

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2022, Vol. 18, № 4

Medical Science of Ukraine, 2022, Vol. 18, № 4



ISSN 2664-472X



18

9 772664 472004

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Medical science of Ukraine
2022, Vol. 18, No. 4

Certificate of state registration:
KB № 21521-11421 IIP dated 18.08.2015

Periodicity:
published four times a year

Scientific and practical journal in the field: Medicine.
Distributed in Ukraine and abroad

Founder:
Bogomolets National Medical University

Editor in Chief: Zemskov S. V.

Deputy Editor-in-Chief:
Kanyura O. A., Babel N. (Germany)

Members of the editorial board:
Gruzeva O. V. (Sweden), Grando S. O. (USA), Babel N. (Germany), Kulchytsky V. A. (Belarus), Srivastava H. M. (Canada), Shamsi Sh. (India), Kafipour R. (Iran), Omelchuk S. T., Zakharash U. M., Ziablitshev S. V., Nizhenkivska I. V., Khaytovych M. V., Iaremenko O. B., Natrus L.V., Dyndar O. A., Guryanov V. G., Chaly K. O., Dzhus M.B., Panova T. I., Zhegulovych Z. E., Zhaboedov D. G., Ventskiivskiy B. M., Mykhailachenko B. V., Ushko Ia. A., Nishkumay O. I., Netyazhenko N. V., Kulbashna Y. A., Vygovska O. V. (Ukraine)

The journal «Medical Science of Ukraine» is included in the list of scientific professional editions of Ukraine (category «B»), which are recommended for publication of dissertation materials for obtaining scientific degrees of the doctor of sciences (Sc.D.) and candidate of sciences (Ph.D.).

Branch of science – medical sciences in the following specialties:

221 – Dentistry
222 – Medicine
224 – Technologies of medical diagnostics and treatment
225 – Medical psychology
226 – Pharmacy, industrial pharmacy
227 – Physical therapy, occupational therapy
228 – Pediatrics
229 – Public Health

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 26th of November, 2020, No. 1471 (Appendix 3, paragraph 44)
Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 13th of March, 2017, No. 374
The decision of the State Accreditation Commission of Ukraine on 18th of November, 2009, № n 1-05/5

Address of the editor:
Shevchenko's boulevard, 13, Kyiv, 01601

For correspondence:
01601, Kyiv, Shevchenko's boulevard, 13
Tel/fax (044) 234-69-75; (095) 244-27-26

Web-site: msu-journal.com

E-mail: msu@nmu.ua; msu.nmu34@gmail.com

For the reliability of the information in the publications, the authors of the article bear responsibility. Author's materials do not always reflect the point of view of the editorial staff.
In case of reprinting the reference is required.

Signed for print on December 27, 2022
Conditional printed sheets 9,3. Format 60x84 1/8.
Circulation 500 copies.
Published by Publishing House Helvetica
Ukraine, Odesa, street Inglezi, 6/1
Phone: +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Certificate of the subject of publishing
DK № 7623 dated June 22, 2022.

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Медицина наука України
2022, Т. 18, № 4

Свідоцтво про державну реєстрацію
KB № 21521-11421 IIP від 18.08.2015

Періодичність видання:
1 раз на квартал
Галузь науки: медична
Категорія: Б
Статус видання: розповсюджується в Україні та за кордоном

Засновник
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Головний редактор: Земсков С. В.

Заступники редактора:
Канюра О. А., Babel N. (Німеччина)

Члени редколегії:
Gruzeva O. V. (Швеція), Grando S. O. (США), Babel N. (Німеччина), Кульчицький В. А. (Білорусь), Srivastava H. M. (Канада), Shamsi Sh. (Індія), Kafipour R. (Іран), Омельчук С. Т., Захараш Ю. М., Зяблицев С. В., Ніженківська І. В., Хайтович М. В., Яременко О. Б., Натрус Л. В., Диндар О. А., Гур'янов В. Г., Чалий К. О., Джус М. Б., Панова Т. І., Жегулович З. Є., Жабосдов Д. Г., Венцківський Б. М., Михайліченко Б. В., Ушко Я. А., Нішкумай О. І., Нетяженко Н. В., Кульбашна Я. А., Виговська О. В. (Україна)

Журнал «Медицина 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 «Медицина», спеціальності:

221 – стоматологія
222 – медицина
224 – технології медичної діагностики та лікування
225 – медична психологія
226 – фармація, промислова фармація
227 – фізична терапія, ерготерапія;
228 – педіатрія;
229 – громадське здоров'я

Наказ Міністерства освіти та науки України від 26.11.2020, № 1471 (Додаток 3, пункт 44)
Наказ Міністерства освіти та науки України від 13.03.2017, № 374
Постанова Президії Вищої Атестаційної Комісії України від 18.11.2009, № n 1-05/5

Адреса редакції:
01601, м. Київ, бульв. Шевченка, 13

Для кореспонденції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Тел./факс (044) 234-69-75; моб. (095) 244-27-26 (секретар)

Сайт видання: msu-journal.com

E-mail: msu@nmu.ua; msu.nmu 34@gmail.com

За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори статті. Авторські матеріали не завжди віддзеркалюють точку зору редакції.
При передруку посилання обов'язкове.

Підписано до друку 27.12.2022
Ум. друк. арк. 9,3. Формат 60x84 1/8.
Тираж 500 прим. Зам. 28-03.
Надруковано у ТОВ «Видавничий дім «Гельветика»
Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефони: +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2022. Т. 18, № 4

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2022>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Коваль Д.Б., Данелюк В.Б., Пилипів В.В.,
Миколенко А.З. Особливості структурної та
функціональної перебудови паренхіми сім'яників
щурів при дозованому стенозі аорто-клубового
сегменту

Коваль Д.Б., Косович А.С., Левенець О.О.,
Гладій О.І., Миколенко А.З. Динаміка
патоморфологічних змін міокарда при хронічному
експериментальному ендотоксикозі

Panova T.I., Myronenko O.I. Influence of ketosis and
glycemia levels on craving for ethanol in alcoholized
rats

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Яременко О.Б., Коляденко Д.І. Спектр клінічних
проявів, аутоантитілі та рівень маркерів запалення
у чоловіків із системним червоним вовчаком

Колосович І.В., Ганоль І.В. Фактори підвищення
внутрішньочеревного тиску у хворих з ускладненим
перебігом гострого панкреатиту

Чернецька Н.В., Дубик Л.В. Застосування статинів
для лікування хворих на хронічне обструктивне
захворювання легень із супутнім цукровим
діабетом типу 2

Мозирська О.В. Роль антимікотичної терапії
в лікуванні atopічного дерматиту у дітей

CONTENT

THEORETICAL MEDICINE

Koval D.B., Daneliuk V.B., Pylypiv V.V.,
Mykolenko A.Z. Peculiarities of the structural and func-
tional rearrangement of the parenchyma of the testes of
rats with dosed stenosis of the aorto-iliac
segment

Koval D.B., Kosovych A.S., Levenets O.O.,
Hladiy O.I., Mykolenko A.Z. Dynamics of pathomo-
rphological changes of the myocardium in chronic
experimental endotoxycosis

Panova T.I., Myronenko O.I. Influence of ketosis and
glycemia levels on craving for ethanol in alcoholized
rats

CLINICAL MEDICINE

Iaremenko O.B., Koliadenko D.I. Spectrum of clinical
manifestations, autoantibodies and levels of inflamma-
tory markers in men with systemic lupus erythematosus

Kolosovych I.V., Hanol I.V. Factors increasing intra-
abdominal pressure in patients with a complicated
course of acute pancreatitis

Chernetska N.V., Dubyk L.V. The use of statins for the
treatment of chronic obstructive pulmonary disease and
type 2 diabetes

Mozyrska O.V. The role of antifungal therapy
in the treatment of atopical dermatitis in children

Soni H., Kacker S., Saboo N., Sorout J. A study to correlate pulmonary function test and maximum oxygen consumption in healthy young adults

Рушай А.К., Байда М.В., Мартинчук О.О.
Використання антигортальних препаратів у комплексному лікуванні незрощень кісток гомілк

Хоменко І.П., Хорошун Е.М., Макаров В.В., Негодуйко В.В., Тertiшній С.В., Майданюк В.П., Вайс Б., Корнієнко С.М. Дефініції хірургічної допомоги пораненим з вогнепальними дефектами м'яких тканин на III та IV рівнях надання медичної допомоги при проведенні АТО/ООС

ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

Hozak S.V., Yelizarova O.T., Stankevych T.V., Parats A.N. Main factors of the negative impact of the COVID-19 pandemic on mental health of children

Зуб В.О. Аналіз результативності програм профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями в західних областях України

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ, ЕРГОТЕРАПІЯ

Ульяницька Н.Я., Ребрик Ю.Ю., Якобсон О.О., Ушко Я.А., Сітовський А.М., Усова О.В. Оцінка якості життя у пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом та розладами адаптації

ОГЛЯДИ

Цуперяк С.С., Мочалов Ю.О. Напрямки вдосконалення остеопластичних матеріалів для стоматологів. Огляд

51 *Soni H., Kacker S., Saboo N., Sorout J.* A study to correlate pulmonary function test and maximum oxygen consumption in healthy young adults

57 *Rushay A.K., Baida M.V., Martynchuk O.O.* Use of anti-coagulant drugs in the complex treatment of nonunion of tibia bones

65 *Khomenko I.P., Khoroshun E.M., Makarov V.V., Nehoduyko V.V., Tertyshnyi S.V., Maidanyuk V.P., Weiss B., Kornienko S.M.* Definitions of surgical care to wounded with soft tissues defects gunshot wounds on the III and the IV levels of medical care maintenance during the ATO/JFO

PUBLIC HEALTH

74 *Hozak S.V., Yelizarova O.T., Stankevych T.V., Parats A.N.* Main factors of the negative impact of the COVID-19 pandemic on mental health of children

81 *Zub V.O.* Analysis of the effectiveness of cancer prevention and control programs in western regions of Ukraine

PHYSICAL THERAPY, OCCUPATIONAL THERAPY

89 *Ulianytska N.Y., Rebryk Y.Y., Yakobson O.O., Ushko Ia.A., Sitovskyi A.M., Usova O.V.* Quality assessment of patients' life with post-traumatic stress disorder and adjustment disorders

REVIEW

94 *Tsuperyak S.S., Mochalov I.O.* Ways for improvement the osteoplastic materials for dentistry. Review

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ПАРЕНХИМИ СІМ'ЯНИКІВ ЩУРІВ ПРИ ДОЗОВАНОМУ СТЕНОЗІ АОРТО-КЛУБОВОГО СЕГМЕНТУ

Коваль Д.Б. <https://orcid.org/0000-0002-8958-1731>

Данелюк В.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5927-7328>

Пилин В.В. <https://orcid.org/0000-0002-6531-3556>

Миколенко А.З. <https://orcid.org/0000-0002-3906-0305>

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

koval_dmybog@tdmu.edu.ua

Актуальність. Абдомінальна ішемічна хвороба є загальним терміном, що характеризує різноманітні клінічні синдроми ураження органів травної системи при порушенні кровотоку у черевній частині аорти та її гілках, внаслідок чого виникає невідповідність кровопостачання внутрішніх органів до їх енергетичних потреб з подальшим розвитком у них хронічної ішемії, некрозу клітин та тканини.

Ціль: встановити характерні особливості динаміки перебудови кровоносного русла сім'яників щурів при дозованому стенозі аорто-клубового сегменту.

Матеріали та методи. Експеримент проведено на 48 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях середнім віком 3 місяці та масою 180200 г. Тварини були розділені на дві групи: дослідну (n=36) та контрольну (n=12). У тварин експериментальної групи моделювали дозований стеноз аорто-клубового сегменту. Попереднє знечудження тварин здійснювали з допомогою внутрішньом'язових ін'єкцій кетаміну (50 мг/мл) в перерахунок 0,083 мг/г маси тіла. Після проведення лапаротомії через серединний розріз по білій лінії черевної стінки, виділяли черевну аорту та здійснювали її компресію на 1/3 діаметра шляхом накладання шовкової лігатури. Ступінь звуження контролювали за допомогою металевого зонда з конусоподібним наконечником. На 1, 3, 7 та 14 день тварин виводили із експерименту та проводили органометричну оцінку стану сім'яників з визначенням наступних показників: масу органу встановлювали за допомогою ваги торсійної ВТ-500, довжину та ширину вимірювали, використовуючи штангенциркуль. Після чого відбирали шматочки тканини сім'яників та фіксували їх у 10 % розчині нейтрального формаліну та в 96° етиловому спирті. Отримані парафінові зрізи товщиною 57 мкм фарбували гематоксиліном і еозином та проводили мікроскопічне дослідження серії гістологічних зрізів.

Результати. Через добу після моделювання експериментального стенозу аорто-клубового сегменту при мікроскопічному дослідженні структур яєчка спостерігався значний набряк стромы органу. Інтерстиціальна тканина нерівномірно розташовувалась між звивистими сім'яними трубочками, просвіт між якими був незначно розширеним. Внутрішня структура самих каналців залишалась збереженою, в них чітко диференціювались шари сперматогенних клітин, що перебували на різних стадіях дозрівання. На третю добу спостереження попередньо виявлені ознаки розладів органного кровообігу яєчка продовжували наростати. Набряк інтерстиціальної тканини яєчка незначно зменшився, проте до нього приєдналися зміни у структурі клітин сперматогенного епітелію. Проявом яких стало відшарування сперматогоній від базальної мембрани каналців та розширення проміжків між рядами сперматогенних клітин. Стінки дрібних артерій та артеріол все ще були значно потовщеними. На 7 добу на тлі значного зменшення набряку простору між звивистими сім'яними трубочками починали наростати дистрофічні зміни тканини яєчка. На 14 добу спостерігали ще більш виражені ознаки розладів органної гемодинаміки та, як наслідок, порушення трофіки сім'яників експериментальних тварин. Проявом таких змін було виражене артеріальне та венозне повнокров'я. Артерії великого калібру були значно кровонаповненими, на фоні цього дрібні та артерії середнього калібру, особливо артеріоли, мали потовщені стінки та помітно звужений просвіт.

Висновок. При дозованому стенозі аорто-клубового сегменту виникають значні розлади центральної гемодинаміки, характерні при оклюзійних захворюваннях аорти та її гілок. Внаслідок цього у сім'яниках статевозрілих щурів-самців виникають дистрофічні зміни клітин сперматогенного епітелію та знижується функціональна активність органу, що може складати основу для розвитку непліддя.

Ключові слова: дистрофія, стеноз, сім'яники, аорто-клубовий сегмент.

Актуальність. Відомо, що сперматогенез є надзвичайно динамічним процесом, саме тому клітини сперматогенного епітелію активно реагують на дію екзогенних та ендогенних вражаючих факторів. Одним з основних внутрішніх чинників, що призводить до розвитку чоловічого непліддя, вважається циркуляторна гіпоксія, внаслідок якої виникають структурні зміни у звивистих сім'яних

трубачах та інтерстиційній тканині яєчка [2]. До найбільш частих чинників, що призводять до розладів органної гемодинаміки яєчка, відносять: варикозне розширення вен лозоподібного сплетення (10-35 %), наявність косої пахвинної грижі (1 %), або ж проведена герніопластика [4]. За згаданих умов відбувається часткова компресія структур сім'яного канатика, внаслідок чого виникає

гостра або ж хронічна ішемія яєчка, підвищення в ньому венозного тиску та розлади терморегуляції органу. У недавніх публікаціях знаходимо достатньо даних про те, що за згаданих патологічних станів виникають структурні зміни тканини яєчка з порушенням його ендокринної та сперматогенної функцій [1]. Саме тому все більше уваги науковців приділяється можливим методам корекції виникнення таких змін при відновленні нормального кровотоку в яєчку після варикоцеляктомії та проведеної герніопластики [6]. Абдомінальна ішемічна хвороба є загальним терміном, що характеризує різноманітні клінічні синдроми ураження органів травної системи при порушенні кровотоку у черевній частині аорти та її гілках, внаслідок чого виникає невідповідність кровопостачання внутрішніх органів до їх енергетичних потреб з подальшим розвитком у них хронічної ішемії та некрозу клітин та тканини. Серед чинників, що призводять до виникнення даного патологічного стану, виділяють внутрішньосудинні (62-90 %) та екстравазальні (10-38 %) фактори. Найбільш частою причиною появи інтравазальних уражень є атеросклероз (52-88 %) та неспецифічний аорто-артерейт (22-30 %). До екстравазальної компресії найчастіше призводить дугоподібна зв'язка діафрагми та її медіальна ніжка (40-72 %) [8].

Ціль: встановити характерні особливості динаміки перебудови кровоносного русла сім'яників щурів при дозованому стенозі аорто-клубового сегменту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експеримент проведено на 48 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях середнім віком 3 місяці та масою 180±200 г. Піддослідні тварини утримувались у стандартних для віварію умовах (кількість особин у одній не перевищувала 10 тварин). Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням правил, передбачених Європейською конвенцією по нагляду за використанням хребетних тварин з науковою метою (Страсбург, 1985). Усі тварини були розділені на дві групи: дослідну та контрольну, до останньої увійшло 12 тварин. Експериментальну групу склали 36 тварин із модельованим дозованим стенозом аорто-клубового сегменту. Усі оперативні маніпуляції виконувались з дотриманням правил асептики та антисептики. Попереднє знечуження тварин здійснювали з допомогою внутрішньом'язових ін'єкцій кетаміну (50 мг/мл) в перерахунку 0,083 мг/г маси тіла. Після проведення лапаротомії через серединний розріз

по білій лінії черевної стінки, виділяли черевну аорту та здійснювали її компресію на 1/3 діаметра шляхом накладання шовкової лігатури. Ступінь звуження контролювали за допомогою металевго зонда з конусоподібним наконечником за уже відомою методикою [4]. На 1, 3, 7 та 14 день тварин виводили із експерименту та проводили органометричну оцінку стану сім'яників з визначенням наступних показників: масу органу встановлювали за допомогою ваги торсійної ВТ-500, довжину та ширину вимірювали, використовуючи штангенциркуль. Після чого відбирали шматочки тканини сім'яників та фіксували їх у 10 % розчині нейтрального формаліну та в 96° етиловому спирті. Отримані парафінові зрізи товщиною 57 мкм фарбували гематоксиліном і еозином та проводили мікроскопічне дослідження серії гістологічних зрізів

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Через добу після моделювання експериментального стенозу аорто-клубового сегменту при мікроскопічному дослідженні структур яєчка спостерігався значний набряк строми органу (рис. 1).

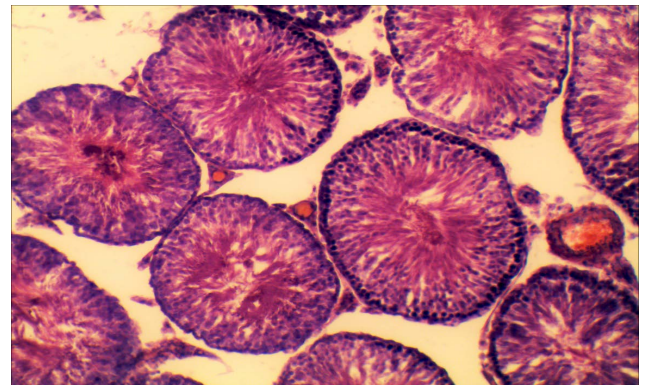


Рис. 1. Мікрофотографія гістологічного зрізу яєчка щура через 1 добу після модельованого стенозу аорто-клубового сегменту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 140.

Набряк інтерстиціальної тканини яєчка з розширенням просвіту між сусідніми канальцями

Інтерстиціальна тканина нерівномірно розташовувалась між звивистими сім'яними трубочками, просвіт між якими був незначно розширеним. При цьому внутрішня структура самих канальців залишалась збереженою, в них чітко диференціювались шари сперматогенних клітин, що перебували на різних стадіях дозрівання. Описані зміни виникли на тлі артеріального та більш вираженого венозного повнокров'я. Стінки

дрібних артерій та артеріол були незначно потовщеними. На третю добу спостереження попередньо виявленні ознаки розладів органного кровообігу яєчка продовжували наростати (рис. 2).

