO1, а кортизол, що виробляється при стресі, спочатку пригнічує IDO1-активність (протизапальна дія), але при хронічному запаленні й резистентності до глюкокортикоїдів це пригнічення зникає. Таким чином, хронічна гіперактивація IDO1 є проявом одночасно порушення нейроендокринної і імунної регуляції. Клінічне дослідження A.H. Miller & C.L. Raison [6] підтвердило: рівні кінуреніну й відношення KYN/Trp (показник активності IDO1) підвищені у

пацієнтів з великим депресивним розладом, ПТСР, синдромом хронічної втоми і в онкологічних пацієнтів, що отримують цитокінову терапію. Саме введення IFN- α при хронічному гепатиті С відтворює у частини пацієнтів клінічну картину великої депресії, опосередковану переважно через IDO1-залежний КШ. Хінолінова кислота активує NMDA-рецептори та сприяє ексайтотоксичності, а 3-гідроксикінуренін має прооксидантні властивості, посилюючи ушкодження нейронів і підтримуючи нейрозапалення [8, 20], формуючи патологічне порочне коло «нейрозапалення-нейротоксичність» (Рис. 2).



Рисунок 2. Замкнене патологічне коло «нейрозапалення-нейротоксичність»

Джерело: розроблено авторами на основі A.H. Miller & C.L. Raison [6], A.A. Badawy *et al.* [7]

Водночас слід зазначити, що активація кінуренінового шляху не є універсальною ознакою депресивних розладів: підвищення відношення

KYN/Trp та активність IDO1 виявляють не у всіх пацієнтів з великим депресивним розладом, а їх вираженість значно варіює залежно від

ступеня запалення, коморбідної соматичної патології та методології дослідження. Це обмежує розгляд КШ як єдиного або обов'язкового патогенетичного механізму депресії та вказує на необхідність подальшої стратифікації пацієнтів

за біологічними підтипами [16-17]. Запропонована на Рисунку 3 інтегративна модель відображає послідовність патогенетичних подій від первинного тригера до кінцевого клінічного результату.

Інтегративна модель патогенезу психосоматичних розладів при хронічному стресі



Рисунок 3. Інтегративна модель патогенезу психосоматичних розладів при хронічному стресі

Джерело: розроблено авторами на основі E. Knezevic *et al.* [3], C.M. Pariante [4], A.H. Miller & C.L. Raison [6]

Первинним блоком моделі є хронічний стрес, який запускає каскад через активацію ГГН-осі та САС, що супроводжується підвищенням рівнів кортизолу та катехоламінів. Проміжні блоки моделі формуються послідовно: глюкокортикоїдна резистентність (зниження чутливості рецепторів до кортизолу), втрата імунного контролю, системне запалення (підвищення IL-1, IL-6, TNF-α) та активація мікроглії з порушенням гематоенцефалічного бар'єру, що в сукупності формує стан нейрозапалення. Ключовою точкою конвергенції моделі є активація IDO1, яка інтегрує імунний (цитокін-залежний) та нейроендокринний (кортизол-залежний) сигнальні шляхи, переключаючи метаболізм триптофану на кінуреніновий шлях. Це формує проміжну ланку хронізації: накопичення нейротоксичних метаболітів (кінуренін, квінолінова кислота) підтримує і посилює нейрозапалення, утворюючи самопосилуваний цикл – саме ця циклічність, а не лінійна послідовність, визначає хронічний і прогресуючий характер патології. Кінцевими блоками моделі є нейродегенерація/

дисфункція та власне психосоматичні розлади (депресія, СПК, серцево-судинні захворювання тощо). Виходячи з логіки моделі, потенційними терапевтичними мішенями є: глюкокортикоїдні рецептори (відновлення чутливості), про запальні цитокіни (антицитокінова терапія), фермент IDO1 (інгібітори IDO1) та кишковий мікробіом (пробіотична корекція дисбіозу), оскільки втручання на рівні точок конвергенції теоретично здатне розірвати самопосилуваний цикл хронізації ефективніше, ніж вплив на окремі периферичні ланки каскаду. Додатковим фактором є стан кишкового мікробіому [23-24]. Дисбіоз супроводжується підвищенням проникності кишкового бар'єра та транслокацією ліпополісахаридів у кровотік, що активує Toll-like рецептори та посилює продукцію цитокінів, підтримуючи системне і нейрозапалення [4, 11, 25].