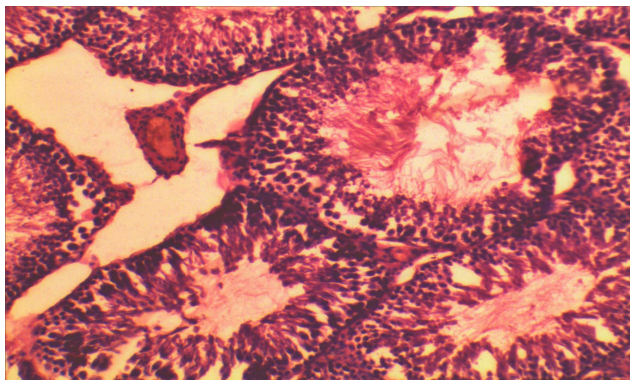


Рис. 2. Мікрофотографія гістологічного зрізу яєчка щура через 3 доби після модельованого стенозу аорто-клубового сегменту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 140$

Набряк інтерстиціальної тканини яєчка незначно зменшився, проте до нього приєдналися зміни у структурі клітин сперматогенного епітелію. Проявом яких стало відшарування сперматогоній від базальної мембрани каналців та розширення проміжків між рядами сперматогенних клітин. Стінки дрібних артерій та артеріол все ще були значно потовщеними.

На 7 добу спостереження на тлі значного зменшення набряку простору між звивистими сім'яними трубками починали наростати дистрофічні зміни тканини яєчка (рис. 3).

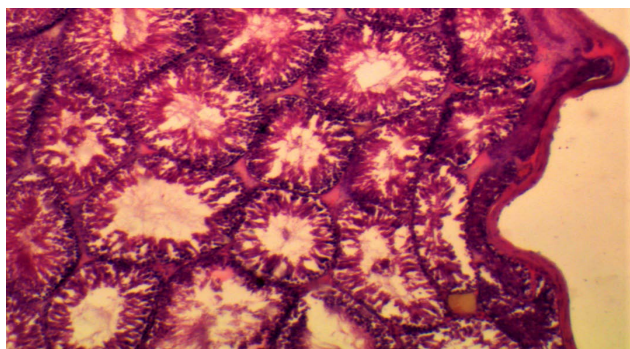


Рис. 3. Мікрофотографія гістологічного зрізу яєчка щура через 7 діб після модельованого стенозу аорто-клубового сегменту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 90$

Зокрема артерії більшого калібру були розтягнутими за рахунок значного кровонаповнення. На фоні судинних реакцій поглиблювались дистрофічні зміни у звивистих сім'яних трубках, що

проявлялись зменшенням кількості шарів сперматогенних клітин та частковим спустошенням їх просвіту. Характерною, в даний термін спостереження, була поява хвилеподібних нерівностей білкової оболонки яєчка.

На 14 добу спостереження спостерігали ще більш виражені ознаки розладів органної гемодинаміки та, як наслідок, порушення трофіки сім'яників експериментальних тварин. Проявом таких змін було виражене артеріальне та венозне повнокров'я. Артерії великого калібру були значно кровонаповненими, на фоні цього дрібні та артерії середнього калібру, особливо артеріоли, мали потовщені стінки та помітно звужений просвіт (рис. 4).

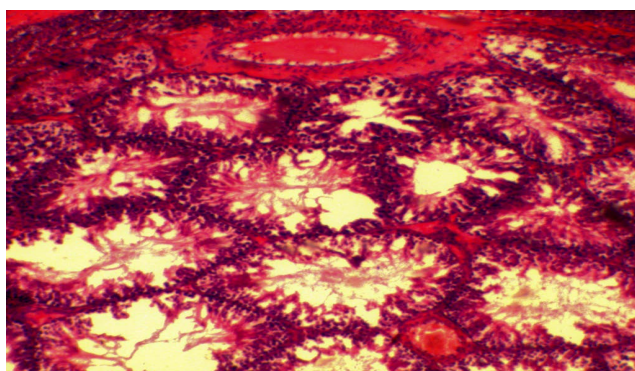


Рис. 4. Мікрофотографія гістологічного зрізу яєчка щура через 14 діб після модельованого стенозу аорто-клубового сегменту. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 90$

На фоні виявлених судинних реакцій частина звивистих сім'яних трубочок виглядала спустошеною, із значним зменшенням кількості та ділянками відсутності клітин сперматогенного епітелію. Місцями можна було спостерігати ділянки початкових склеротичних змін інтерстиціальної тканини яєчка з порушенням цілісності стінки самих каналців, контури яких були деформованими та втрачали округлу чи округло-овальну форму.

ВИСНОВКИ

При дозованому стенозі аорто-клубового сегменту виникають значні розлади центральної гемодинаміки, характерні при оклюзійних захворюваннях аорти та її гілок. Внаслідок цього у сім'яниках статевозрілих щурів-самців виникають дистрофічні зміни клітин сперматогенного епітелію та знижується функціональна активність органу, що може складати основу для розвитку непліддя.

REFERENCES

- Bredahl K, Jensen L, Schroeder T, Sillesen H, Nielsen H, Eiberg J. Mortality and complications after aortic bifurcated bypass procedures for chronic aortoiliac occlusive disease. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;62(1):75-82. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.02.025
View at:
Publisher Site: [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(15\)00275-X/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(15)00275-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26115920/>
- Celeb M, Paul AGA. Assessment of ischaemia-reperfusion injury in the mice testis by using contrast ultrasound molecular imaging. *Andrologia*. 2016;48(9):907-913. DOI: 10.1111/and.12531
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/and.12531>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26790985/>
- Alsaikhan B, Alrabeeah K, Delouya G, Zini A. Epidemiology of varicocele. *ASIAN J Androl*. 2016;18(2):179-181. DOI: 10.4103/1008-682X.172640
View at:
Publisher Site: <https://www.ajandrology.com/article.asp?issn=1008-682X;year=2016;volume=18;issue=2;spage=179;epage=181;aulast=Alsaikhan>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763551/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4770482/>
- Azenabor A, Ekun AO, Akinloye O. Impact of inflammation on male reproductive tract. *J Reprod Infertil*. 2015;16(3):123-129.
View at:
Publisher Site: <https://www.jri.ir/article/631>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26913230/>
- Joh JH, Cho S. A comparison of aortoiliac disease between eastern and western countries. *Vasc Specialist Int*. 2019;35(4):184-188. DOI: 10.5758/vsi.2019.35.4.184
View at:
Publisher Site: <https://www.vsijournal.org/journal/view.html?volume=35&number=4&spage=184&year=2019>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31915661/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941775/>
- Kayssi A, DeBord Smith A, Roche-Nagle G, Nguyen L. Health-related quality-of-life outcomes after open versus endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;62(2):491-498. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.05.032
View at:
Publisher Site: [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(15\)01153-2/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(15)01153-2/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26211382/>
- Lucas ML, Deibler L, Jr NE, Lichtenfels E, Aerts N. Surgical treatment of chronic aortoiliac occlusion. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2015;14(1): 29-36. DOI: 10.1590/1677-5449.20140041
View at:
Publisher Site: <https://www.jvascbras.org/article/doi/10.1590/1677-5449.20140041>
- Jensen C, Østergren P, Dupree J, Ohl D, Sønksen J, Fode M. Varicocele and male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2017;14:523-533. DOI: 10.1038/nrurol.2017.98
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/nrurol.2017.98>

Article history:
Received: 03.11.2022
Revision requested: 19.11.2022
Revision received: 30.11.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 30.12.2022

PECULIARITIES OF THE STRUCTURAL AND FUNCTIONAL REARRANGEMENT OF THE PARENCHYMA OF THE TESTES OF RATS WITH DOSED STENOSIS OF THE AORTO-ILIAC SEGMENT

Koval D.B., Daneliuk V.B., Pylypiv V.V., Mykolenko A.Z.

Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

koval_dmybog@tdmu.edu.ua

Relevance. Abdominal ischemic disease is a general term that characterizes various clinical syndromes of damage to the organs of the digestive system when blood flow is disturbed in the abdominal part of the aorta and its branches, as a result of which there is a disparity of the blood supply of internal organs to their energy needs with the subsequent development of chronic ischemia and necrosis of cells and tissue.

Objective. To establish the characteristic features of the dynamics of the remodeling of the blood vessel of the testicles of rats with dosed stenosis of the aorto-iliac segment.

Materials and methods. The experiment was conducted on 48 white outbred sexually mature male rats with an average age of 3 months and a weight of 180-200 g. All animals were divided into two groups: experimental group consisted of 36 animals with simulated dosage stenosis of the aorto-iliac segment and control group (12 subjects). All operative manipulations were performed in compliance with the rules of asepsis and antisepsis. Preliminary anesthetization of the animals was carried out with the intramuscular injections of ketamine (50 mg/ml) in terms of 0.083 mg/g of body weight. After performing a laparotomy through a midsection along the white line of the abdominal wall, the abdominal aorta was isolated and compressed by 1/3 of its diameter by applying a silk ligature. The degree of narrowing was controlled using a metal probe with a cone-shaped tip according to the already known method. On the 1st, 3rd, 7th, and 14th day, the animals were taken out of the experiment and an organometric assessment of the condition of the testicles was carried out with the determination of the following parameters: the weight of the organ was determined using a torsion weight VT-500, the length and width were measured using a caliper. After that, pieces of testicular tissue were taken and fixed in a 10% solution of neutral formalin and 96% ethyl alcohol. The obtained paraffin sections with a thickness of 5-7 μm were stained with hematoxylin and eosin, and microscopic examination of a series of histological sections was carried out.

Results. A day after the simulation of experimental stenosis of the aorto-iliac segment, a microscopic examination of the structures of the testicle revealed significant swelling of the stroma of the organ. The interstitial tissue was unevenly located between the tortuous seminiferous tubules, the lumen between which was slightly expanded. At the same time, the internal structure of the tubules remained preserved, layers of spermatogenic cells at different stages of maturation were clearly differentiated in them.

On the third day of observation, previously identified signs of disorders of organ blood circulation in the testicles continued to increase. The swelling of the testicular interstitial tissue slightly decreased, but it was accompanied by changes in the structure of the cells of the spermatogenic epithelium, the manifestation of which was the detachment of spermatogonia from the basal membrane of the tubules and the expansion of the spaces between the rows of spermatogenic cells. The walls of the small arteries and arterioles were still significantly thickened.

On the 7th day of observation, against the background of a significant decrease in the swelling of the space between the tortuous seminiferous tubules, dystrophic changes in the testicular tissue began to increase.

On the 14th day of observation, even more expressed signs of organ hemodynamics violation were observed, and as a result, deviations of the trophism of testicles of experimental animals. Manifestation of such changes were prominent arterial and venous plethora. Large-caliber arteries were significantly filled with blood, and as a result, small and medium-caliber arteries, especially arterioles, had thickened walls and a markedly narrowed lumen.

Conclusion. With dosed stenosis of the aorto-iliac segment, significant disorders of central hemodynamics occur, which are characteristic of occlusive diseases of the aorta and its branches.

As a result, in the testes of sexually mature male rats, dystrophic changes in the cells of the spermatogenic epithelium occur and the functional activity of the organ decreases, which can form the basis for the development of infertility.

Key words: dystrophy, stenosis, testicles, aorto-iliac segment.

ДИНАМІКА ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН МІОКАРДА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЕНДОТОКСИКОЗІ

Коваль Д.Б. <https://orcid.org/0000-0002-8958-1731>

Косович А.С. <https://orcid.org/0000-0002-4931-2457>

Левенець О.О. <https://orcid.org/0000-0002-1155-5525>

Гладій О.І. <https://orcid.org/0000-0002-6932-6880>

Миколенко А.З. <https://orcid.org/0000-0002-3906-0305>

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

koval_dmybog@tdmu.edu.ua

Актуальність. Моделювання умов ендотоксикозу шляхом введення бактеріальних ліпополісахаридів на тлі токсичного пошкодження печінки обумовлена тим, що за таких умов відтворюється ситуація, яка супроводжує практично кожну хронічну патологію, в тому числі серцево-судинну. Вивільнення субстанцій, які відіграють роль у формуванні ендогенної інтоксикації, спричиняє ураження серця при відсутності серцевої патології, а при її наявності погіршує перебіг та прогноз. Однак слід з'ясувати, чи дані зміни є наслідком лише токсичного пошкодження кардіоміоцитів, чи мають інше морфологічне підґрунтя, і яка їхня динаміка.

Ціль: провести характеристику морфологічних змін міокарда при експериментальному хронічному ендотоксикозі.

Матеріали та методи. Дослідження проводили шляхом моделювання ендотоксикозу у 18 лабораторних щурів протягом 90 діб, щоденно вводили внутрішньощулунково тетрахлорметан із розрахунку 3-5 мл/кг маси, та кожного 6-го дня додаючи внутрішньоочеревинно бактеріальний ліпополісахарид дозою 0,2 мг/кг маси тіла. Тварин виводили із експерименту шляхом декапітації, після знеболювання введенням внутрішньоочеревинно тіопентал натрію в дозі 50 мг/кг, на 30, 60 та 90 добу. Контрольну групу становили 6 інтактних тварин. Для гістологічного дослідження тканину міокарда ущільнювали в парафін, а депарафінізовані зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, досліджували на виявлення нейтральних глікозаміногліканів та кислих мукополісахаридів, забарвлюючи альціановим синім та ШІК-реакцією за стандартною методикою та досліджували під світловим мікроскопом Nikon Eclipse Ci-E.

Результати. При дослідженні на світлооптичному рівні міокарда експериментальних тварин вже через 30 діб хронічної ендогенної інтоксикації, зумовленої введенням тетрахлорметану і бактеріального ліпополісахариду, відмічено, що міокард зазнавав змін. В першу чергу це стосувалося кардіоміоцитів: стоншені клітини довкола судин та незмінені на відстані від судин. У частині із них відмічено гіперхромію ядер та явища контрактурного ушкодження і фрагментації волокон. Прояви з боку кардіоміоцитів наростали впродовж наступного терміну експерименту: через 60 діб в міокарді виявляли виражену хвилеподібну деформацію волокон з атрофічними змінами м'язових клітин. Гемодинамічні зміни характеризувалися повнокрів'ям, зросла кількість периваскулярних крововиливів. На 90 добу експерименту в тканині міокарда тварин, крім запальних проявів та дистрофічно-некротичних змін, виявляли атрофію кардіоміоцитів у поєднанні із вираженим інтерстиціальним набряком. В стромі, крім дрібновогнищового периваскулярного кардіосклерозу, визначалися фокуси розростання адипоцитів. В окремих ділянках спостерігалось розволокнення кардіоміоцитів і крововиливи.

Висновок. Інтенсивність структурних змін кардіоміоцитів та гемодинамічних розладів при хронічному ендотоксикозі залежить від тривалості інтоксикації. Характер структурних змін інтерстицію міокарда щурів за умов експериментального ендотоксикозу є дистрофічно-склеротичним та проявляється різною комбінацією набрякових та склеротичних проявів на різних етапах впливу токсикантів.

Ключові слова: ліпополісахарид, ендотоксикоз, дистрофічно-склеротичні прояви.

Актуальність. Синдром ендотоксикозу супроводжує кожне хронічне захворювання, обтяжуючи клінічну картину хвороби та погіршуючи прогноз [2]. Він полягає в накопиченні в крові біологічно активних компонентів внаслідок зниження й детоксикації при посиленні катаболічних процесів [1, 3]. Цей синдром зумовлений багатьма механізмами і пов'язаний з дискоординацією метаболізму, що відбувається при патології різного генезу – інфекційного, токсичного, травматичного, генетичного, а також внаслідок побічного ефекту

лікарських засобів [3]. Вважають, що ендотоксикоз – це отруєння організму як кінцевими продуктами метаболізму внаслідок затримки їх елімінації та надмірного накопичення, так і проміжними продуктами при глибокому порушенні обміну [6]. Джерелами їх можуть бути вогнища запалення, зони ішемії або деструкції тканини [1, 4]. Основними причинами розвитку ендотоксикозу при патології є: наявність деструктивних процесів, при яких накопичується надлишкова кількість проміжних та кінцевих продуктів обміну,

які викликають токсичний вплив на найважливіші системи життєзабезпечення, порушення функціонального стану фізіологічних систем виведення та інактивації природних метаболітів та токсичних продуктів, а також пошкодження бар'єрних систем, що в нормі перешкоджають проникненню токсичних речовин в міжклітинний простір та клітини. В умовах патології поява та надлишкове накопичення ендогенних токсинів є результатом комплексу шкідливих впливів на організм, поєднання різних етіопатогенетичних факторів, взаємозумовлених численними нервовими гуморальними зв'язками, що володіють аутокаталітичними властивостями і мають каскадний характер розвитку [6, 8].

Ціль: провести характеристику морфологічних змін міокарда при експериментальному хронічному ендотоксикозі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на 24 лабораторних щурах, яких розділили на дві групи: експериментальну (n=18) і контрольну (n=6). Всі маніпуляції з тваринами проводили із дотриманням правил, передбачених Європейською конвенцією по нагляду за використанням хребетних тварин з науковою метою (Страсбург, 1985).

У 18 щурів експериментальної групи моделювання ендотоксикоз протягом 90 діб, щоденно вводячи внутрішньошлунково тетрахлорметан (ТХМ) із розрахунку 3-5 мл/кг маси, та кожного 6-го дня додаючи внутрішньоочеревинно бактеріальний ліпополісахарид (ЛПС) дозою 0,2 мг/кг маси тіла. Тварин виводили із експерименту шляхом декапітації, після знеболювання введенням внутрішньоочеревинно тіопентал натрію в дозі

50 мг/кг, на 30, 60 та 90 добу (по 6 тварин у кожний термін). Для гістологічного дослідження тканину міокарда ущільнювали в парафін, а депарафіновані зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, досліджували на виявлення нейтральних глікозаміногліканів та кислих мукополісахаридів, забарвлюючи альціановим синім та ШІК-реакцією за стандартною методикою та досліджували під світловим мікроскопом Nikon Eclipse Ci-E.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Моделювання умов ендотоксикозу шляхом введення ЛПС на тлі токсичного пошкодження печінки обумовлена тим, що за таких умов відтворюється ситуація, яка супроводжує практично кожну хронічну патологію, в тому числі серцево-судинну. Вивільнення субстанцій, які відіграють роль у формуванні ендогенної інтоксикації, спричиняє ураження серця при відсутності серцевої патології, а при її наявності погіршує перебіг та прогноз. Однак слід з'ясувати, чи дані зміни є наслідком лише токсичного пошкодження кардіоміоцитів чи мають інше морфологічне підґрунтя, і яка їхня динаміка. При дослідженні на світлооптичному рівні міокарда експериментальних тварин вже через 30 діб хронічної ендогенної інтоксикації, зумовленої введенням ТХМ і бактеріального ЛПС, відмічено, що міокард зазнавав змін. В першу чергу, це стосувалось кардіоміоцитів: спостерігалися стоншені клітини довкола судин та незмінні на відстані від судин. У частині із них відмічено гіперхромію ядер та явища контрактурного ушкодження і фрагментації волокон (рис. 1).

Довкола таких клітин інколи відмічали лімфогістіоцитарну інфільтрацію (рис. 2).