Концепція осі ОМКМ трансформувалася з гіпотези у підтверджену нейробіологічну парадигму. Це багаторівнева комунікаційна система, що включає нервовий канал із блукаючим нервом і

ентеральною нервовою системою, імунний канал із цитокінами, Toll-like рецепторами та активацією мікроглії, ендокринний канал із гормонами та нейропептидами, зокрема серотоніном, пептидом YY, GLP-1 і мелатоніном, а також метаболічний канал, представлений коротколанцюговими жирними кислотами та іншими мікробними метаболітами [11]. Маса мікробіому становить близько 1-2 кг, а кількість мікробних клітин приблизно дорівнює кількості клітин організму. Близько 90-95 % серотоніну організму синтезується в кишечнику ентерохромафінними клітинами – переважно під регуляторним впливом кишкових бактерій та їхніх метаболітів, але не безпосередньо самими бактеріями. Кишковий мікробіом також бере участь у синтезі ГАМК, ацетилхоліну, норадреналіну і дофаміну у кількостях, достатніх для локальної нейрорегуляції. Бактерії є основним джерелом коротколанцюгових жирних кислот, які виконують численні системні функції та діють як інгібітори гістондеацетилази, тобто є епігенетичними регуляторами [23]. Психологічний стрес і підвищений кортизол змінюють склад мікробіому через кілька механізмів. Симпатична активація знижує кровопостачання кишечника і секрецію захисного слизу, що пригнічує коменсальну мікрофлору. Кортизол підвищує кишкову проникність шляхом порушення щільних контактів ентероцитів, зокрема зниження рівнів клоніну-1 і ZO-1, унаслідок чого бактеріальні антигени, такі як ліпополісахарид, проникають у кровотік і активують Toll-подібний рецептор 4, запускаючи системне запалення. Катеколаміни додатково стимулюють ріст патогенних бактерій, зокрема *Escherichia* та *Salmonella* [19].

Зворотний вплив мікробіому на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь реалізується через мікробні метаболіти триптофану та коротколанцюгові жирні кислоти, які регулюють секрецію серотоніну ентероендокринними клітинами і впливають на сигналізацію через блукаючий нерв до гіпоталамуса. Бактеріальні ліпополісахариди також здатні стимулювати секрецію кортикотропін-рилізінг-гормону. Окремі штами *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* продукують ГАМК і знижують рівень кортизолу при стресі [23]. Систематичний огляд R.G. Xiong *et al.* [9] показав, що при депресії та тривожних розладах мікробіом характеризується зниженням протизапальних продуцентів коротколанцюгових жирних кислот, таких як *Faecalibacterium prausnitzii* і *Roseburia*, та зростанням прозапальних таксонів, зокрема Enterobacteriaceae. Зменшення *Faecalibacterium* є одним із найбільш відтворюваних маркерів депресії. Підвищена кишкова проникність при хронічному стресі запускає системний запальний каскад, що включає активацію Toll-подібного рецептора 4, ядерного фактора NF-κB, продукцію прозапальних цитокінів і подальшу