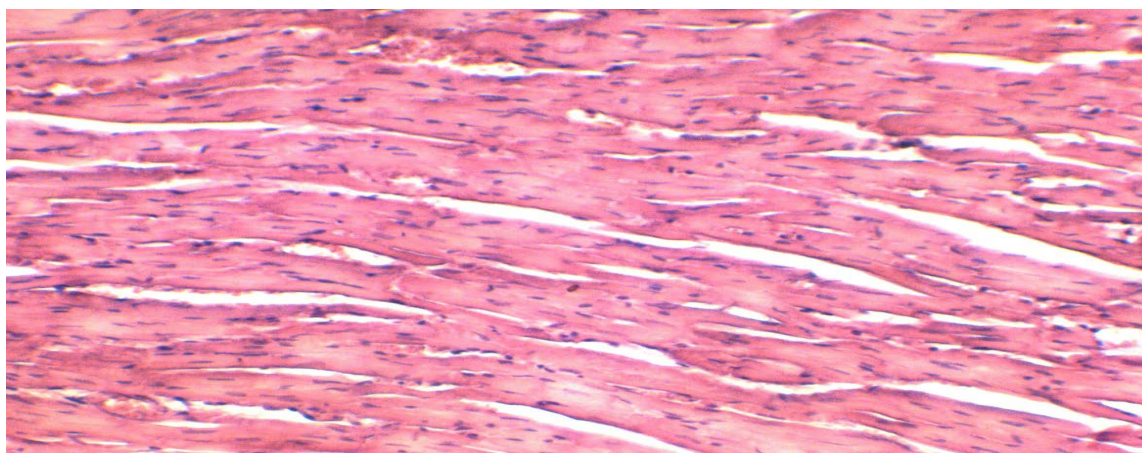


Рис. 1. Стромальний набряк, дезорганізація та фрагментація волокон, поодинокі крововиливи в міокарді щура через 30 діб впливу тетрахлоретану та ліпополісахариду. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

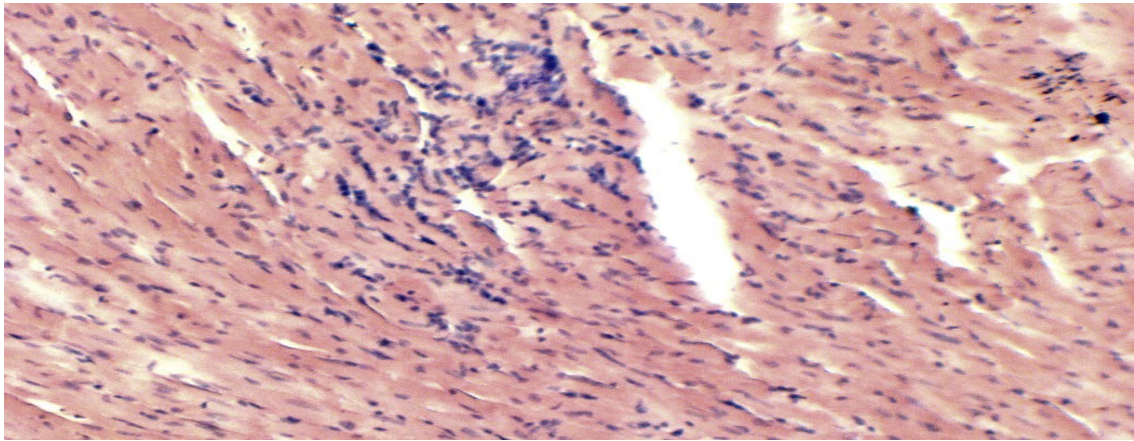


Рис. 2. Лімфо-гістіоцитарна інфільтрація та розриви волокон міокарда щура через 30 діб впливу тетрахлоретану та ліпополісахариду. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 120$

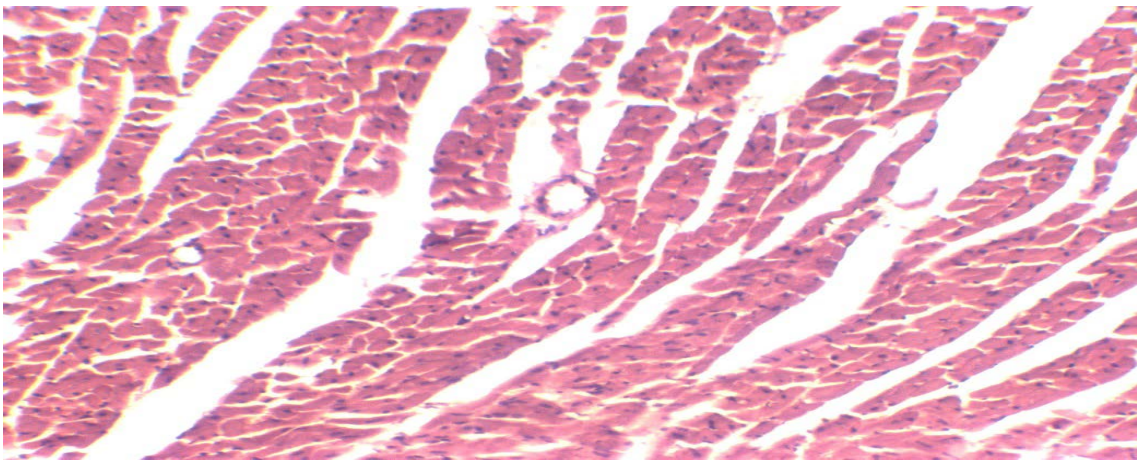


Рис. 3. Виражений інтерстиціальний набряк стромы та периваскулярного простору, пошкодження ендотеліальної вистілки судин в щура через 60 діб впливу тетрахлоретану та ліпополісахариду. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$

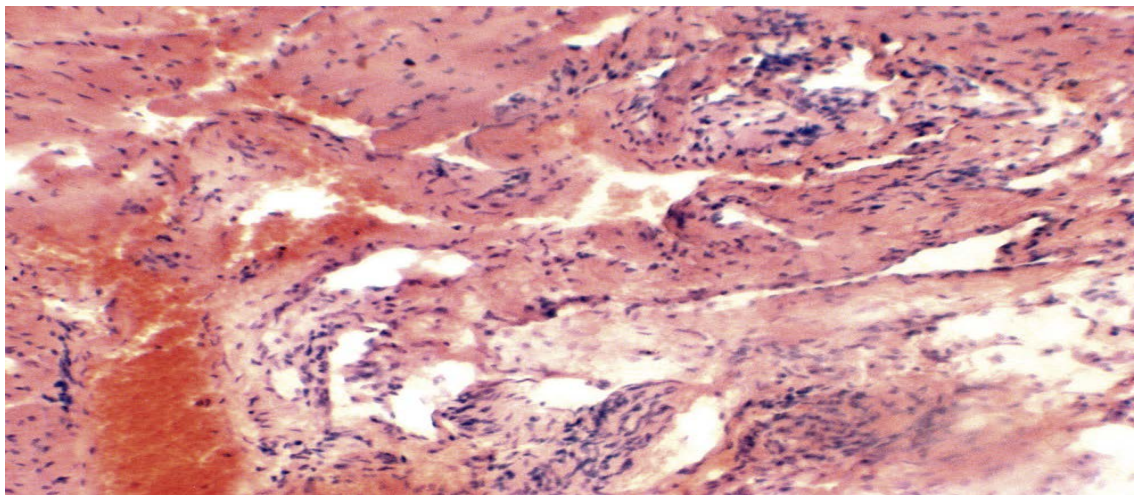


Рис. 4. Лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, значні розриви волокон та крововиливи міокарда щура через 90 діб впливу тетрахлоретану та ліпополісахариду. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 120$

Помітним був набряк стромы, вираженіший у периваскулярних ділянках. Також зазначено значні гемодинамічні розлади у вигляді повнокрів'я,

спазму артеріол з еритродіapedезом, стазу зі сладж-феноменом еритроцитів в мікроциркуляторному руслі. Крім цього, за структурою кардіоміоцити

були гетерогенні: у розташованих периваскулярно виявляли ознаки атрофії, а розташованих на віддалі від судин - гіпертрофію. У стромі міокарда виявлявся помірний набряк і фокуси невеликої запальної інфільтрації переважно лімфогістiocитарного характеру і розташовувались ближче до ендокарду. Відмічено посилене фіброзоутворення довкола судин, візуальне збільшення інтерстицію в основному у вигляді тонких рихло розташованих волокон.

Зміни гемодинаміки проявлялись спазмом артерій, повнокрів'ям, стазом і помірним периваскулярним набряком.

Прояви ушкодження кардіоміоцитів нарастали впродовж наступного терміну експерименту: через 60 діб в міокарді виявляли виражену хвилеподібну деформацію волокон з атрофічними змінами м'язових клітин.

Ознаки цитолізу, фрагментації та вираженої реактивної круглоклітинної інфільтрації стромі у вогнищі ушкодження свідчить про посилення гострого ушкодження кардіоміоцитів зі збільшенням тривалості експериментальної моделі, причому кількість змінених ділянок була візуально збільшеною порівняно з попереднім терміном. Більш вираженим, порівняно з попереднім терміном, був інтерстиційний набряк і гіперхромія ядер, також прогресували склеротичні зміни, більшою мірою периваскулярно (рис. 3).

Гемодинамічні зміни характеризувались повнокрів'ям, зросла кількість периваскулярних крововиливів.

На 90 добу експерименту в тканині міокарда тварин крім запальних проявів та дистрофічно-некротичних змін виявляли атрофію кардіоміоцитів у поєднанні із вираженим інтерстиціальним набряком. В стромі, крім дрібновогнищевих периваскулярних кардіосклерозу, визначалися фокуси розростання адипоцитів. В окремих ділянках спостерігалось розволокнення кардіоміоцитів і крововиливи (рис. 4).

Загальними змінами при хронічному ендотоксикозі, що виявлялись через 30 діб і зберігались впродовж всього експерименту, були зміни стінки судин. Зафіксовано проліферацію та набухання ендотеліоцитів внаслідок плазматичного просякання, неоднорідне забарвлення їх цитоплазми, хвилеподібність ендотеліальної вистілки аж до пошкодження її цілісності та злушення ендотеліоцитів. Через 90 діб хронічного ендотоксикозу, крім виражено набряклих ендотеліоцитів, неодноразово відмічали потовщення гладких м'язових клітин середньої оболонки. Можемо припустити два механізми таких змін – посилення

набряку, що поширюється на усю стінку судин, або ж потовщення їх, як наслідок запальних змін. Пошкодження судинної стінки внаслідок дії токсикантів спричиняє зростання її проникності. Проте, як відомо з літератури, забезпечення тканини киснем неадекватне за умов дії ЛПС, ймовірно тому, що його транспортні системи пошкоджені за рахунок мультифакторних змін, що зумовлює ендотоксикоз.

ВИСНОВКИ

Інтенсивність структурних змін кардіоміоцитів та гемодинамічних розладів при хронічному ендотоксикозі залежить від тривалості інтоксикації. Характер структурних змін інтерстицію міокарда щурів за умов експериментального ендотоксикозу є дистрофічно-склеротичним та проявляється різною комбінацією набрякових та склеротичних проявів на різних етапах впливу токсикантів.

REFERENCES

1. Patel PN, Shah RY, Ferguson JF, Reilly MP. Human experimental endotoxemia in modeling the pathophysiology, genomics, and therapeutics of innate immunity in complex cardiometabolic diseases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2015;35(3):525-534. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304455
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.114.304455>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25550206/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344396/>
2. Leskelä J, Toppila I, Härma M, Palviainen T, Salminen A, Sandholm N, Pietiäinen M, Kopra E, Pais de Barros J, Lassenius MI, Kumar A, Harjutsalo V, Roslund K, Forsblom C, Loukola A, Havulinna AS, Lagrost L, Salomaa V, Groop P, Perola M, Kaprio J, Lehto M, Pussinen PJ. Genetic profile of endotoxemia reveals an association with thromboembolism and stroke. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(21):e022482. DOI: 10.1161/JAHA.121.022482
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.121.022482>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34668383/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8751832/>

3. Zila I, Mokra D, Kopincova J, Kolomaznik M, Javorka M, Calkovska A. Heart rate variability and inflammatory response in rats with lipopolysaccharide-induced endotoxemia. *Physiological Research*. 2015;(Suppl 5):S669-S676. DOI: 10.33549/physiolres.933226
View at:
Publisher Site: https://www.biomed.cas.cz/physiolres/2015/S5_15.htm
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26674290/>
URL: http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/64%20Suppl%205/64_S669.pdf
4. Ikram MA, Brusselle G, Ghanbari M, Goedegebure A, Ikram MK, Kavousi M, Kieboom BCT, Klaver CCW, de Knecht RJ, Luik AI, Nijsten TEC, Peeters RP, van Rooij FJA, Stricker BH, Uitterlinden AG, Vernooij MW, Voortman T. Objectives, design and main findings until 2020 from the Rotterdam Study. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35(5):483-517. DOI: 10.1007/s10654-020-00640-5
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-020-00640-5>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32367290/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250962/>
5. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1223-1249. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2
View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30752-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30752-2/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069327/>
6. Viran SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, ... Tsao CW. Heart disease and stroke statistics – 2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000757>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992061/>
7. Virzi GM, Clementi A, Brocca A, Ronco C. Endotoxin effects on cardiac and renal functions and cardiorenal syndromes. *Blood Purification*. 2017;44(4):314-326. DOI: 10.1159/000480424
View at:
Publisher Site: <https://www.karger.com/Article/FullText/480424>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29161706/>
8. Li M, Gou Y, Yu H, Ji T, Li Y, Qin L, Sun W. Mechanism of metformin on LPS-induced bacterial myocarditis. *Dose-Response*. 2019;17(2):1559325819847409. DOI: 10.1177/1559325819847409
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1559325819847409>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31205455/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6537499/>

Article history:
Received: 03.11.2022
Revision requested: 17.11.2022
Revision received: 28.11.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 30.12.2022

DYNAMICS OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES OF THE MYOCARDIUM IN CHRONIC EXPERIMENTAL ENDOTOXICOSIS

Koval D.B., Kosovych A.S., Levenets O.O., Hladiy O.I., Mykolenko A.Z.

Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

koval_dmybog@tdmu.edu.ua

Relevance. Modeling the conditions of endotoxemia by introducing bacterial lipopolysaccharide against the background of toxic liver damage is due to the fact that under such conditions the situation that accompanies almost every chronic pathology, including cardiovascular, is reproduced. The release of substances that play a role in the formation of endogenous intoxication causes heart damage in the absence of cardiac pathology, and in its presence worsens the course and prognosis. However, it should be found out whether these changes are the result of only toxic damage to cardiomyocytes or have another morphological basis and what their dynamics are.

Objective: to characterize the morphological changes of the myocardium in experimental chronic endotoxemia.

Materials and methods. The research was carried out by modeling endotoxycosis in 18 laboratory animals for 90 days by daily intragastric injection of tetrachloromethane at the rate of 3-5 ml/kg of body weight and every 6th day by intraperitoneally adding bacterial lipopolysaccharide at a dose of 0.2 mg/kg of body weight. Animals were removed from the experiment by decapitation at 30, 60, and 90 days. Animals were removed from the experiment by decapitation after anesthesia with intraperitoneal administration of sodium thiopental at a dose of 50 mg/kg. The control group consisted of 6 intact animals. For histological examination, myocardial tissue was condensed in paraffin, and deparaffinized sections were stained with hematoxylin and eosin, examined for the detection of neutral glycosaminoglycans and acidic mucopolysaccharides, stained with Alcian blue and PAS-reaction according to standard methods, and examined under a Nikon Eclipse Ci-E light microscope.

Results. During researching the myocardium at the light-optical level of experimental animals, after 30 days of chronic endogenous intoxication caused by injection of tetrachloromethane and bacterial LPS, it undergoes changes, first of all, it concerned cardiomyocytes: we observe thinned cells around the vessels and unchanged ones at a distance from the vessels. In some of them, hyperchromia of the nuclei and phenomena of contractile damage and fiber fragmentation were noted. Manifestations from the CMC increased during the next period of the experiment: after 60 days, expressed wave-like deformation of fibers with atrophic changes in muscle cells was detected in the myocardium. Hemodynamic changes were characterized by hyperemia, the number of perivascular hemorrhages increased. On the 90th day of the experiment, in addition to inflammatory manifestations and dystrophic-necrotic changes, cardiomyocyte atrophy in combination with expressed interstitial edema was detected in the myocardial tissue of animals. In the stroma, in addition to small foci of perivascular cardiosclerosis, foci of adipocyte growth were determined. Cardiomyocyte defibrillation and hemorrhages were observed in some areas

Conclusion. The intensity of structural changes in cardiomyocytes and hemodynamic disorders in chronic endotoxycosis depends on the duration of intoxication and the character of structural changes. The interstitium of the myocardium of rats under experimental endotoxycosis conditions is dystrophic-sclerotic and is manifested by a different combination of edematous and sclerotic manifestations at different stages of exposure to toxicants.

Keywords: lipopolysaccharide, endotoxycosis, dystrophic-sclerotic manifestations.

INFLUENCE OF KETOSIS AND GLYCEMIA LEVELS ON CRAVING FOR ETHANOL IN ALCOHOLIZED RATS

Panova T.I. <https://orcid.org/0000-0002-0298-802X>

Myronenko O.I. <https://orcid.org/0000-0001-5221-7218>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

panova10000@gmail.com

Relevance. In case of developed alcoholic disease, under conditions of alcoholic hypoglycemia, ketone bodies act as an energy substrate for the brain. However, the role of ketone hunger for maintaining the craving for alcohol has not been established. The assumption of such a connection has a right to exist, since it is alcohol that stimulates the formation of ketone bodies. Therefore, with developed alcoholism, the desire to consume alcohol (and, in fact, "saturate" the brain with ketone bodies) can be considered as a consequence of hypoketonemia. Accordingly, the hunger of the alcoholic is the result of hypoketonemia, but not hypoglycemia. Therefore, it is relevant to conduct a study in which the given variables (controlled by us) were the level of glycemia and the level of ketonemia, and the amount of alcohol consumed voluntarily (under conditions of free choice) was a derivative and dependent value.

Objective: to study the relationship between craving for alcohol, and levels of glycemia and ketonemia in alcoholized rats.

Materials and methods. Male white rats ($n = 40$) were forcibly alcoholized with 10% ethanol in 16 weeks. After that, for 30 days, they had a free choice of three types of drinking: clean water, 5% glucose, and 10% ethanol. The volume of consumed liquids was recorded. The criterion for the developed alcohol dependence was the preference of ethanol. At this stage, the animals were divided into 4 groups. Rats were injected per os with 0.8-1.5 ml of: 1.4% unithiol (3.5 mg / kg) to suppress ketonemia – group 1 ($n = 10$); 40% starch (1.0 g / kg) to eliminate hypoglycemia – group 2 ($n = 10$); 2.8% unithiol and 80% starch to suppress ketonemia and eliminate hypoglycemia – group 3 ($n = 10$); 0.9% NaCl as a control – group 4 ($n = 10$). Blood glucose (from the tail vein) and urine ketone bodies were monitored. The glucose level was determined with a glucometer. Test strips were used to detect ketone bodies in urine. The results were processed with *MedStat* software. To measure the strength of the correlation between the indicators, Spearman and Pearson tests were used.

Results. No ketone bodies were found in the urine of healthy animals; however, after the end of forced alcoholization, varying levels of ketonuria were recorded in all rats: from 0.5 to 10 mmol / L (Spearman's rank correlation test was 0.8). Glycemia in healthy rats was 7.0 ± 1.4 mmol / L. After alcoholization, it decreased ($p < 0.001$) to 3.0 ± 0.7 mmol / L. Ethanol consumption during first 10 days of forced alcoholization was 3.2 ± 0.7 ml per 100 g of animal weight; by the end of the third week - 4.9 ± 1.1 ml; by the end of the sixth week - 6.4 ± 1.4 ml (this was a climax of consumption, since consumption did not increase up to the 16th week).

After a 30-day correction, the level of glycemia (mmol / L) was as follows: animals of the 1st group (unithiol) - 4.0 ± 0.8 ; animals of the 2nd group (enhanced carbohydrate diet) - 7.1 ± 1.2 ; animals of the 3rd group (unithiol + enhanced carbohydrate diet) - 7.1 ± 1.1 ; animals of the 4th group (0.9% NaCl) - 3.5 ± 0.8 .

Alcohol consumption (ml per 100 g of animal weight) after 30-day correction was as follows: in group 1 (unithiol) - 5.1 ± 0.9 ; in group 2 (enhanced carbohydrate diet) - 2.7 ± 1 ; in group 3 (unithiol + enhanced carbohydrate diet) - 3.5 ± 1.5 ; in group 4 (0.9% NaCl) - 4.5 ± 1.2 .

A positive strong correlation was found between ethanol consumption and a decrease in glycemia (Pearson's test – 0.8).

Conclusion. In alcoholized animals with severe hypoglycemia and ketosis, drug suppression of ketosis does not reduce the craving for ethanol. Metabolic correction, aimed at eliminating hypoglycemia, helps to reduce alcohol consumption and reduce the severity of ketosis. The reason for maintaining a stable craving for alcohol is the metabolic demand of the brain for ketone bodies, as alternative food sources in conditions of alcoholic hypoglycemia, and the synthesis of which is stimulated by alcohol intake.

Key words: alcohol addiction, hypoglycemia, ketosis, metabolic correction, rats.

Relevance. The relevance of this study was defined by the widespread prevalence of alcoholism [1]. Alcoholism has acquired such a scale that it threatens the degeneration of the nation. Despite certain achievements of modern medicine in the fight against this disease, the percentage of relapses is still very high: according to various estimates, it reaches 60-90% of cases. According to the testimony of the patients themselves, the most difficult thing is to overcome the craving for alcohol [2]. This study is devoted to the problem of the etiology of attraction to alcohol.

Earlier, we conducted a series of experiments [3], the results of which allowed us to formulate a working hypothesis explaining the cause of the pathologi-

cal craving for alcohol. It is known that in the causal relationship of the pathogenesis of alcoholism, ethanol is the cause, and hypoglycemia and ketosis are the consequences. Due to long-term hypoglycemia, the cells of an alcoholized organism undergo deep reorganization of enzymatic systems and switch to nutrition by ketone bodies, which become the main "fuel" molecules [4, 5]. The formation of ketone bodies is stimulated by ethanol.

We hypothesize the following: just as a healthy body depends on glucose, the main nutrient substrate, so an alcoholized body depends on ketone bodies, the main energy substrate in hypoglycemia. In a healthy

body, with a decrease in glucose concentration in the blood, a feeling of hunger arises, and in an alcoholized body, with a decrease in ketone bodies level in the blood, a kind of hunger arises too. But, since the formation of ketone bodies is stimulated by large doses of ethanol, the distinctive feature of alcoholic hunger is the attraction not to traditional food (as a supplier of glucose), but to ethanol (as a supplier of ketone bodies).

As a result, at a certain stage of alcoholism, the appearance of the desire to drink alcohol can be considered as a consequence of hypoketonemia.

In this study, to test this hypothesis, we used a model of experiment in which the specified variables (controlled by us) were the levels of glycemia and ketonemia; and the volume of alcohol consumed voluntarily, under conditions of free choice, was the derivative and dependent value. At the same time, we proceeded from the general physiological principle that attraction to anything, as a behavioral reaction, is a reflection of the internal needs of the organism.

Objective: to study the relationship between craving for alcohol and levels of glycemia and ketonemia in alcoholized rats.

MATERIALS AND METHODS

The experiment was carried out on 40 rats of both sexes, 12-15 months old, weighing 200-350 g in the autumn-winter period at the vivarium with forced ventilation. The study followed the requirements of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes". The temperature in the vivarium was maintained at the level of 17-22 °C, which excluded excessive thirst. The food was balanced, that also allowed the drinking behavior to be maintained at a constant level. The animals were kept separately, one rat per cage, with free access to food.

Access to drinking was not always the same. First, for one week, two drinkers were placed into each cage: with clean water, and 5% glucose, i.e. the rats had a free choice of drinking. The amount consumed liquid from each drinker was recorded. In this way, the hedonic properties of glucose were determined for each animal. Then, for 16 weeks, forced alcoholization was carried out: in each cage, there was only one drinker with 10% ethanol.

After the end of forced alcoholization, the animals had a free choice between three types of liquids for 30 days: clean water, 5% glucose, and 10% ethanol. The criterion for the developed alcohol addiction was the preference of ethanol. Since the animals significantly differed in weight, the volume of liquid they drunk (ml) was calculated per 100 g of body weight.

At this stage, the animals were divided into three groups. Rats of group 1 ($n = 10$), in order to eliminate ketosis, were injected with 1.4% solution of unithiol (3.5 mg / kg) for 30 days, 3 times a day with an interval of 5 hours, *per os* from a syringe without a needle. The volume of administration ranged from 0.8 ml to 1.5 ml, depending on the weight of the animal. Rats of group 2 ($n = 10$), in order to eliminate hypoglycemia, were injected with the same amount of boiled jelly with 40% starch (1.0 g / kg in terms of glucose). The choice of starch is defined by the fact that this complex polysaccharide with a branched chain is being broken down for a long time in the gastrointestinal tract of the rat. Released glucose is absorbed gradually, which ensures the maintenance of a stable level of glucose in the blood for a long time and does not provoke an overstrain of pancreatic insular apparatus.

Animals of group 3 ($n = 10$), in order to eliminate ketosis and hypoglycemia, were injected with a 2.8% solution of unithiol and jelly with 80% starch. In order not to increase the total volume of administration, the concentrations of unithiol (up to 2.8%) and starch (up to 80%) were increased. Rats of group 4 (controls, $n = 10$) were injected with 1.0 ml of 0.9% sodium chloride.

Throughout the experiment, blood glucose level and urine ketone bodies were monitored:

- before the start of the experiment,
- at the end of forced alcoholization (16th week of the experiment),
- one, two and three decades after the end of alcoholization, in conditions of free choice of drinking, with the background of oral administration of one of the mentioned above substances.

The sampling of biological fluids was carried out in the morning, before the oral administration of the substances. The animals were fasting: the feeding trough was removed from the cage the night before. A drop of blood was taken from the tail vein. Urine was collected by placing the rat in a plastic container with a perforated bottom. The urine drained into the pan.

Blood glucose level was determined with a glucometer and test strips (Longevita, UK). The sensitivity of the method is 0.1 mmol / L. A preliminary calibration study was carried out, determining the glucose level in the same blood samples ($n = 20$) with a glucometer and glucose oxidation method using standard kits (Lachema). There were no discrepancies in the results, with an accuracy of 0.1 mmol / L.

To identify ketone bodies in urine, *Citolab* test strips (Farmasco, Ukraine) were used. Sodium nitroprusside was applied to the paper of the test strips,

upon interaction with which ketone bodies give a red-violet coloration. The intensity of the color varies with the concentration of ketone bodies. To evaluate the results, a scale suggested by the manufacturer was used:

“-“ - no ketones;

“±” - concentration of ketones up to 5 mg / dl (up to 0.5 mmol / L);

“+” - concentration of ketones 6-15 mg / dl (0.6-1.5 mmol / L);

“++” - the concentration of ketones is 16-40 mg / dl (1.6-4.0 mmol / L);

“+++” - the concentration of ketones is 41-100 mg / dl (4.1-10 mmol / L).

The experimental results were assessed with *MedStat* software.

Since the distribution of the values of the volume of the consumed solution of glucose and alcohol did not differ from normal, parametric criteria were used. To represent these data, the average value of the volume of consumed liquid X (ml / 100 g) and the standard deviation s (ml / 100 g) were used.

The qualitative indicators of urine ketone levels were assigned categories from 0 to 5. To present these data, the frequency of occurrence of the corresponding level of ketonuria (%) and the standard error m (%) were used. Since the distribution differed from the normal one ($p < 0.05$), nonparametric comparison criteria were used for the analysis: comparison of centers of related samples using a two-sided test, Wilcoxon's T-test, Kruskal-Wallis rank one-way ANOVA; in cases of statistically significant differences between the groups, pairwise comparison was carried out with Dunn's test.

In the course of the analysis, multiple comparisons were made to determine the differences in the means

in the unrelated groups for quantitative characteristics that correspond to a normal distribution (ethanol consumption and blood glucose levels); the means for each group in different periods of the experiment were also compared.

To measure the strength of the correlation between the indicators, Spearman and Pearson rank correlation tests were used.

RESULTS AND DISCUSSION

For convenience, the results obtained at each stage of the experiment are considered separately.

Stage I: before the start of the experiment, healthy rats.

No ketone bodies were found in the urine of healthy animals before forced alcoholization (Table 1).

The blood glucose level in the tail vein of healthy rats was 7.0 ± 1.4 mmol / L, the reference interval was 6.6-7.4 mmol / L, i.e. the value of this constant in rats is higher than in humans (3.3-5.5 mmol / L).

Stage II: forced alcoholization.

The consumption of ethanol during forced alcoholization is shown in Figure 1. The consumption of ethanol during forced alcoholization was as follows. In the first 4-10 days, the animals drank ethanol at an average rate of 3.2 ± 0.7 ml / 100 g of body weight. By the end of the third week, the amount of consumed ethanol increased to an average of 4.9 ± 1.1 ml / 100 g of body weight. By the end of the sixth week, there was another peak in the consumption of ethanol – up to 6.4 ± 1.4 ml / 100 g of animal weight. When comparing the average indicators of the drinking regime in the periods from 4 to 10 days, and at the third week, a statistically significant ($p < 0.001$) increase in the amount of consumed ethanol was found. When comparing similar averages at 3 and 6 weeks, a statisti-

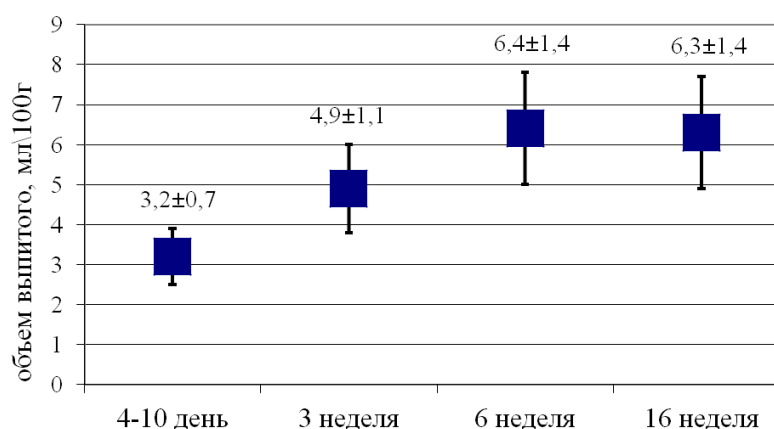


Fig. 1. Levels of alcohol consumption by rats in different periods of forced alcoholization. On the horizontal axis: periods of forced alcoholization – 4-10 days, third week, sixth week, sixteenth week. On the vertical axis: volume of consumed 10% ethanol per 100 g of animal weight (ml / 100 g), $\pm s$

cally significant ($p < 0.001$) increase in the drinking regimen was also found. Thus, there is an increase in the volume of alcohol consumed from one reporting period to another.

At the same time, during the experiment, it was noted that alcohol consumption at the sixth week was a climax of consumption, since later, despite the ongoing forced alcoholization, this amount remained approximately constant for each individual, with slight fluctuations. The stability of ethanol consumption from the sixth to the sixteenth week indicates the developed alcohol addiction (the change in indicators compared to the sixth week is not statistically significant, $p = 0.82$).

A comparison of blood glucose levels before and after alcoholization was made. A statistically significant decrease in the level of glycemia ($p < 0.001$) was established from 7.0 ± 1.4 mmol / L to 3.0 ± 0.7 mmol / L. When conducting a correlation analysis of the level of ethanol consumption at the end of forced alcoholization, and the degree of decrease in blood glucose levels during this period, a positive strong relationship was revealed between these indicators (Pearson's correlation test – 0.8). In addition, in all rats, without exception, after the end of forced alcoholization, ketonuria of varying severity was recorded (Figure 2).

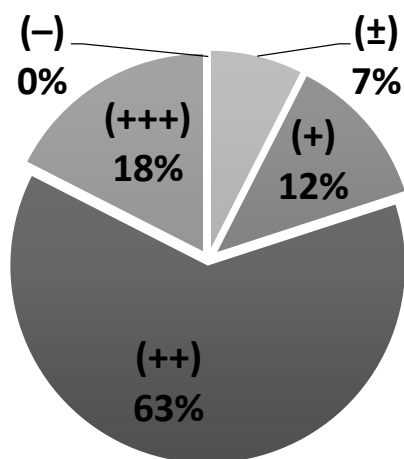


Fig. 2. The severity of ketonuria in rats after the end of forced alcoholization

Stage III: abolition of forced alcoholization, conditions for free choice of drinking.

After the end of forced alcoholization, under conditions of free choice, the rats were observed for another three weeks. The effect of forced administration of the preparation of unithiol and starch on the level of ketonuria in the study groups during this period of the experiment can be seen in Figures 3-6.

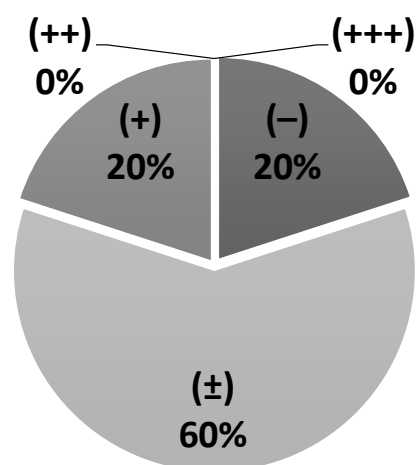


Fig. 3. The severity of ketonuria in alcoholized rats of group 1, received metabolic correction with the drug unithiol for 30 days

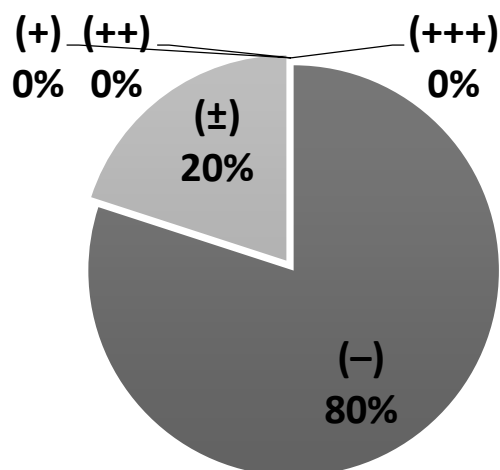


Fig. 4. The severity of ketonuria in alcoholized rats of group 2, received metabolic correction for 30 days with boiled jelly of 40% starch

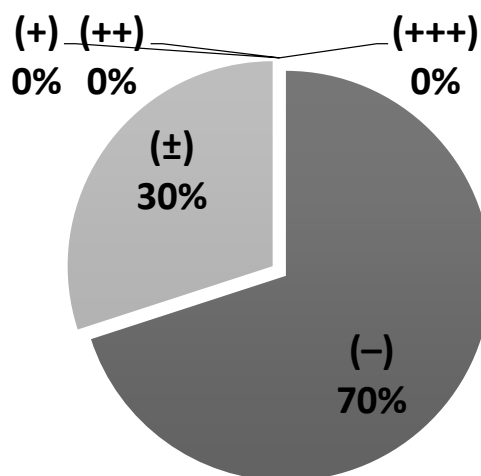


Fig. 5. The severity of ketonuria in alcoholized rats of group 3, received combined metabolic correction with unithiol and starch for 30 days

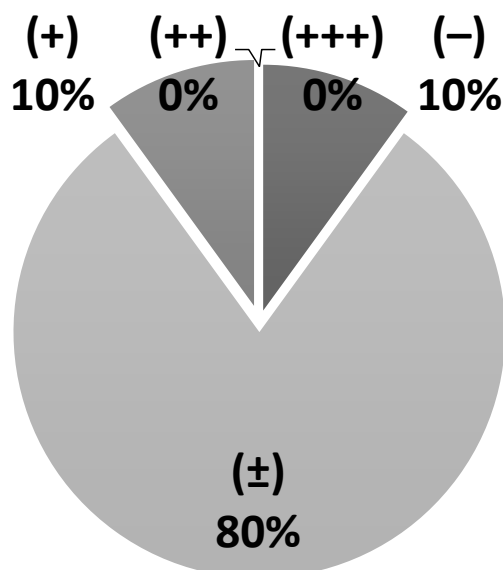


Fig. 6. The severity of ketonuria in alcoholized rats of group 4 (controls), that did not receive metabolic correction for 30 days

The influence of the studied variants of metabolic correction on the levels of ethanol consumption and glycemia is shown in Table 1.

Table 1

Influence of forced administration of unithiol and starch solutions on blood glucose and on the volume of ethanol consumed by rats at different times after the end of forced alcoholization, under conditions of free choice

Group	Substance, used <i>per os</i>	Duration of administration <i>per os</i> , decades	Consumption of 10% ethanol, $\bar{X} \pm s$, ml per 100 g of weight	Blood glucose level, $\bar{X} \pm s$, mmol/L
1, n = 10	Unithiol	One	5,1±1,2	3,6±0,8
		Two	4,3±0,8	3,8±0,9
		Three	5,1±0,9	4,0±0,8
2, n = 10	Starch	One	4,5±1,1	6,0±1,4
		Two	3,2±1,2	6,1±1,8
		Three	2,7±1	7,1±1,2
3, n = 10	Unithiol + starch	One	5,2±1,1	6,0±1,2
		Two	3,1±1,3	6,0±1,4
		Three	3,5±1,5	7,1±1,1
4, n = 10	S o d i u m chloride	One	5,5±0,9	3,0±0,7
		Two	4,5±1	3,2±0,7
		Three	4,5±1,2	3,5±0,8

Analysis of the presented data allows us to draw a number of conclusions:

- the consumption of large amounts of ethanol is accompanied by pronounced ketosis (Spearman rank

correlation test – 0.8), and a significant decrease in the level of glycemia (Pearson correlation test – 0.8);

- an artificial elimination of ketosis with unithiol (group 1) has a short-term effect; ketosis resumes and persists as long as the animals consume a large amount of alcohol (there were no statistically significant differences between the studied parameters after the first and third decades of treatment);

- systematic administration of unithiol (group 1) leads to a statistically significant decrease ($p < 0.001$) in the manifestation of ketosis compared with the controls (group 40);

- an artificial suppression of ketosis with unithiol (group 1) does not reduce the craving for ethanol and does not contribute to a decrease in hypoglycemia (no statistically significant differences were found between these indicators when comparing their values at 16 weeks of forced alcoholization and after the third decade of unithiol administration);

- the elimination of ketosis is largely promoted not by the administration of unithiol (group 1), but by the elimination of hypoglycemia (groups 2 and 3), which can be seen from the indicators of the degrees of ketonuria;

- elimination of hypoglycemia contributes not only to the elimination of ketosis, but also to a decrease in the craving for ethanol (in groups 2 and 3, the level of ketonuria decreased to the level of healthy rats after the first decade of treatment, and remained the same during the second and third decades; no statistically significant differences were found between these indicators before the onset of alcoholism and after 1-3 decades of treatment; the level of ethanol consumption in these groups significantly decreased from the first to the second, and from the second to the third decade of treatment, $p < 0.001$);

- the weakening of addiction to ethanol occurs not due to the elimination of ketosis (group 1), but due to the elimination of hypoglycemia (groups 2 and 3);

- long-term (during 30 days) forced starch feeding (groups 2 and 3) contributes to the normalization of blood glucose levels (the level of glycemia in rats in these groups significantly increased to the level of healthy rats after the first decade of treatment and remained so during the second and the third decade of treatment);

- in alcohol-dependent rats, under conditions of free choice (group 4), a high level of alcohol consumption, ketosis, hypoglycemia remains (when comparing glycemic indicators at 16 weeks of forced alco-

holization and after 30 days under conditions of free choice, the differences were not statistically significant ($p = 0.088$), and the rate of ketonuria, although it decreased, did not reach the level of healthy rats ($p = 0.004$).