активацію мікроглії з розвитком нейрозапалення. Теорія «мікробіота – інфламасома – мозок» підкреслює роль NLRP3-інфламасоми як додаткового механізму депресії, особливо у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника. Терапевтичні дані A. Icenhour *et al.* [23] засвідчили, що пробіотики, зокрема *Lactobacillus helveticus* R0052 у поєднанні з *Bifidobacterium longum* R0175, знижують рівень кортизолу і прояви тривоги та депресії, а застосування *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 і *Bifidobacterium breve* CCFM1025 підвищує ефективність стандартної фармакотерапії, що супроводжується нормалізацією мікробіому і метаболізму триптофану. Однак клінічна доказова база щодо ефективності пробіотиків у психіатрії залишається неоднорідною: результати окремих рандомізованих досліджень суперечливі, ефекти часто є штам-специфічними і непереносними на інші пробіотичні препарати, а більшість досліджень мають невеликий розмір вибірки та короткий період спостереження. Тому роль пробіотиків як ад'ювантної терапії психічних розладів потребує підтвердження у масштабніших і методологічно якісніших клінічних випробуваннях, перш ніж може бути рекомендована для широкого клінічного застосування [9, 23].

Синдром подразненого кишечника є найпоширенішим функціональним гастроінтестинальним розладом із поширеністю 10-15 % і переважанням у жінок, що проявляється хронічним абдомінальним болем, порушенням стільця та здуттям без структурних змін. Згідно з Римськими критеріями IV та концепцією DGBI, СПК розглядається як порушення осі мозок-кишківник, а не суто «психологічний» чи «органічний» розлад. Психологічний стрес є тригером загострення у понад 70% пацієнтів, водночас сам СПК підтримує хронічний стрес через bidirectional loop. Ранньодитячий стрес асоційований із розвитком СПК через епігенетичні зміни ГГН-осі, зокрема метилювання NR3C1 [18]. Дослідження A. Icenhour *et al.* [23] та L. Fardet *et al.* [24] показали гіперреактивність ГГН-осі при СПК: підвищену відповідь АКТГ на CRH, знижену активацію медіальної префронтальної кори та посилену моторну реакцію кишечника, що пов'язано з вісцеральною гіперчутливістю. CRH і кортизол прискорюють кишковий транзит, активують тучні клітини, підвищують проникність кишечника та змінюють мікробіом, сприяючи мікрозапаленню. Також виявлено підвищення CRH-позитивних нейронів у підслизовому сплетенні, що свідчить про локальну гіперактивацію CRH-системи [18]. Таким чином, у патогенезі психосоматичних розладів формується взаємодія нейроендокринних, імунних і метаболічних механізмів, у центрі якої знаходиться порочне коло глюкокортикоїдної резистентності, хронічного запалення, активації кінуренінового шляху та нейротоксичних ефектів його метаболітів [4, 6,

9]. Це відповідає сучасним концепціям психонейроімуннології, зокрема A. Farzi *et al.* [25] та X. Gong *et al.* [26], та обґрунтовує необхідність інтегративного підходу до терапії. Хронічне нейрозапалення також спричиняє метаболічні зміни в ЦНС через активацію IDO1, що переключає метаболізм триптофану на кінуреніновий шлях із накопиченням нейротоксичних метаболітів, які додатково активують мікроглію та підтримують патологічне «порочне коло» нейрозапалення і нейротоксичності.

ВИСНОВКИ

1. За даними аналізу літератури систематизовано сучасні уявлення про роль стрес-реалізуючих систем – гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та симпатoadреналової системи – у формуванні психосоматичних розладів, що реалізуються через нейроендокринні, імунні та метаболічні механізми.

2. Аналіз літератури засвідчив, що ключовою ланкою патогенезу є дисрегуляція глюкокортикоїдного сигналіngu у вигляді глюкокортикоїдної резистентності, яка призводить до втрати контролю над запальною відповіддю та формування системного запалення.

3. За даними літератури, нейрозапалення виступає центральним патогенетичним механізмом, що формується внаслідок активації мікроглії, підвищення рівня прозапальних цитокінів та порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру.

4. Аналіз сучасних джерел дає підстави стверджувати, що кінуреніновий шлях метаболізму триптофану через активацію IDO1 є ключовою точкою конвергенції між імунною та нейроендокринною системами, що сприяє накопиченню нейротоксичних метаболітів і розвитку когнітивних та афективних порушень.