Analyzing the results of this work, we can assume that a metabolic correction that would restore the sensitivity of brain cells to glucose, would contribute to an increase in glucose utilization by the brain, could contribute to a decrease in alcohol addiction. Obviously, this is possible when the proper activity of glycolysis enzymes is restored. This would help the brain to utilize ketones to a lesser extent as a nutrient substrate, and in the long term, it would make it easier to quit alcohol. To do this, it is necessary to eliminate hypoglycemia. According to our data, it is very important that this correction is not brief.

In our opinion, the fact that long-term administration of unithiol to rats did not reduce alcohol consumption suggests that artificial elimination of ketosis, depriving the brain of a nutrient substrate, only provokes the body to consume alcohol, which is a powerful stimulator of ketone bodies formation. The positive effect of its administration in acute conditions is due only to the elimination of acidosis and the toxic effect of ketones on the brain, and, as a consequence, the elimination of unpleasant subjective sensations (nausea, vomiting, unpleasant smell of fumes). Another confirmation of this conclusion is that, despite the prolonged administration of a solution of unithiol, the concentration of ketone bodies in urine (and therefore in the blood) did not decrease, remaining, although not at a high, but stable level (up to 0.5 mmol / L). The explanation of the presence of ketone bodies in urine, despite the administration of unithiol, may partly follow from the pharmacodynamics of the drug. The half-life of unithiol is 7.5 ± 0.46 hours. The time spent in the blood is 9-11 hours. Since about 15 hours elapsed between the last administration of unithiol (at 5 p.m.) and its determination in urine (at 8 a.m.), the concentration of ketone bodies probably had time to increase.

Therefore, according to our results, the factors that keep the craving for alcohol for a long time are hypoglycemia and the need for ketone bodies. Therefore, we propose a new approach to suppressing the craving for alcohol, the essence of which is a long-term metabolic correction with carbohydrates, which stimulates the restoration of the initial activity of the enzyme systems of brain cells and a return to glucose nutri-

tion. Despite its apparent simplicity, this approach can be quite effective. Due to its simplicity and accessibility, it can constitute an alternative to the existing modern domestic practice of treating addictive disorders, which, according to experts, differs significantly from the world therapeutic approaches by the inadequate variety of drugs used, the unjustified use of psychotropic drugs and the lack of sufficient scientific substantiation of the accepted methods of treatment [6].

CONCLUSIONS

In alcoholized animals with severe hypoglycemia and ketosis, drug suppression of ketosis does not reduce the craving for ethanol. Metabolic correction, aimed at eliminating hypoglycemia, helps to reduce alcohol consumption and reduce the severity of ketosis. The reason for maintaining a stable craving for alcohol is the metabolic demand of the brain for ketone bodies, as alternative food sources in conditions of alcoholic hypoglycemia, and the synthesis of which is stimulated by alcohol intake.

REFERENCES

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. Alcohol consumption. View at: Publisher Site: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/h2020_5-alcohol-consumption/
2. [Psychiatry and narcology] / Edited by O.K. Napreyenko / Kyiv: Medicine, 2017:211-22. [in Ukrainian]. View at: Publisher Site: <https://www.medpublish.com.ua/psihiatrija-i-narkologija-pidruchnik-vnz-v-r-a-gt-sonnik-ok-napryeyenko-am-skripnikov-ta-in-za-red-ok-napryeyenka-3ye-vid-vipr/p-705.html?language=ru>
3. Panova T.I., Bortnikova A.K., Myronenko O.I. Drinking and hedonic behavior of alcoholized rats. *Medical science of Ukraine*. 2021; 17(1):3-10. DOI: 10.32345/2664-4738.1.2021.01 View at: Publisher Site: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/259> Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/350818525_DRINKING_AND_HEDONIC_BEHAVIOR_OF_ALCOHOLIZED_RATS
4. Andersen L.V., Bruun J.M. [Alcoholic ketoacidosis]. *Ugeskr Laeger*. 2019 Jun 3;181(23):V01190001. [in Danish].

View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31267934/>
 Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/31267934>

5. Höjer J. [Alcoholic ketoacidosis – a review]. *Lakartidningen*. 2017 Oct 3;114:EP6D. [in Swedish].

View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28994854/>
 Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/28994854>

6. Sivolap Yu.P. [On the question of rational treatment in narcology]. *Narcology*. 2011;10(12):79-81. [in Russian].

View at:
 E-library: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27719954>

Article history:
 Received: 03.10.2022
 Revision requested: 14.11.2022
 Revision received: 07.12.2022
 Accepted: 27.12.2022
 Published: 30.12.2022

ВПЛИВ РІВНЯ КЕТОЗУ ТА ГЛІКЕМІЇ НА ПОТЯГ ДО ЕТАНОЛУ У АЛКОГОЛІЗОВАНИХ ЩУРІВ

Панова Т.І., Мироненко О.І.

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

panova10000@gmail.com

Актуальність. При сформованій алкогольної хвороби в умовах алкогольної гіпоглікемії енергетичним субстратом для мозку виступають кетонів тіла. Але досі не вирішено питання значення кетонів голоду для підтримки потягу до алкоголю. Припущення про наявність такого зв'язку має право існування, оскільки саме алкоголь стимулює утворення кетонів тіл. Тому при алкоголізмі, що сформувався, бажання вжити алкоголь (а фактично «наситити» мозок кетонів тілами) можна розглядати вже як наслідок гіпокетонемії. Відповідно, голод алкоголіка – це результат гіпокетонемії, але не гіпоглікемії. Тому актуальним є дослідження, в якому заданими змінними (керованими і контрольованими нами) були рівень глікемії та рівень кетонемії, а похідною і залежною від них величиною була кількість добровільно випитого алкоголю, в умовах вільного вибору.

Ціль: вивчити взаємозв'язок потягу до алкоголю та рівнів глікемії та кетонемії у алкоголізованих щурів.

Матеріали та методи. Самців білих щурів (n=40) протягом 16 тижнів примусово алкоголізували 10 % етанолом. Після цього протягом 30 днів був вільний вибір між трьома видами пиття: водою, 5 % глюкозою, 10 % етанолом. Реєстрували кількість випитого. Критерієм сформованої алкогольної залежності була перевага етанолу. На цьому етапі тварини розділили на 4 групи. Щурам *per os* вводили 0,8-1,5 мл певної речовини: 1 група (n=10), для придушення кетонемії – 1,4 % унітіол (3,5 мг/кг); 2 група (n=10), для усунення гіпоглікемії – 40 % крохмаль (1,0 г/кг); 3 група (n=10), для придушення кетонемії та усунення гіпоглікемії – 2,8 % унітіол та 80 % крохмаль; 4 група (n=10), контрольна – 0,9 % NaCl. Проводили моніторинг вмісту глюкози в крові (з хвостової вени) та кетонів тіл у сечі. Рівень глюкози визначали за допомогою глюкометра. Для виявлення кетонів тіл у сечі використовували тест-смужки. Під час обробки результатів використовували пакет MedStat. Для вимірювання сили кореляційного зв'язку між показниками використовували показники рангової кореляції Спірмена та Пірсона.

Результати. Кетонів тіл у сечі здорових тварин не виявлено. Проте після закінчення примусової алкоголізації в усіх щурів реєструвалася кетонурія різного ступеня вираженості: від 0,5 до 10 ммоль/л (показник рангової кореляції Спірмена - 0,8). Глікемія у здорових щурів $7,0 \pm 1,4$ ммоль/л; під час алкоголізації вона знизилася ($p < 0,001$) до $3,0 \pm 0,7$ ммоль/л. Споживання етанолу (мл на 100 г ваги тварини) під час примусової алкоголізації: перші 10 днів – $3,2 \pm 0,7$; до кінця третього тижня – 49 ± 11 ; до кінця шостого тижня – $6,4 \pm 1,4$ (це «стеля» споживання, тому що далі, до 16 тижня споживання алкоголю не збільшувалося).

Після 30-денної корекції рівень глікемії (ммоль/л) був таким: тварини 1-ї групи (унітіол) – $4,0 \pm 0,8$; тварини 2-ї групи (посилена вуглеводна дієта) – $7,1 \pm 1,2$; тварини 3-ї групи (унітіол+ посилена вуглеводна дієта) – $7,1 \pm 1,1$; тварини 4-ї групи (0,9 % NaCl) – $3,5 \pm 0,8$. Споживання алкоголю (мл на 100г ваги тварини) після 30-денної корекції таке: у 1-й групі (унітіол) – $5,1 \pm 0,9$; у 2-й групі (посилена вуглеводна дієта) – $2,7 \pm 1$; у 3-й групі (унітіол+ посилена вуглеводна дієта) – $3,5 \pm 1,5$; у 4-й групі (0,9 % NaCl) – $4,5 \pm 1,2$.

Виявлено позитивний сильний зв'язок (коефіцієнт кореляції Пірсона - 0,8) між споживанням етанолу та зниженням глікемії.

Висновок. У алкоголізованих тварин з вираженою гіпоглікемією та кетозом лікарське пригнічення кетозу не зменшує потягу до етанолу. Метаболічна корекція, спрямована на усунення гіпоглікемії, сприяє зниженню споживання алкоголю та зменшенню вираженості кетозу. Причиною утримання стійкого потягу до алкоголю є метаболічна потреба мозку в кетонів тілах як альтернативних джерел харчування в умовах алкогольної гіпоглікемії, і синтез яких стимулюється прийомом алкоголю.

Ключові слова: алкогольна залежність, гіпоглікемія, кетоз, метаболічна корекція, щури.

СПЕКТР КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ, АУТОАНТИТІЛ ТА РІВЕНЬ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ СИСТЕМНИМ ЧЕРВОНИМ ВОВЧАКОМ

Яременко О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

Коляденко Д.І. <https://orcid.org/0000-0002-9562-9367>

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

daria.koliadenko@gmail.com

Актуальність. Частка чоловіків серед хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) складає лише 4-22%, проте відмінності у контексті клінічного перебігу та прогнозу захворювання у цієї групи пацієнтів вимагають детальнішого вивчення.

Ціль: оцінити спектр клінічних проявів, аутоантитіл та рівень маркерів запалення у чоловіків із СЧВ.

Матеріали та методи. Обстежено 371 хворого на СЧВ, серед яких було 321 жінка (86,5 %) та 50 чоловіків (13,5 %). Проведено кількісну і якісну оцінку залучення різних органів і систем з визначенням індексу активності SLEDAI та пошкодження SLICC/DI, а також оцінку рівнів маркерів запалення (швидкість осідання еритроцитів, С-реактивний білок) та спектру специфічних аутоантитіл (антитіла до двоспиральної ДНК, Sm, Ro/SSA, La/SSB, RNP, антифосфоліпідні антитіла).

Результати. У чоловіків із СЧВ достовірно рідше, ніж у жінок, спостерігались алопеція (18,0 % vs 33,0 %; $p=0,036$) і артралгії (22,0 % vs 40,0 %; $p=0,016$). Натомість нефрит з нефротичним синдромом більше, ніж утрічі, частіше спостерігався у хворих на СЧВ чоловічої статі (14,3 %) порівняно з жінками (4,1 %, $p=0,032$). Виявлено також відмінність у частоті ураження серозних оболонок: у чоловіків достовірно частіше, порівняно з жінками, виявляли плеврит (36,7 % проти 21,6 %; $p=0,044$). У чоловіків рідше спостерігались ураження нервової системи (12,0 % проти 29,6 %; $p=0,007$), синдром Рейно (16,0 % проти 29,8 %; $p=0,05$) та синдром Шегрена (0 % проти 8,0 %; $p=0,023$) порівняно з жінками. Проте трофічні виразки спостерігались втричі частіше, ніж у жінок (14,3 % проти 3,5 %; $p=0,019$). Частота ураження системи фагоцитуючих мононуклеарів, серця, легень, конституційних симптомів, антифосфоліпідного синдрому, гематологічних проявів суттєво не відрізнялась між представниками обох статей. Не спостерігалось також статевих відмінностей щодо індексів активності SLEDAI і пошкодження SLICC, рівнів швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білку, комплементу C3, C4. У хворих на СЧВ чоловічої статі достовірно рідше виявляли антитіла до Ro/SSA, ніж у жінок (23,1 % і 58,5 %, відповідно; $p=0,033$).

Висновки. Для чоловіків з СЧВ характерними є менша, ніж у жінок, частота алопеції, артралгій, синдрому Рейно, ураження нервової системи, синдрому Шегрена. Проте у хворих на СЧВ чоловічої статі частіше виникає ураження нирок з нефротичним синдромом, ураження серозних оболонок у вигляді плевриту, а також трофічні виразки. Позитивність за антитілами до Ro/SSA у чоловіків із СЧВ спостерігається рідше, ніж у жінок.

Ключові слова: системний червоний вовчак, чоловіки, клінічні та лабораторні прояви.

Актуальність. Системний червоний вовчак (СЧВ) – системне захворювання сполучної тканини невідомої етіології, що характеризується порушенням толерантності до аутоантигенів клітинних ядер, цитоплазми і мембран з формуванням аутоантитіл до цих структур, розвитком імуннокомплексного запалення і ураженням багатьох органів і систем. СЧВ розвивається насамперед у осіб жіночої статі, однак гендерне переважання коливається з віком. У вікових групах від 15 до 64 років захворюваність на СЧВ у жінок у 6-12 разів перевищує таку у чоловіків, тоді як у осіб віком менше 15 років і більше 64 років – лише у 2 рази [1]. У середньому співвідношення частоти СЧВ у жінок і чоловіків становить 10-15:1 у дорослих і 3-5:1 у дітей. СЧВ може виникати у будь-якому віці і має тенденцію дебютувати пізніше у чоловіків (з 5 по 7 десятиліття життя), ніж у жінок (з 3 по 5 десятиліття) [2].

Частота СЧВ у чоловіків серед загального пулу хворих коливається від 4 до 22 % згідно даних

різних досліджень [3]. Причинами статевих відмінностей при СЧВ вважаються вплив ендогенних статевих гормонів, генетичні фактори (особливості статевих хромосом, часткова інактивація Х-хромосоми), епігенетичні фактори (експресія мікроРНК), фактори зовнішнього середовища, склад кишкової мікробіоти тощо [4].

Однією з найвагоміших причин вищої захворюваності на СЧВ у жінок вважається вплив ендогенних статевих гормонів (низький рівень андрогенів, тестостерону і прогестерону, високий рівень естрогенів і пролактину). На користь цієї гіпотези свідчить факт, що співвідношення захворюваності жінок і чоловіків є найвищим у репродуктивний період і нижчим у препубертатному та постменопаузальному періоді. Важливість ролі статевих гормонів у патогенезі СЧВ проілюстровано також на мишах моделях вовчача: введення екзогенних естрогенів призводило до загострення СЧВ, тоді як андрогени мали протективний вплив [5].

Оваріоектомія у самок затримувала дебют захворювання, тоді як кастрація самців запускала ранній дебют важкого захворювання [6].

Первинні ефекти естрогенів здійснюються через естрогенові рецептори альфа і бета (ER α/β), що експресуються на більшості клітин імунної системи. На мишачих моделях вовчака доведено, що генетична недостатність ER α призводить до зменшення активності захворювання і кращої виживаності, тоді як дефіцит ER β майже не впливає на перебіг захворювання. Естрогени сприяють імунній відповіді з участю Т-хелперів 2 типу, посиленню синтезу інтерферону- α (ІФН- α), фактору некрозу пухлин- α , інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ІЛ-5, ІЛ-4, ІЛ-10. Естрогени та пролактин здатні стимулювати аутореактивні В-клітини, запускаючи втрату імунної толерантності та синтез ауоантитіл [6].

Принагідно варто зазначити, що статеві гормони відіграють важливе значення у виникненні і прогресуванні ниркових захворювань. Зокрема, 17 β -естрадіол здатен інгібувати запальні та проапоптичні процеси у нирковій тканині, натомість тестостерон і дегідроепіандростерон мають протилежний вплив. Тому жіноча стать вважається протективним фактором для багатьох захворювань нирок, таких як первинний гломерулонефрит, аутосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок, гіпертензивна нефропатія, ІгА-нефропатія. Проте ці дані не мають достатнього підтвердження в контексті ураження нирок при СЧВ [6].

Інша гіпотеза статевого диморфізму при СЧВ пов'язана з різним набором хромосом у чоловіків і жінок. Щонайменше 3 варіанти генів, асоційованих з підвищеним ризиком розвитку СЧВ, розташовані на Х-хромосомі (кіназа, асоційована з рецептором ІЛ-1, метил-СрG-зв'язувальний білок 2 і Toll-подібний рецептор 7) [7]. Чоловіки з синдромом Клайнфельтера (47,XXY) мають у 14 разів вищий ризик розвитку СЧВ, ніж чоловіки з каріотипом 46,XY, що підтверджує значення генів, пов'язаних з Х-хромосою [6]. Водночас каріотип 47,XXX у жінок передбачає збільшення відносного ризику СЧВ у 25 разів [8].

Вважається, що для розвитку СЧВ чоловіки потребують більшого кумулятивного генетичного навантаження, ніж жінки. Вивчали статеві відмінності генетичних локусів, асоційованих зі схильністю до СЧВ [6]. Вчені досліджували відмінності у частоті алелів у чоловіків і жінок, використовуючи 18 визначених незалежних аутосомних локусів генетичної схильності СЧВ. Генетичний ризик СЧВ був значно вищим у чоловіків порівняно

з жінками; зокрема, достовірно вищою була частота двох алелів у локусі HLA (rs3131379: ВШ 1,37 (95 % ДІ 1,14-1,66), $p=0,001$; rs1270942: ВШ 1,4 (95 % ДІ 1,16-1,69), $p=0,0005$). При цьому не було виявлено відмінностей у частоті виявлення алелів ризику СЧВ у представників обох статей контрольної групи.

Останніми роками активно вивчається значення епігенетичних механізмів у патогенезі СЧВ, таких як метилювання ДНК, модифікація гістонів, регуляція на рівні РНК тощо. Зокрема, доведено, що деметилювання ДНК у Т-лімфоцитах може викликати загострення СЧВ. Виявлено, що чоловіки з СЧВ потребують більшого генетичного ризику та вищого ступеня деметилювання ДНК у Т-клітинах для досягнення активності СЧВ такого ж ступеня, як у жінок [9].

Статеві відмінності у експресії Toll-подібних рецепторів (TLR) і мікроРНК також можуть мати значення у більшій поширеності СЧВ серед жінок. TLR7 і TLR8 кодуються сусідніми генами на Х-хромосомі і здатні уникати інактивації Х-хромосоми у жінок, призводячи до збільшення продукції ІФН- α і синтезу імуноглобулінів В-клітинами. Водночас Х-хромосома має значну кількість послідовностей, що кодують 118 різних мікроРНК, тоді як Y-хромосома кодує лише 4. У жінок з СЧВ порушення експресії мікроРНК може виникати через механізми за участі естрогенів [8].

Примітно, що час початку захворювання, клінічні прояви, коморбідність та перебіг захворювання значно відрізняються у пацієнтів чоловічої та жіночої статі. У мультинаціональній когорті LUMINA чоловіки мали більш раптовий початок і вищий початковий індекс ураження, тяжчий перебіг захворювання і гірші віддалені наслідки [10]. За даними когортного дослідження RELESSER, у чоловіків з СЧВ частіше спостерігались коморбідні серцево-судинні захворювання та була вищою частота госпіталізацій [11].

За результатами когортного дослідження інституту Джонса Хопкінса, у чоловіків з СЧВ частіше, ніж у жінок, спостерігається люпус-нефрит, гіпертензія, тромбози, гематологічні і серологічні реакції (антитіла (АТ) до Sm, двоспіральної ДНК (дсДНК), антифосфоліпідні АТ (АФЛ-АТ), низький рівень комплементу), однак рідше – дерматит за типом «метелика», фотосенсибілізація, виразки у ротовій порожнині, алопеція, синдром Рейно, артралгії. У дебюті захворювання у чоловіків порівняно з жінками рідше виникає артрит і частіше – серозит і дискоїдний вовчак [12].

Чоловіча стать є одним з факторів розвитку термінальної стадії хронічної хвороби нирок при СЧВ [13]. Люпус-нефрит в дебюті СЧВ виникає у 25 % випадків і є прогностично несприятливим фактором. У більшості випадків ураження нирок розвивається протягом перших 3 років після встановлення діагнозу СЧВ. Проте у 5 % хворих, особливо у чоловіків після 40 років, ознаки люпус-нефриту можуть виникати за декілька років до появи інших клінічних проявів СЧВ. Тяжкий перебіг вовчакового нефриту зазвичай спостерігається у осіб молодого віку.

За результатами найновіших досліджень, частота вовчакового нефриту II і III класів у хворих чоловічої статі з дебютом СЧВ у дитячому віці (до 18 років) була достовірно вищою, а IV класу – достовірно нижчою, ніж у хворих жіночої статі ($p=0,001$). Частота виявлення АТ-дсДНК у хлопчиків з люпус-нефритом була достовірно вищою порівняно з хворими на СЧВ цієї ж статі без ураження нирок ($p=0,035$). Натомість АФЛ-АТ у хворих з нефритом виявлялись значно рідше ($p=0,012$). Цікаво, що 7 % хлопчиків і лише 1,3 % дівчаток з СЧВ мали маму або тата з СЧВ ($p<0,0002$). Загалом 15 % хлопчиків і 5 % дівчаток з СЧВ мали близького родича з СЧВ ($p<0,001$), що теж підтверджує особливе значення генетичних факторів у розвитку СЧВ у осіб чоловічої статі [14].

Загалом існуючі літературні дані про особливості перебігу СЧВ у чоловіків залишаються неоднозначними і потребують детальнішого вивчення. Нами не знайдено опублікованої інформації про клініко-лабораторні відмінності між хворими на СЧВ різної статі в Україні.

Ціль: оцінити спектр клінічних проявів, аутоантитіл та рівень маркерів запалення у чоловіків із СЧВ порівняно з особами жіночої статі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 371 хворого на СЧВ, які на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування перебували під спостереженням співробітників кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця за період з 1994 по 2022 рік. Серед них були 321 жінка (86,5 %) та 50 чоловіків (13,5 %). Діагноз СЧВ встановлювали відповідно до критеріїв EULAR/ACR (2019) [15]. Всім хворим, які первинно потрапили під спостереження до 2019 року, діагноз було переглянуто на предмет відповідності вказаним вище критеріям. За результатами такого перегляду, з первинного пулу хворих було виключено 11 хворих. Ретроспективна

частина дослідження (239 хворих за період до жовтня 2019 р.) ґрунтувалася на аналізі даних історії хвороби хворих з верифікованим, згідно класифікаційних критеріїв 2019 р., діагнозом СЧВ. Проведено кількісну і якісну оцінку залучення різних органів і систем з визначенням індексів активності (SLEDAI) [16] та пошкодження (SLICC/DI) [17], а також рівнів маркерів запалення (швидкість осідання еритроцитів – ШОЕ, С-реактивний білок – СРБ) та спектру специфічних аутоантитіл (АТ-дсДНК, -Sm, -Ro/SSA, -La/SSB, рибонуклеопroteїну (RNP), АФЛ-АТ). Для статистичної обробки використовували програмне забезпечення IBM SPSS Statistics 22.0. Для порівнянь якісних ознак (частоти виявлення) використовували критерій χ^2 , для кількісних ознак у незалежних вибірках – непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Відмінність між особами чоловічої та жіночої статі вважалась достовірною при $p<0,05$.

Результати аналізу основних анамнестичних, демографічних та клінічних показників хворих на СЧВ наведено в таблиці 1. Як видно з таблиці, серед загальної когорти обстежених було значно більше жінок (86,5 %), співвідношення жінок і чоловіків становило 6,4:1. При цьому найбільше відношення частки жінок до чоловіків спостерігалось у групі з віком дебюту СЧВ від 19 до 44 років – 12:1, тоді як серед хворих з дебютом захворювання у віці ≤ 18 років та ≥ 45 років співвідношення жінок і чоловіків було приблизно однаковим (3,5:1 і 3,8:1, відповідно). Представники обох статей статистично не відрізнялись за віком на момент дебюту СЧВ та тривалістю захворювання, проте вік чоловіків на момент звернення був достовірно меншим порівняно з жінками. Частота застосування глюкокортикоїдів (ГК) і гідроксихлорохіну на момент звернення у пацієнтів різної статі була співставною. Середня добова доза пероральних ГК по преднізолону на час обстеження також не відрізнялась: 10 (7,5-16) мг у жінок і 10 (10-25) мг у чоловіків.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно отриманих нами результатів (табл. 2), особливостей ураження шкіри у чоловіків, порівняно з жінками, виявлено не було. Хоча частота еритематозного висипу на обличчі у вигляді метелика та дискоїдного висипу у чоловіків була дещо нижчою, ця відмінність не досягла статистичної значущості. Проте спостерігалась значуща відмінність частоти ураження придатків шкіри між групами: у хворих на СЧВ чоловічої статі алопеція

зустрічалась достовірно рідше (18,0 %) порівняно з жінками (33,0 %, $p=0,036$). Частота ураження слизових оболонок у чоловіків і жінок з СЧВ суттєво не відрізнялась. Водночас чоловіки із СЧВ

достовірно рідше мали синдром Шегрена (0 %), ніж жінки (8,0 %, $p=0,023$).

Не виявлено статевих відмінностей щодо частоти ураження опорно-рухового апарату загалом,

Таблиця 1

Характеристика хворих на СЧВ за основними анамнестичними, демографічними та клінічними показниками

	Загалом	Жінки	Чоловіки	p
Кількість пацієнтів	371	321 (86,5%)	50 (13,5%)	<0,001*
Вік дебюту ≤18 років	54 (19,9%)	42 (17,8%)	12 (34,3%)	0,059
Вік дебюту 19-44 роки	169 (62,4%)	156 (66,1%)	13 (37,1%)	0,002*
Вік дебюту ≥45 років	48 (17,7%)	38 (16,1%)	10 (28,6%)	0,145
Вік на момент звернення, роки [#]	36 (26-48)	37 (26-48)	27,5 (21-53)	0,045*
Вік на момент дебюту, роки [#]	27 (20-39)	27 (21-39)	21,5 (17-47)	0,157
Тривалість захворювання, міс [#]	51 (22-120)	60 (23-120)	43,5 (10-96)	0,069
Лікування на момент звернення:				
- глюкокортикоїди	46,9%	47,3%	44,7%	0,905
- гідроксихлорохін	43,3%	42,4%	48,7%	0,583

Примітка: * достовірна відмінність між жінками і чоловіками;

[#] дані представлено у вигляді медіани та першого і третього квартилей, Ме (QI-QIII)

Таблиця 2

Клінічні та лабораторні прояви СЧВ у хворих різної статі

Клінічний домен	Жінки		Чоловіки		p
	N	% (95% ДІ)	N	% (95% ДІ)	
Шкірні прояви	218	68,3 (63,1-73,3)	28	57,1 (42,8-70,9)	0,175
Еритема-«метелик»	119	37,4 (32,2-42,8)	14	28,6 (16,6-42,3)	0,290
Дискоїдний висип	12	3,8 (2,0-6,2)	0	0,0 (0,0-3,9)	0,251
Фотосенсибілізація	29	9,1 (6,2-12,5)	5	10,4 (3,3-20,8)	0,984
Алопеція	105	33,0 (28,0-38,3)	9	18,0 (8,5-30,1)	0,036*
Ураження слизових оболонок	102	32,0 (27,0-37,2)	22	44,9 (31,0-59,2)	0,115
Ураження опорно-рухового апарату	281	87,8 (84,0-91,2)	44	88,0 (77,4-95,6)	0,849
Артралгії	128	40,0 (34,7-45,4)	11	22,0 (11,5-34,7)	0,016*
Плеврит	69	21,6 (17,3-26,3)	18	36,7 (23,6-50,9)	0,044*
Перикардит	84	26,3 (21,7-31,3)	11	22,4 (11,8-35,4)	0,682
Нефрит	141	44,3 (38,9-49,8)	27	55,1 (40,8-69,0)	0,212
Нефротичний синдром	13	4,1 (2,2-6,5)	7	14,3 (5,8-25,7)	0,032*
Ураження нервової системи	95	29,6 (24,7-34,7)	6	12,0 (4,4-22,6)	0,007*
Лімфаденопатія	165	51,7 (46,2-57,2)	29	59,2 (44,9-72,7)	0,413
Синдром Рейно	89	29,8 (24,7-35,1)	8	16,0 (7,1-27,6)	0,05*
Сітчасте ліведо	41	12,9 (9,4-16,8)	5	8,5 (2,2-18,4)	0,523
Тромбоз артерій/вен	13	7,5 (4,1-11,9)	4	16,0 (4,1-33,6)	0,348
Трофічні виразки	11	3,5 (1,7-5,7)	7	14,3 (5,8-25,7)	0,019*
АФЛС	27	9,2 (6,2-12,8)	5	10,9 (3,5-21,7)	0,936
Ураження легень	136	42,6 (37,3-48,1)	27	55,1 (40,8-69,0)	0,140
Ураження серця	192	60,2 (54,8-65,5)	34	69,4 (55,5-81,7)	0,276
Гематологічні прояви	91	74,6 (66,4-82,0)	16	76,2 (54,8-92,2)	0,905
Гемолітична анемія	56	50,0 (40,7-59,3)	18	69,2 (49,5-85,8)	0,116
Лейкопенія	58	53,2 (43,7-62,6)	13	65,0 (41,9-84,9)	0,461
Тромбоцитопенія	37	34,3 (25,5-43,5)	8	38,1 (18,0-60,7)	0,928
Лихоманка	91	29,5 (24,6-34,8)	15	31,9 (19,2-46,2)	0,873
Схуднення	48	17,1 (12,9-21,7)	5	10,9 (3,5-21,7)	0,374
Синдром Шегрена	23	8,0 (5,1-11,4)	0	0,0 (0,0-4,0)	0,023*

Примітка: * достовірна відмінність між групами; АФЛС – антифосфоліпідний синдром.

хоча частота артралгій у чоловіків була вдвічі нижчою (22,0 %), ніж у жінок (40,0 %, $p=0,016$). Частота і спектр ураження системи фагоцитуючих мононуклеарів, серця, легень у чоловіків і жінок суттєво не відрізнялись.

Частота ураження нирок у чоловіків із СЧВ була дещо вищою (55,1 %) порівняно з жінками (44,3%), проте відмінність не була статистично значущою ($p=0,212$). Водночас нефрит з нефротичним синдромом більше, ніж втричі, частіше спостерігався у хворих на СЧВ чоловічої статі (14,3 %) порівняно з жінками (4,1 %, $p=0,032$).

Виявлено також відмінність у частоті ураження серозних оболонок. Так, у чоловіків достовірно частіше, ніж у жінок, виявляли плеврит (36,7 % порівняно з 21,6 %, $p=0,044$). Водночас частота розвитку перикардиту у осіб різної статі не відрізнялась. Ураження нервової системи у чоловіків спостерігалось більше, ніж вдвічі, рідше (12,0 %), ніж у жінок (29,6 %, $p=0,007$). Статевих відмінностей у частоті розвитку васкуліту, сітчастого ліведа, тромбозу артерій і вен виявлено не було. Проте у чоловіків із СЧВ втричі частіше, порівняно з жінками, спостерігались трофічні виразки (14,3 % проти 3,5 %, $p=0,019$). Натомість синдром Рейно у чоловіків спостерігався достовірно рідше, ніж у жінок (16,0 % та 29,8 % відповідно, $p=0,05$).

Антифосфоліпідний синдром (АФЛС) та конституційні симптоми (лихоманка, схуднення) зустрічались з однаковою частотою у хворих обох статей. Частота гематологічних проявів (гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія) також була приблизно однаковою у чоловіків і жінок.

Не спостерігалось статевих відмінностей щодо індексу активності SLEDAI та індексу пошкодження SLICC (табл. 3). Статистично значущих відмінностей між середніми значеннями ШОЕ і СРБ, С3 і С4 у чоловіків і жінок знайдено не було.

Таблиця 3

**Рівень запальних маркерів та величини
індексів активності і пошкодження СЧВ
залежно від статі**

Показник	Жінки	Чоловіки	p
	Me (QI-QIII)	Me (QI-QIII)	
СРБ, мг/л	6 (0-24)	10,17 (0-27,6)	0,556
ШОЕ, мм/год	22 (11-43)	23 (11-40)	0,742
С3, г/л	0,78 (0,58-1,05)	0,865 (0,53-0,24)	0,646
С4, г/л	0,12 (0,08-0,21)	0,095 (0,05-0,24)	0,438
SLEDAI	11 (6-17)	10 (6-16)	0,820
SLICC	1 (0-2)	1 (0-2)	0,844

Цікаво, що у хворих на СЧВ чоловічої статі достовірно рідше, ніж у жінок, виявляли АТ-Ro/SSA (23,1 % і 58,5 % відповідно, $p=0,033$) (табл. 4). Статистичних відмінностей між групами щодо позитивності за іншими специфічними аутоантитілами (АТ-дсДНК, -Sm, -La/SSB, RNP, АФЛ-АТ) виявлено не було.

Таблиця 4

**Частота виявлення аутоантитіл у хворих на
СЧВ залежно від статі**

Показник	Жінки		Чоловіки		p
	n	% (95% ДІ)	n	% (95% ДІ)	
АТ-дсДНК	147	66,8 (60,5-72,9)	21	56,8 (40,2-72,6)	0,323
АТ-Sm	22	25,3 (16,7-35,0)	3	20,0 (3,4-45,5)	0,905
АТ-Ro/SSA	55	58,5 (48,3-68,4)	3	23,1 (3,9-51,8)	0,033*
АТ-La/SSB	21	26,9 (17,6-37,4)	1	9,1 (0,0-35,9)	0,325
АТ-RNP	24	40,0 (27,8-52,8)	5	55,6 (19,4-88,5)	0,605
АФЛ-АТ	25	51,0 (36,8-65,1)	4	66,7 (17,4-99,2)	0,773

Примітка: * достовірна відмінність між групами.

Результати нашого дослідження на українському контингенті хворих загалом підтверджують літературні дані щодо статевих відмінностей клініко-лабораторних проявів СЧВ. Зокрема, деякі попередні дослідження також демонстрували меншу частоту синдрому Рейно, алопеції, артралгій, синдрому Шегрена і позитивності за АТ-Ro/SSA у чоловіків з СЧВ [3, 7, 12, 18-21]. Виявлені нами більша частота серозитів у вигляді плевриту у чоловіків із СЧВ і тяжче ураження нирок у них також відповідає даним багатьох публікацій [5, 7, 19-22]. Ми виявили більшу частоту трофічних виразок у чоловіків з СЧВ, але цей клінічний прояв не оцінювався в інших роботах. Хоча за даними кількох досліджень, у чоловіків рідше має місце ураження шкіри у вигляді еритеми «метелика» і фотосенсибілізації та ураження слизових оболонок у вигляді виразок ротової порожнини [7, 12, 22], ми не виявили таких особливостей.

Поодинокі дослідження повідомляють про більшу частоту конституційних симптомів у чоловіків з СЧВ [23], однак це не знайшло підтвердження у нашій роботі. Також ми не виявили статевих відмінностей таких лабораторних змін, як лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, рівні С3 і С4, АФЛ-АТ, АТ-дсДНК, які описані

Таблиця 5

Клінічні прояви СЧВ у чоловіків за результатами попередніх досліджень [6]

Когорта	Клінічні прояви з більшою частотою у чоловіків	Клінічні прояви з меншою частотою у чоловіків	Лабораторні відхилення з більшою частотою у чоловіків
LUMINA [10]	Більше кумулятивне пошкодження органів	Скелетно-м'язові прояви	Вовчаковий антикоагулянт
Hopkins [12]	Нейропсихіатричні, ниркові, серцево-судинні захворювання, ураження периферичних судин	Висип-«метелик», фотосенсибілізація, виразки ротової порожнини, алопеція, синдром Рейно, артралгія	Лімфопенія, вовчаковий антикоагулянт, пряма проба Кумбса, низький рівень С3, АТ-Sm, АТ-дсДНК
Mok [25]	Дискоїдний висип, серцево-судинні захворювання	Скелетно-м'язові прояви, алопеція, синдром Рейно	Тромбоцитопенія
GLADEL [23]	Конституційні симптоми, неврологічні прояви в дебюті, серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія	Артралгія, ураження шкіри	Лейкопенія, лімфопенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, низький С3, антитіла до кардіоліпіну
Molina [26]	Артрит, судинний тромбоз, ураження ЦНС, серця і легень	Синдром Рейно	АТ-дсДНК
Stefanidou [27]	Інсульт, АФЛС, судинний тромбоз, ураження ШКТ	Алопеція, артралгія, фотосенсибілізація, синдром Рейно	Тромбоцитопенія

в деяких інших дослідженнях [7, 23, 24]. Результати основних когортних досліджень з вивчення особливостей перебігу СЧВ у чоловіків наведено у таблиці 5. Неоднозначність результатів різних досліджень можна пояснити різним дизайном досліджень, расовими та етнічними особливостями пацієнтів, відносно невеликою кількістю хворих чоловічої статі.

Обізнаність лікарів про деякі відмінності клініко-лабораторних проявів СЧВ у жінок та чоловіків може допомогти у вчасному встановленні діагнозу, покращити віддалені наслідки і, відповідно, прогноз для представників обох статей.

ВИСНОВОК

Результати нашого дослідження підтверджують існування статевих відмінностей у клінічних і лабораторних проявах СЧВ. Попри переважання серед хворих на СЧВ осіб жіночої статі, у чоловіків частіше спостерігаються такі тяжкі прояви захворювання, як ураження нирок з нефротичним синдромом, ураження серозних оболонок у вигляді плевриту, трофічні виразки. Натомість частота алопеції, артралгій, синдрому Рейно, ураження нервової системи, синдрому Шегрена у чоловіків є нижчою, ніж у жінок. Позитивність за АТ-Ro/SSA у чоловіків із СЧВ спостерігається рідше, ніж у жінок. Причини таких статевих відмінностей потребують подальшого вивчення.

Конфлікт інтересів. Автори статті заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організацій.