5. На підставі огляду літератури обґрунтовано роль осі мікробіом–кишківник–мозок як важливого модифікатора стрес-індукованих змін через вплив на проникність кишкового бар'єру, продукцію ліпополісахаридів та активацію системного запалення.

6. На основі узагальнення наукових даних запропоновано інтегративну патогенетичну модель, що об'єднує гіперактивацію ГГН-осі, нейрозапалення, кінуреніновий метаболізм, епігенетичні зміни та дисбіоз мікробіому у єдиний взаємопов'язаний каскад.

7. За даними аналізу літератури виділено патологічне «порочне коло», при якому хронічний стрес через глюкокортикоїдну дисфункцію та імунну

активацію підтримує самопосилювану систему нейрозапалення, що лежить в основі хронізації психосоматичних розладів.

8. Аналіз сучасної наукової літератури обґрунтовує необхідність розгляду психосоматичної патології як системного мультифакторного процесу, де ключову роль відіграє взаємодія нейроендокринної, імунної та мікробіомної регуляції.

Обмеження дослідження. Дослідження має ряд обмежень. По-перше, наративний характер огляду з елементами систематизованого пошуку не виключає суб'єктивності у відборі та інтерпретації джерел. По-друге, значна частина проаналізованих механізмів (зокрема, роль IDO1, мікробіому та епігенетичних змін) досліджена переважно на тваринних моделях або в невеликих клінічних вибірках, що обмежує пряме перенесення висновків на клінічну практику. По-третє, гетерогенність нозологічних груп (депресія, ПТСР, СПК, серцево-судинні розлади), які розглядались спільно в межах психосоматичної моделі, ускладнює формулювання універсальних патогенетичних закономірностей.

Перспективи подальших досліджень. Перспективними напрямками подальших досліджень є: проведення систематичних оглядів і метааналізів за окремими нозологічними групами з урахуванням специфіки їхніх патогенетичних механізмів; клінічна валідація запропонованої інтегративної моделі шляхом багатоцентрових когортних досліджень; вивчення IDO1 і метаболітів кінуренінового шляху як потенційних біомаркерів тяжкості та прогнозу психосоматичних розладів; а також дослідження пробіотичних і таргетних психофармакологічних втручань, спрямованих на ключові точки конвергенції описаного патогенетичного каскаду.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри патофізіології НМУ імені О. О. Богомольця «Патогенетичні механізми та обґрунтування шляхів корекції пошкодження органів при впливі зовнішніх факторів на організм», державний реєстраційний номер 0126U001773.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Немає.

ДЖЕРЕЛА

- [1] World Health Organization. Depression [Internet]. 2023 [cited 2026 January 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [2] Churchill NW, Hutchison MG, Graham SJ, Schweizer TA. Disturbances in brain physiology due to season play: A multi-sport study of male and female university athletes. *Front Physiol.* 2021;12:653603. DOI: [10.3389/fphys.2021.653603](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.653603)