REFERENCES

- Urowitz M.B., Gladman D.D. Contributions of observational cohort studies in systemic lupus erythematosus: the University of Toronto lupus clinic experience. *Rheum Dis Clin North Am.* 2005;31(2):211-21. DOI: 10.1016/j.rdc.2005.01.008.
View at:
Publisher Site: <https://rheumatic.theclinics.com/retrieve/pii/S0889857X05000104>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15922142/>
- Rees F., Doherty M., Grainge M., Davenport G., Lanyon P., Zhang W. The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in the UK, 1999-2012. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):136-41. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206334.
View at:
Publisher Site: <https://ard.bmj.com/content/75/1/136>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265938/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4717400/>
- Muñoz-Grajales C., González L.A., Alarcón G.S., Acosta-Reyes J. Gender differences in disease activity and clinical features in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2016;25(11):1217-1223. DOI: 10.1177/0961203316635286.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203316635286>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921269/>
4. Santamaría-Alza Y., Motta J.Z.N., Fajardo-Rivero J.E., Pineda C.L. Systemic lupus erythematosus, gender differences in Colombian patients. *Clin Rheumatol.* 2018;37(9): 2423-2428. DOI: 10.1007/s10067-018-4161-8.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4161-8>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860566/>
5. Feng J.B., Ni J.D., Yao X., Pan H.F., Li X.P., Xu J.H., Pan F.M., Xu S.Q., Ye D.Q. Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int.* 2010;30(8):1017-23. DOI: 10.1007/s00296-009-1087-0.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-009-1087-0>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19701756/>
6. Schwartzman-Morris J., Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:604892. DOI: 10.1155/2012/604892.
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2012/604892/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22690240/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3368358/>
7. Boodhoo K.D., Liu S., Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(29):e4272. DOI: 10.1097/MD.0000000000004272.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/07190/Impact_of_sex_disparities_on_the_clinical.31.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27442661/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5265778/>
8. Nusbaum J.S., Mirza I., Shum J., Freilich R.W., Cohen R.E., Pillinger M.H., Izmirly P.M., Buyon J.P. Sex Differences in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Clinical Considerations, and Disease Pathogenesis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(2):384-394. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.09.012.
View at:
Publisher Site: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(19\)30822-5/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(19)30822-5/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029091/>
9. Sawalha A.H., Wang L., Nadig A., Somers E.C., McCune W.J.; Michigan Lupus Cohort, Hughes T., Merrill J.T., Scofield R.H., Strickland F.M., Richardson B. Sex-specific differences in the relationship between genetic susceptibility, T cell DNA demethylation and lupus flare severity. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J216-22. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.11.008.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841111001211?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305513/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3313010/>
10. Alarcón G.S., Calvo-Alén J., McGwin G. Jr, Uribe A.G., Toloza S.M., Roseman J.M., Fernández M., Fessler B.J., Vilá L.M., Ahn C., Tan F.K., Reveille J.D.; LUMINA Study Group. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1168-74. DOI: 10.1136/ard.200X.046896.
View at:
Publisher Site: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.200X.046896>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16905579/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1798273/>
11. Stojan G., Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):144-150. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000480.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2018/03000/Epidemiology_of_systemic_lupus_erythematosus__an.3.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251660/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6026543/>
12. Tan T.C., Fang H., Magder L.S., Petri M.A. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol.* 2012;39(4):759-69. DOI: 10.3899/jrheum.111061.

- View at:
 Publisher Site: <https://www.jrheum.org/content/39/4/759>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22382348/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605704/>
13. Moroni G., Quaglini S., Gallelli B., Banfi G., Messa P., Ponticelli C. Progressive improvement of patient and renal survival and reduction of morbidity over time in patients with lupus nephritis (LN) followed for 20 years. *Lupus*. 2013;22(8):810-8. DOI: 10.1177/0961203313492576.
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203313492576>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23764764/>
 14. Wenderfer S.E., Orjuela A., Bekheirnia M.R., Pereira M., Muscal E., Braun M.C., De Guzman M. Lupus Nephritis, Autoantibody Production and Kidney Outcomes in Males with Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Rep*. 2022;14(2):220-232. DOI: 10.3390/pediatric14020030.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2036-7503/14/2/30>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35645367/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9149811/>
 15. Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3S):S14-S17. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.009.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049017219306444?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779843/>
 16. Gladman D.D., Ibañez D., Urowitz M.B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288-91.
 View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11838846/>
 17. Gladman D., Ginzler E., Goldsmith C., Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9. DOI: 10.1002/art.1780390303.
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.1780390303>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8607884/>
 18. Alonso M.D., Martínez-Vázquez F., Riancho-Zarrabeitia L., Díaz de Terán T., Miranda-Filloo J.A., Blanco R., González-Juanatey C., Llorca J., González-Gay M.A. Sex differences in patients with systemic lupus erythematosus from Northwest Spain. *Rheumatol Int*. 2014;34(1):11-24. DOI: 10.1007/s00296-013-2798-9.
 View at:
 Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-013-2798-9>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23812032/>
 19. Yacoub Wasef S.Z. Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gend Med*. 2004;1(1):12-7. DOI: 10.1016/s1550-8579(04)80006-8.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550857904800068?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16115579/>
 20. Rastin M., Mahmoudi M., Sahebari M., Tabasi N. Clinical & immunological characteristics in systemic lupus erythematosus patients. *Indian J Med Res*. 2017;146(2):224-229. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1356_15.
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.lww.com/ijmr/pages/default.aspx>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29265023/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5761032/>
 21. Riveros Frutos A., Casas I., Rúa-Figueroa I., López-Longo F.J., Calvo-Alén J., Galindo M., Fernández-Nebro A., Pego-Reigosa J.M., Olivé Marqués A.; RELESSER Group, part of the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2017;26(7):698-706. DOI: 10.1177/0961203316673728
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203316673728>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799439/>

22. Ramírez Sepúlveda J.I., Bolin K., Mofors J., Leonard D., Svenungsson E., Jönsen A., Bengtsson C.; DISSECT consortium, Nordmark G., Rantapää Dahlqvist S., Bengtsson A.A., Rönnblom L., Sjöwall C., Gunnarsson I., Wahren-Herlenius M. Sex differences in clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Biol Sex Differ*. 2019;10(1):60. DOI: 10.1186/s13293-019-0274-2.
View at:
Publisher Site: <https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-019-0274-2>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843005/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6915972/>
23. Garcia M.A., Marcos J.C., Marcos A.I., Pons-Estel B.A., Wojdyla D., Arturi A., Babini J.C., Catoggio L.J., Alarcon-Segovia D. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005;14(12):938-46. DOI: 10.1191/0961203305lu2245oa.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0961203305lu2245oa>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16425573/>
24. Faezi S.T., Hosseini Almodarresi M., Akbarian M., Gharibdoost F., Akhlaghi M., Jamshidi A., Shahram F., Nadji A., Shafaie N., Akhlaghkah M., Paragomi P., Davatchi F. Clinical and immunological pattern of systemic lupus erythematosus in men in a cohort of 2355 patients. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(4):394-9. DOI: 10.1111/1756-185X.12268.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.12268>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618453/>
25. Mok C.C., Lau C.S., Chan T.M., Wong R.W. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8(3):188-96. DOI: 10.1191/096120399678847605.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1191/096120399678847605>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10342711/>
26. Molina J.F., Drenkard C., Molina J., Cardiel M.H., Uribe O., Anaya J.M., Gomez L.J., Felipe O., Ramirez L.A., Alarcon-Segovia D. Systemic lupus erythematosus in males. A study of 107 Latin American patients. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(3):124-30. DOI: 10.1097/00005792-199605000-00002
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/md-journal/Citation/1996/05000/Systemic_Lupus_Erythematosus_in_Males_A_Study_of.2.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8965681/>
PubMed Central:
27. Stefanidou S., Benos A., Galanopoulou V., Chatziyannis I., Kanakoudi F., Aslanidis S., Boura P., Sfetsios T., Settas L., Katsounaros M., Papadopoulou D., Giamalis P., Dombros N., Chatzistilianou M., Garyfallos A. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. *Lupus* 2011;20(10):1090-4. DOI: 10.1177/0961203311403640.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0961203311403640>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21700658/>

Article history:
Received: 16.10.2022
Revision requested: 29.10.2022
Revision received: 05.11.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 30.12.2022

SPECTRUM OF CLINICAL MANIFESTATIONS, AUTOANTIBODIES AND LEVELS OF INFLAMMATORY MARKERS IN MEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Iaremenko O.B., Koliadenko D.I.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

daria.koliadenko@gmail.com

Relevance. The proportion of men among patients with systemic lupus erythematosus (SLE) is only 4-22%, but possible differences in the context of the clinical course and prognosis of the disease in this group of patients require more detailed study.

Objective: to assess the spectrum of clinical manifestations, autoantibodies and the level of inflammatory markers in men with SLE.

Materials and methods. 371 patients with SLE were examined, including 321 women (86.5%) and 50 men (13.5%). Clinical data, SLEDAI index and SLICC/DI damage, levels of inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein) and spectrum of specific autoantibodies (antibodies to dsDNA, Sm, Ro/SSA, La/SSB, RNP, antiphospholipid antibodies) were evaluated.

Results. Alopecia (18.0% vs 33.0%; $p=0.036$) and arthralgia (22.0% vs 40.0%; $p=0.016$) were significantly less common in men with SLE. In contrast, nephritis with nephrotic syndrome was more than three times more common in male SLE patients (14.3%) than

in women (4.1%; $p=0.032$). There was also a difference in the frequency of serositis: men were significantly more likely to have pleurisy (36.7%) than women (21.6%; $p=0.044$). Nervous system involvement was less common in men (12.0% vs 29.6%; $p=0.007$), as well as Raynaud's syndrome (16.0% vs 29.8%; $p=0.05$) and Sjogren's syndrome (0% vs 8.0%, $p=0.023$) compared with women. However, trophic ulcers were three times more common in men with SLE (14.3% vs 3.5%; $p=0.019$). Involvement of the mononuclear phagocyte system, heart, lungs, constitutional symptoms, antiphospholipid syndrome, hematological manifestations did not differ significantly between the representatives of both sexes. There were also no gender differences in SLEDAI indices and SLICC damage, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, C3, C4 complement levels. Antibodies to Ro/SSA were significantly less common in male SLE patients than in women (23.1% and 58.5%, respectively, $p=0.033$).

Conclusions. Men with SLE are less likely to have alopecia, arthralgia, Raynaud's syndrome, nervous system involvement and Sjogren's syndrome than women. However, males with SLE are more likely to have kidney disease with nephrotic syndrome, pleuritis and trophic ulcers. Presence of anti-Ro/SSA antibodies in men with SLE is less common than in women.

Keywords: systemic lupus erythematosus, male, clinical and laboratory data.

ФАКТОРИ ПІДВИЩЕННЯ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Колосович І.В. <https://orcid.org/0000-0002-2031-4897>

Ганоль І.В. <https://orcid.org/0000-0002-3470-2102>

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

ganoli@ukr.net

Актуальність. Частота розвитку внутрішньочеревної гіпертензії у хворих з ускладненим перебігом гострого панкреатиту становить 60-70 % та веде до збільшення рівня летальності до 62 %. Гострі перипанкреатичні скупчення рідини, що зустрічаються у 65,2-88,9 % пацієнтів з середнім та тяжким перебігом гострого панкреатиту в ранньому періоді захворювання, є однією з причин підвищення внутрішньочеревного тиску.

Ціль: оцінити вплив гострих перипанкреатичних скупчень рідини на внутрішньочеревний тиск та ефективність парацентезу з дренуванням черевної порожнини, як методу лікування внутрішньочеревної гіпертензії у хворих з ускладненим перебігом гострого панкреатиту в ранньому періоді захворювання.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 60 пацієнтів з ускладненим перебігом гострого панкреатиту, які були розділені в залежності від особливостей обраної лікувальної тактики на дві групи: основана група (додатково виконувався парацентез, дренування черевної порожнини) – 30 пацієнтів, група порівняння (застосовувалась консервативна терапія) – 30 пацієнтів. В досліджуваних групах порівнювали показники внутрішньочеревного тиску та виконували порівняльний аналіз залежності його змін від кількості видаленого ексудату з черевної порожнини.

Результати. При застосуванні парацентезу та дренування черевної порожнини в ранньому періоді у хворих з ускладненим перебігом гострого панкреатиту отримано достовірну різницю між показниками внутрішньочеревного тиску в досліджуваних групах через одну добу ($8,7 \pm 1,5$ проти $14,7 \pm 3,3$ мм рт.ст., $p < 0,0001$) та через 7 діб ($10,5 \pm 1,3$ проти $12,7 \pm 2,5$ мм рт.ст., $p = 0,0001$). У пацієнтів основної групи спостерігалось зниження внутрішньочеревного тиску в першу добу після виконання парацентезу з наступним його підвищенням через три доби та стабілізацією через 6 діб, а також виявлена середня негативна кореляція між кількістю ексудату, що був видалений з черевної порожнини, та змінами внутрішньочеревного тиску з коефіцієнтом Пірсона $r = -0,4418$.

Висновки. Застосування парацентезу, дренування черевної порожнини у хворих з ускладненим перебігом гострого панкреатиту в ранньому періоді захворювання можна розглядати як безпечний та ефективний метод лікування внутрішньочеревної гіпертензії у даної категорії пацієнтів.

Ключові слова: гострий панкреатит, гострі перипанкреатичні скупчення рідини, внутрішньочеревна гіпертензія, парацентез.

Актуальність. Гострий панкреатит (ГП) – це системне захворювання з високим ризиком розвитку ускладнень та летальних випадків. Особливо небезпечним є тяжкий та середньої тяжкості перебіг ГП, для яких характерним є виникнення органної дисфункції та локальних і системних ускладнень. Слід зауважити, що частота розвитку внутрішньочеревної гіпертензії (ВЧГ) у пацієнтів даної категорії становить 60-70 % та веде до збільшення рівня летальності до 62 % [1]. Згідно з результатами конференції “World Society of the Abdominal Compartment Syndrome” 2017 р., ВЧГ – це стійке підвищення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) ≥ 12 мм рт.ст., що спостерігається під час трьох вимірювань з інтервалом у 4-6 год. При цьому основними факторами розвитку даного ускладнення у хворих на ГП є зменшення комплаєнсу черевної стінки, збільшення об’єму вмісту в черевній порожнині та проникності капілярного

русла [2]. В свою чергу, гострі перипанкреатичні скупчення рідини (ГПСР), що зустрічаються у 65,2-88,9 % пацієнтів з середнім та тяжким перебігом ГП в ранньому періоді захворювання, є однією із причин підвищення ВЧТ [3]. На сучасному етапі, при лікуванні ГПСР перевагу надають консервативним методам, що пов’язано з даними, згідно яких застосування оперативного лікування в ранні терміни перебігу ГП веде до збільшення кількості ускладнень, летальних випадків та тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі [4]. Однак існують дослідження, що доводять безпечність та ефективність застосування парацентезу та дренування черевної порожнини у даної категорії пацієнтів [5]. При цьому показами до оперативного втручання вважають наявність ексудату в черевній порожнині в кількості більше 50 мл за даними ультразвукового дослідження (УЗД) або комп’ютерної томографії (КТ) органів черевної порожнини.

Таблиця 1

Характеристика хворих в досліджуваних групах

Демографічні показники	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=30)	P
Вік (роки)	53,3±7,6	52,6±8,7	>0,05
Стать			
• чоловіча	18 (60%)	16 (53,3%)	>0,05
• жіноча	12 (40%)	14 (46,7%)	>0,05
Етіологічні фактори:			
• алкогольний	19 (63,3%)	18 (60%)	>0,05
• біліарний	10 (33,3%)	11 (36,7%)	>0,05
• ідіопатичний	1 (3,3%)	1 (3,3%)	>0,05
Індекс маси тіла (кг/м ²)	27,1±4,1 [18,8-34,1]	26,9±4,4 [18,4-35,3]	>0,05
Сума балів за шкалою АРАСНЕ II на момент госпіталізації	11,4±4,3	11,3±4,6	>0,05

Пацієнти двох груп достовірно не відрізнялись за віком, статтю, етіологією, індексом маси тіла та прогностичними показниками (сума балів за шкалою АРАСНЕ II) тяжкості перебігу захворювання на момент госпіталізації. Діагностику та лікування пацієнтів проводили відповідно до настанови Державного експертного центру МОЗ України [6]. Визначення ВЧТ проводили шляхом вимірювання тиску в сечовому міхурі за удосконаленою в нашій клініці методикою (в сечовий міхур встановлювався двоохалонний трьохпросвітний катетер, проксимальний балон використовували для фіксації катетера в сечовому міхурі, дистальний балон виконував роль резервуару для фізіологічного розчину (вводили 25 мл), що з'єднувався з вимірювальним пристроєм, третій канал використовували для виведення сечі) [7, 8].

Для оцінки впливу ГПСР на ВЧТ в досліджуваних групах порівнювали показники ВЧТ у день виявлення рідини в черевній порожнині, через один та сім днів з моменту виконання парацентезу з дренуванням черевної порожнини. Також в основній групі пацієнтів проводили оцінку змін ВЧТ протягом 7 днів після виконання оперативного втручання та порівняльний аналіз залежності змін ВЧТ від кількості видаленого ексудату з черевної порожнини.

Статистична обробка: дані аналізували за допомогою стандартних статистичних методів. Відмінності показників в групах в динаміці встановлювали за допомогою t критерію Стюдента для пов'язаних вибірок, коефіцієнт кореляції Пірсона використовували для вимірювання ступеня лінійної залежності між ВЧТ та кількістю

Ціль: оцінити вплив гострих перипанкреатичних скупчень рідини на внутрішньочеревний тиск та ефективність парацентезу з дренуванням черевної порожнини, як методу лікування внутрішньочеревної гіпертензії у хворих з ускладненим перебігом гострого панкреатиту в ранньому періоді захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилось у клініці кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та було схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (22.12.2016). Усі пацієнти були обстежені в період з 2017 р. по 2022 р. і підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні та/або лікуванні в клініці закладу. Критеріями включення в дослідження були: пацієнти обох статей віком від 18 років, що поступили в стаціонар по швидкій допомозі з діагнозом ГП тривалістю до 7 діб від початку захворювання та наявністю ексудату в черевній порожнині за даними УЗД; перебіг середньої тяжкості та тяжкий. Критеріями виключення були хронічні соматичні захворювання в фазі декомпенсації, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Було проведено проспективне порівняльне дослідження із залученням 60 осіб у віці 31-71 років, які були розділені на дві групи: група порівняння – пацієнти, яким застосовувалось консервативне лікування в ранньому періоді захворювання (n=30) та основна група – пацієнти, яким додатково застосовувався парацентез з дренуванням черевної порожнини з лівої чи правої здихвинної ділянки під місцевою анестезією (n=30). В дослідженні використовували класифікацію, що була запропонована в Атланті у 2012 р., для прогнозування тяжкості перебігу захворювання використовували шкалу АРАСНЕ II. Діагноз ГП середньої тяжкості встановлювали за наявності транзиторної поліорганної недостатності або локальних/системних ускладнень, тяжкий – за наявності постійної поліорганної недостатності (тривалістю понад 48 год). Так, ГП середньої тяжкості був діагностований у 6 (20 %) хворих основної групи та у 8 (26,7 %) групи порівняння, тяжкий перебіг ГП – у 24 (80 %) пацієнтів основної групи та у 22 (73,3 %) пацієнтів групи порівняння ($\chi^2=0,37$, 95 % ДІ -14,64-27,35, p=0,5). Загальна характеристика хворих представлена в таблиці 1.

видаленого ексудату. Відмінності розподілу вибірок оцінювали за допомогою критерію χ^2 тест. Результати подані як середні величини та їх стандартне відхилення ($M \pm SD$). Відмінності між показниками вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Статистичний аналіз проводили із застосуванням програм Statistica 10 (Serial Number: STA999K347150-W) та MEDCALC® (інтернет-ресурс з відкритим доступом, <https://www.medcalc.org/calc/>).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розвиток ВЧГ спостерігався у 19 (63,3 %) пацієнтів основної групи та у 18 (60 %) пацієнтів групи порівняння, оцінка та порівняльний аналіз ВЧГ в досліджуваних групах представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Динаміка змін внутрішньочеревного тиску в досліджуваних групах

Внутрішньочеревний тиск (мм рт.ст.)	Основна група (n=30)	Група порівняння (n=30)	P
На момент виявлення ексудату в черевній порожнині	13,6 $\pm$ 2,8 [8-20]	13,7 $\pm$ 3,0 [9-19]	>0,05
Через 1 добу	8,7 $\pm$ 1,5 [6-14]	14,7 $\pm$ 3,3 [9-19]	<0,0001
Через 7 діб	10,5 $\pm$ 1,3 [8-15]	12,7 $\pm$ 2,5 [8-18]	=0,0001

Зміни ВЧГ у хворих основної групи протягом 7 днів після виконання парацентезу та дренування черевної порожнини представлені на рисунку 1.

Середній об'єм видаленого ексудату з черевної порожнини у пацієнтів основної групи склав 1043,8 $\pm$ 308,1 мл. Також була виявлена середня негативна кореляція між кількістю ексудату, що був видалений з черевної порожнини, та змінами ВЧГ у хворих основної групи з коефіцієнтом Пірсона $r = -0,4418$. Залежність зміни ВЧГ від кількості видаленого ексудату представлена на діаграмі розсіювання (рис. 2).