- [3] Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The role of cortisol in chronic stress, neurodegenerative diseases, and psychological disorders. *Cells*. 2023;12(23):2726. DOI: [10.3390/cells12232726](https://doi.org/10.3390/cells12232726)
- [4] Pariante CM. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(6):554–9. DOI: [10.1016/j.euroneuro.2017.04.001](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001)
- [5] Wong DL, Tai TC, Wong-Faull DC, Claycomb R, Meloni EG, Myers KM, et al. Epinephrine: a short- and long-term regulator of stress and development of illness: A potential new role for epinephrine in stress. *Cell Mol Neurobiol*. 2012;32(5):737–48. DOI: [10.1007/s10571-011-9768-0](https://doi.org/10.1007/s10571-011-9768-0)
- [6] Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22–34. DOI: [10.1038/nri.2015.5](https://doi.org/10.1038/nri.2015.5)
- [7] Badawy AA, Dawood S, Bano S. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism in pathophysiology and therapy of major depressive disorder. *World J Psychiatry*. 2023;13(4):141–8. DOI: [10.5498/wjp.v13.i4.141](https://doi.org/10.5498/wjp.v13.i4.141)
- [8] Khlevner J, Park Y, Margolis KG. Brain-gut axis: Clinical implications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(4):727–39. DOI: [10.1016/j.gtc.2018.07.002](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.002)
- [9] Xiong RG, Li J, Cheng J, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, et al. The role of gut microbiota in anxiety, depression, and other mental disorders as well as the protective effects of dietary components. *Nutrients*. 2023;15(14):3258. DOI: [10.3390/nu15143258](https://doi.org/10.3390/nu15143258)
- [10] Warren A, Nyavor Y, Beguelin A, Frame LA. Dangers of the chronic stress response in the context of the microbiota-gut-immune-brain axis and mental health: A narrative review. *Front Immunol*. 2024;15:1365871. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1365871](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1365871)
- [11] Verma A, Inslicht SS, Bhargava A. Gut-brain axis: Role of microbiome, metabolomics, hormones, and stress in mental health disorders. *Cells*. 2024;13(17):1436. DOI: [10.3390/cells13171436](https://doi.org/10.3390/cells13171436)
- [12] Kaur J, Gandhi J, Sharma S. [Physiology, cortisol](#). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- [13] Goldstein DS, Kopin IJ. Linking stress, catecholamine autotoxicity, and allostatic load with neurodegenerative diseases: A focused review in memory of Richard Kvetnansky. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(1):13–24. DOI: [10.1007/s10571-017-0497-x](https://doi.org/10.1007/s10571-017-0497-x)
- [14] Goldstein DS, Kopin IJ. Evolution of concepts of stress. *Stress*. 2007;10(2):109–20. DOI: [10.1080/10253890701288935](https://doi.org/10.1080/10253890701288935)
- [15] Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Köhler CA, Barichello T, McIntyre RS, et al. Gut microbiota, bacterial translocation, and interactions with diet: Pathophysiological links between major depressive disorder and non-communicable medical comorbidities. *Psychother Psychosom*. 2017;86(1):31–46. DOI: [10.1159/000448957](https://doi.org/10.1159/000448957)
- [16] Ogyu K, Kubo K, Noda Y, Iwata Y, Tsugawa S, Omura Y, et al. Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:16–25. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2018.03.023](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.023)
- [17] Holmes L Jr, Shutman E, Chinaka C, Deepika K, Pelaez L, Dabney KW. Aberrant epigenomic modulation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in early life stress and major depressive disorder correlation: Systematic review and quantitative evidence synthesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(21):4280. DOI: [10.3390/ijerph16214280](https://doi.org/10.3390/ijerph16214280)
- [18] Tang HY, Jiang AJ, Wang XY, Wang H, Guan YY, Li F, et al. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: A narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1187. DOI: [10.21037/atm-21-2779](https://doi.org/10.21037/atm-21-2779)
- [19] Mourtzi N, Sertedaki A, Charmandari E. Glucocorticoid signaling and epigenetic alterations in stress-related disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5964. DOI: [10.3390/ijms22115964](https://doi.org/10.3390/ijms22115964)
- [20] Turecki G, Meaney MJ. Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: A systematic review. *Biol Psychiatry*. 2016;79(2):87–96. DOI: [10.1016/j.biopsych.2014.11.022](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.022)
- [21] Wittenborn AK, Rahmandad H, Rick J, Hosseinichimeh N. Depression as a systemic syndrome: Mapping the feedback loops of major depressive disorder. *Psychol Med*. 2016;46(3):551–62. DOI: [10.1017/S0033291715002044](https://doi.org/10.1017/S0033291715002044)
- [22] Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: Mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):322–32. DOI: [10.1016/j.cgh.2018.10.002](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.10.002)
- [23] Icenhour A, Witt ST, Elsenbruch S, Lowén M, Engström M, Tillisch K, et al. Brain functional connectivity is associated with visceral sensitivity in women with irritable bowel syndrome. *Neuroimage Clin*. 2017;15:449–57. DOI: [10.1016/j.nicl.2017.06.001](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.06.001)
- [24] Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1982–90. DOI: [10.1093/rheumatology/ker017](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker017)

- [25] Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut microbiota and the neuroendocrine system. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):5–22. DOI: [10.1007/s13311-017-0600-5](https://doi.org/10.1007/s13311-017-0600-5)
- [26] Gong X, Chang R, Zou J, Tan S, Huang Z. The role and mechanism of tryptophan-kynurenine metabolic pathway in depression. *Rev Neurosci*. 2023;34(3):313–24. DOI: [10.1515/revneuro-2022-0047](https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0047)

Maryna Tsvetkova

Senior Lecturer
Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-8796-009x>

Nataliia Korzh

Student
Bogomolets National Medical University
01601, 13 Taras Shevchenko Blvd, Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0007-7846-4576>

Pavlo Petrushanko

Postgraduate Student
Private Higher Educational Institution “Kyiv Medical University”
01004, 17-A Velyka Vasylkivska Str., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0009-0005-0212-9961>

Psychoneuroimmunological mechanisms of stress-induced mental and psychosomatic disorders

Abstract

Relevance. Psychosomatic disorders represent a significant medical and biological problem, as their development is linked to the chronic activation of stress-mediating systems, in particular the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immuno-inflammatory mechanisms, which contribute to the development and progression of somatic pathology. Despite a considerable body of research, the pathogenesis of psychosomatic disorders requires an integrative synthesis that takes into account the interaction of neuroendocrine, immunoinflammatory and metabolic mechanisms, in particular neuroinflammation, glucocorticoid resistance, activation of the kynurenine pathway and gut dysbiosis. The relevance of this study stems from the need to systematise these data and develop a comprehensive pathogenetic model that can serve as a basis for improving the diagnosis and treatment of psychosomatic disorders.

Aim. To systematise current scientific data on the psychoneuroimmunological mechanisms underlying the development of stress-induced mental and psychosomatic disorders by analysing the neuroendocrine, immuno-inflammatory, neurotransmitter and microbiome changes that arise under the influence of chronic stress and contribute to the development of psychosomatic pathology.

Materials and methods. The study involved a narrative analysis of current scientific publications in the PubMed, PMC and Scopus databases for the period 2015–2025 (187 identified, 26 included in the final analysis). Methods of systematic analysis, generalisation and comparison of scientific data were employed.

Results. This study systematises an integrative approach to the pathogenesis of psychosomatic disorders, uniting neuroendocrine, immune, metabolic and microbiome mechanisms into a single, interconnected cascade. Key points of convergence (the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, indoleamine 2,3-dioxygenase 1, neuroinflammation) have been identified, and the concept of a pathological “vicious circle” that drives the chronicity of the process has been substantiated. It has been shown that chronic stress, via glucocorticoid resistance, neuroinflammation and kynurenine metabolism, forms a self-reinforcing pathological cycle, which underlies the chronicity of psychosomatic disorders.

Conclusions. Psychosomatic pathology should be regarded as a systemic, multifactorial process in which the interaction of neuroendocrine, immune and microbiome regulation plays a key role.

Practical value. The findings presented here can be used to deepen the understanding of the pathogenesis of psychosomatic diseases and to identify promising therapeutic targets.

Keywords: hypothalamic-pituitary-adrenal axis; glucocorticoid resistance; neuroinflammation; kynurenine pathway; “microbiome-gut-brain” axis.

МЕДИЧНА НАУКА УКРАЇНИ

**Том 22, № 2
2026**

Відповідальний секретар:

Яна Ушко

Технічний секретар:

Ніна Васько

Підписано до друку 28.05.2026 р.

Формат 60×84/8

Ум. друк. арк. 23

Наклад 100 прим.

Видавництво: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна

E-mail: msu@medjournal.org.ua

<https://nmuofficial.com/zhurnal-medychna-nauka-ukrayiny/>