Розвиток ВЧГ у хворих на ГП асоціюється з погіршенням прогнозу захворювання, а оскільки підвищення ВЧГ відбувається до виникнення поліорганної недостатності, можна припустити, що дане ускладнення лежить в основі виникнення деяких випадків тяжкого перебігу ГП. Одним з факторів, що веде до підвищення ВЧГ у хворих з ускладненим перебігом ГП, є накопичення ексудату в черевній порожнині [9]. Так, у нашому дослідженні ми спостерігали розвиток ВЧГ у 19 (63,3 %) пацієнтів основної групи та у 18 (60 %) пацієнтів групи порівняння. Також, при застосуванні парацентезу та дренування черевної порожнини, ми отримали достовірну різницю між показниками ВЧГ у хворих основної групи та групи порівняння через одну добу (8,7 $\pm$ 1,5 проти 14,7 $\pm$ 3,3 мм рт.ст., $p < 0,0001$), та через 7 діб (10,5 $\pm$ 1,3 проти 12,7 $\pm$ 2,5 мм рт.ст., $p = 0,0001$) після

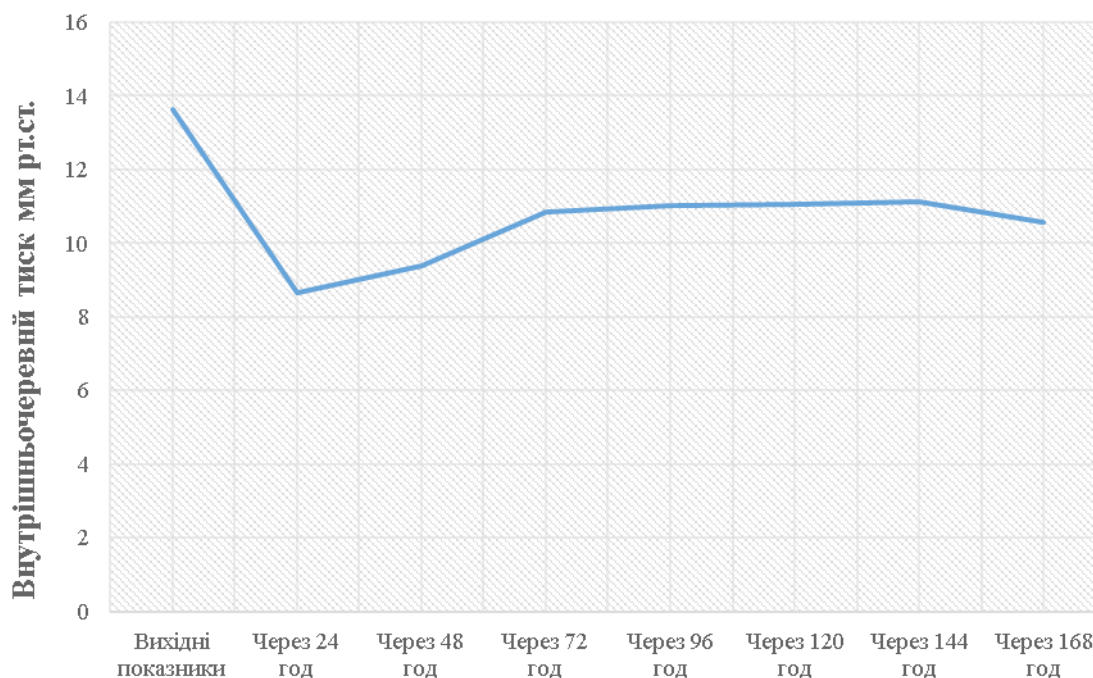


Рис. 1. Динаміка внутрішньочеревного тиску у пацієнтів основної групи перед та після виконання парацентезу, дренування черевної порожнини

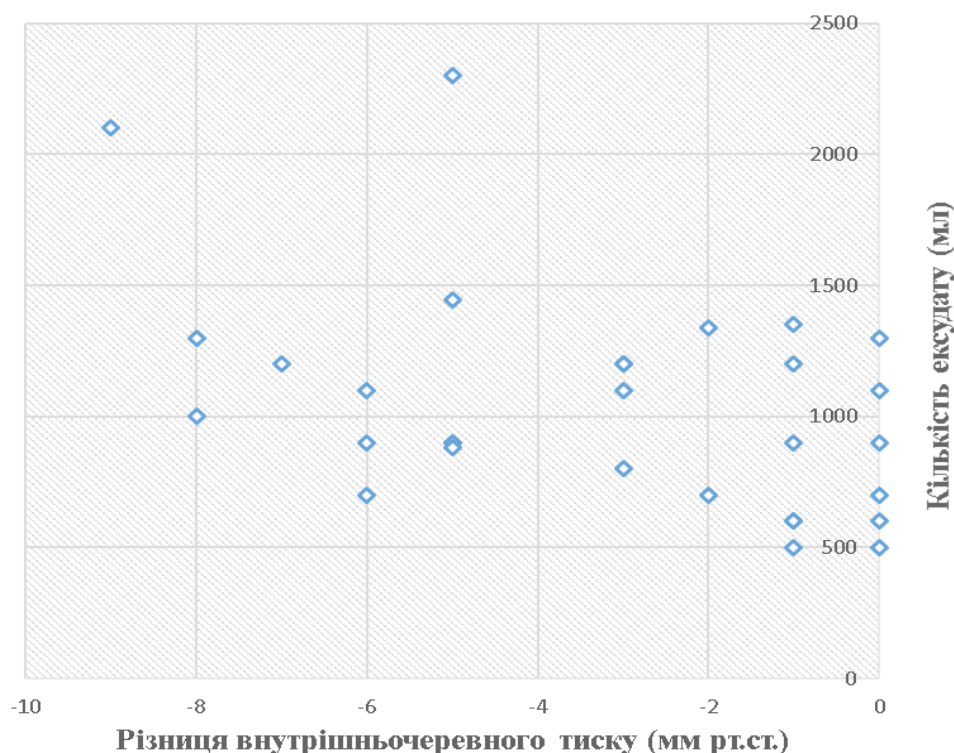


Рис. 2. Співвідношення між різницею внутрішньочеревного тиску та кількістю видаленого ексудату

виконання втручання. При цьому у пацієнтів основної групи спостерігалось зниження ВЧТ в першу добу після виконання парацентезу з наступним його підвищенням через три доби та стабілізацією через 6 діб, що, на наш погляд, можна пояснити впливом інших факторів, що діють на ВЧТ у пацієнтів з ГП (больовий синдром, парез кишечника, рухливість черевної стінки, вісцеральний набряк, рідинне перевантаження та інше) та розвитком компенсаторних механізмів, направлених на стабілізацію ВЧТ. Також нами була виявлена середня негативна кореляція між кількістю ексудату, що був видалений з черевної порожнини, та змінами ВЧТ у хворих основної групи з коефіцієнтом Пірсона $r = -0,4418$, що в цілому підтверджує думку про значення різноманітних факторів у виникненні ВЧГ у пацієнтів з ГП. Разом з тим необхідно зауважити, що черевна порожнина – це замкнута система з обмеженою здатністю до розширення, при цьому спочатку спостерігається підвищення ВЧТ відповідно до збільшення об'єму вмісту в черевній порожнині, однак в подальшому, при досягненні певної критичної межі, відбувається неекспоненціальне зростання тиску [10]. Тому вважаємо, що застосування парацентезу, дренажу черевної порожнини у хворих з ускладненим перебігом ГП в ранньому періоді захворювання можна розглядати, як безпечний та ефективний метод лікування ВЧГ у даній категорії пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. При застосуванні парацентезу та дренажу черевної порожнини в ранньому періоді у хворих з ускладненим перебігом гострого панкреатиту отримано достовірну різницю між показниками внутрішньочеревного тиску в досліджуваних групах через одну добу ($8,7 \pm 1,5$ проти $14,7 \pm 3,3$ мм рт.ст., $p < 0,0001$) та через 7 діб ($10,5 \pm 1,3$ проти $12,7 \pm 2,5$ мм рт.ст., $p = 0,0001$).

2. Виявлена середня негативна кореляція між кількістю ексудату, що був видалений з черевної порожнини, та змінами внутрішньочеревного тиску з коефіцієнтом Пірсона $r = -0,4418$ у хворих з ускладненим перебігом гострого панкреатиту.

3. Застосування парацентезу, дренажу черевної порожнини у хворих з ускладненим перебігом гострого панкреатиту в ранньому періоді захворювання можна розглядати як безпечний та ефективний метод лікування внутрішньочеревної гіпертензії у даній категорії пацієнтів.

Подяка. Надаємо подяку керівництву КНП КМКЛ № 17 та КНП КМКЛ № 4 за можливість обстеження та лікування пацієнтів з гострим панкреатитом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафе-

дри хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Розробка та впровадження методів діагностики та лікування хірургічної патології черевної порожнини та кровообігу». Автори не отримали додаткової фінансової підтримки.

REFERENCES

1. Lee AHH, Lee WS, Anderson D. Severe pancreatitis complicated by abdominal compartment syndrome managed with decompressive laparotomy: a case report. *BMC Surg.* 2019 Aug 17;19(1):113. DOI: 10.1186/s12893-019-0575-8.
View at:
Publisher Site: <https://bmcsurg.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12893-019-0575-8>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31419970/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6697923/>
2. Leon M, Chavez L, Surani S. Abdominal compartment syndrome among surgical patients. *World J Gastrointest Surg.* 2021 Apr 27;13(4):330-339. DOI: 10.4240/wjgs.v13.i4.330.
View at:
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/1948-9366/full/v13/i4/330.htm>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33968300/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8069070/>
3. Wu H, Ma K, Liao B, Ji T, Zhang S, Cao T. Comparative Analysis of Early Clinical Features and Complications of Different Types of Acute Pancreatitis. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Jun 25;2022:3771610. DOI: 10.1155/2022/3771610.
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2022/3771610/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35795856/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9252761/>
4. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, van Santvoort HC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2020 Sep 5;396(10252):726-734. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6.
View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31310-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31310-6/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891214/>
5. Lu Z, Zhu X, Hua T, Zhang J, Xiao W, Jia D, Yang M. Efficacy and safety of abdominal paracentesis drainage on patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021 Aug 9;11(8):e045031. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045031.
View at:
Publisher Site: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/8/e045031>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34373293/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8354272/>
6. Acute pancreatitis. Adapted evidence-based clinical practice. Kyiv: "State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine", 2014. 68 p. [in Ukrainian]
View at:
URL: http://vnmed3.kharkiv.ua/wp-content/uploads/2015/03/chronic_pancreatitis.pdf
7. Kolosovych IV, Bezrodnyi BH, Hanol IV, Cherepenko IV. Stage approach in surgical treatment of acute pancreatitis. *Med. perspekt.* 2020 Jul 1;25(2):124-9. [in Ukrainian]. DOI: 10.26641/2307-0404.2020.2.206384
View at:
Publisher Site: <https://medpers.dmu.edu.ua/2020-tom-xxv/n-2#kolosovych-iv-bezrodnyi-bh-hanol-iv-cherepenko-iv-etapnyi-pidkhid-u-khirurhich-nomu-likuvanni-hostroho-pankreatytu>
URL: <https://medpers.dmu.edu.ua/issues/2020/N2/124-129.pdf>
8. Kolosovych IV, Hanol IV, Cherepenko IV, Lebedieva KO, Korolova KO. Intrabdominal pressure and its correction in acute surgical pathology. *Wiad Lek.* 2022;75(2):372-376.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35307661/>
9. Păduraru DN, Andronic O, Mușat F, Bolocan A, Dumitrașcu MC, Ion D. Abdominal Compartment Syndrome-When Is Surgical Decompression Needed? *Diagnostics (Basel).* 2021 Dec 7;11(12):2294. DOI: 10.3390/diagnostics11122294.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/12/2294>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34943530/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8700353/>
10. Mancilla Asencio C, Berger Fleiszig Z. Intra-Abdominal Hypertension: A Systemic Complication of Severe Acute Pancreatitis. *Medicina (Kaunas).* 2022 Jun 10;58(6):785. DOI: 10.3390/medicina58060785.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/6/785>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35744049/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9229825/>

Article history:
Received: 07.12.2022
Revision requested: 17.12.2022
Revision received: 24.12.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 30.12.2022

FACTORS INCREASING INTRA-ABDOMINAL PRESSURE IN PATIENTS WITH A COMPLICATED COURSE OF ACUTE PANCREATITIS***Kolosovych I.V., Hanol I.V.****Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

ganoli@ukr.net

Relevance. The frequency of development of intra-abdominal hypertension in patients with a complicated course of acute pancreatitis is 60-70% and leads to an increase in the mortality rate up to 62%. Acute peripancreatic fluid collection, occurring in 65.2-88.9% of patients with moderate and severe acute pancreatitis in the early period of the disease, is one of the causes of increased intra-abdominal pressure.

Objective: to assess the effect of acute peripancreatic fluid collection on intra-abdominal pressure and the effectiveness of paracentesis with drainage of the abdominal cavity as a method of treatment of intra-abdominal hypertension in patients with complicated course of acute pancreatitis in the early period of the disease.

Methods. The study included 60 patients with a complicated course of acute pancreatitis, who were divided into two groups depending on the features of the selected treatment tactics: the main group (paracentesis, drainage of the abdominal cavity was additionally performed) – 30 patients, the comparison group (conservative therapy was applied) - 30 patients. Intra-abdominal pressure indicators were compared in the studied groups and performed a comparative analysis of the dependence of its changes on the amount of exudate removed from the abdominal cavity.

Results. When using paracentesis and drainage of the abdominal cavity in the early period in patients with a complicated course of acute pancreatitis, a significant difference was obtained between the intra-abdominal pressure indicators in the studied groups after one day (8.7 ± 1.5 vs. 14.7 ± 3.3 mm Hg ($p < 0.0001$)) and after 7 days (10.5 ± 1.3 vs. 12.7 ± 2.5 mm Hg ($p = 0.0001$)). In the patients of the main group, a decrease in intra-abdominal pressure was observed on the first day after paracentesis, followed by an increase after three days and stabilization after 6 days, and an average negative correlation was found between the amount of exudate removed from the abdominal cavity and changes in intra-abdominal pressure with the Pearson coefficient $r = -0.4418$.

Conclusions. The use of paracentesis, drainage of the abdominal cavity in patients with complicated course of acute pancreatitis in the early period of the disease can be considered as a safe and effective method of treatment of intra-abdominal hypertension in this category of patients.

Key words: acute pancreatitis, acute peripancreatic fluid collection, intra-abdominal hypertension, paracentesis.

ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2

Чернецька Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-5156-1313>

Дубик Л.В. <https://orcid.org/0000-0001-8307-1733>

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

chernetskanataliia@ukr.net

Актуальність. Питання поєднання хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та цукрового діабету типу 2 (ЦД-2) є недостатньо вивченими. Вирішенню цієї проблеми перешкоджає недостатньо проаналізована схема лікування з включенням статинів в комплексне лікування таких хворих.

Ціль: оцінити ефективність включення статинів в комплексне лікування хворих на ХОЗЛ, поєднане із ЦД-2.

Матеріали та методи. 64 хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД-2 розділили на дві групи – основну (n=49) та контрольну (n=15). Хворим основної групи призначали аторвастатин у дозі 20-40 мг 1 раз на добу. Пацієнти контрольної групи отримували базисне лікування без аторвастатину, а саме: бронходилататори пролонгованої дії (β_2 -агоністи тривалої дії та/або тривалодіючі антихолінергічні препарати), з урахуванням задишки чи частоти загострення. Окрема група хворих отримувала комбінацію β_2 -агоніста тривалої дії з інгаляційним глюкокортикостероїдом. Деяким хворим призначали рофлуміласт та антибактеріальні препарати із групи макролідів (азитроміцин чи еритроміцин). При наявності мокротиння хворим призначалися муколітичні препарати (лазолван, АЦЦ, карбоцистеїн, ердостеїн). При загостренні хворі отримували короткий курс глюкокортикостероїдів парентерально, антибактеріальні препарати (за інфекційного загострення), небулайзерну терапію. Оцінку ефективності терапії проводили через шість місяців лікування із використанням наступних методів діагностики: клінічні дані (задишка, кашель, продукція мокротиння – за шкалою BCSS; та задишка, кашель, продукція мокротиння та її колір – за шкалою Paggiaro), кількість госпіталізацій за рік, число викликів швидкої медичної допомоги. Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010. Перед перевіркою статистичних гіпотез визначалися коефіцієнти асиметрії та експесу за допомогою критерію Хана-Шاپіро-Уїлкі для аналізу нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках.

Результати. За шкалою BCSS, задишка у хворих основної групи зменшилась на 32,3 %, $p<0,05$, у хворих контрольної групи – лише на 6,4 %, $p>0,05$. Кашель в основній групі зменшувався наприкінці лікування на 25,3 %, в контрольній групі достовірних змін не спостерігалось, $p>0,05$. Продукція мокротиння, зменшувалася ($p<0,05$) в основній – на 22,3 %, в контрольній групі на 12,5 %.

За шкалою Paggiaro, в контрольній та основній групах в динаміці лікування задишка зменшувалася на 10,2 % та 18,2 %, відповідно, $p<0,05$. Кашель зменшувався в основній групі на 24,5 %, $p<0,05$, а в контрольній групі достовірних змін не спостерігалось, $p>0,05$. Продукція мокротиння в основній групі зменшувалася на 19,8 %, $p<0,05$. Характер мокротиння покращувався ($p<0,05$) в обох групах: на 20,8 %, – в контрольній групі, на 31,4 % – в основній.

Кількість загострень на рік зменшилась тільки в основній групі – на 19,6 % ($p<0,05$), а в контрольній достовірної різниці наприкінці лікування не було ($p>0,05$). Число викликів швидкої медичної допомоги зменшилась ($p<0,05$) в обох групах: в контрольній – на 28,6 %, в основній – на 37,5 %. Кількість госпіталізацій за рік в основній групі зменшилась на 21,6 %, $p<0,05$, а в контрольній – не змінилася.

Висновок. Використання у комплексному лікуванні аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД-2 призводило до більш виразного покращення клінічної симптоматики перебігу ХОЗЛ, ніж у пацієнтів без використання аторвастатину, а саме: до зменшення кашлю, задишки та продукції мокротиння; до зниження частоти загострень за рік, числа викликів швидкої медичної допомоги та кількості госпіталізації у стаціонар за рік.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет типу 2, аторвастатин, лікування, шкали BCSS та Paggiaro.

Актуальність. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це мультифакторіальне захворювання, яке залишається на сьогодні четвертою причиною смерті у всьому світі. Більше, ніж три мільйони, людей померли від ХОЗЛ у 2012 році, що складає 6 % від загальної причини смерті [1].

На цукровий діабет (ЦД) у світі страждають понад 425 млн людей, в Україні – майже 1,3 млн. Доведено, що у хворих на ХОЗЛ частота виник-

нення метаболічного синдрому та ЦД типу 2 (ЦД-2) є вищою, ніж у осіб без ХОЗЛ, що пов'язують із старінням, курінням, низькою масою при народженні. За наявності ЦД-2 ХОЗЛ має тяжчий перебіг з більшим ризиком госпіталізації у період загострення, ніж за його відсутності. Встановлено також більш виражене порушення функції зовнішнього дихання за їх поєднання. Однак, механізми зазначеної коморбідності залишаються не до кінця з'ясованими.

Потребує подальшого удосконалення тактика лікування ХОЗЛ, особливо за її поєднання з іншими захворюваннями внутрішніх органів, з урахування персоналізованого підходу до вибору тих чи інших лікарських засобів. На сьогодні, хоча і досягнуті успіхи у лікуванні ХОЗЛ, проте, окрім впливу на бронхіальну прохідність, недостатньо вивчена ефективність використання засобів із протизапальною дією, зокрема статинів [3].

Систематичний аналіз бази даних Medline, Embase, Web of Science та центрального реєстру контрольованих випробувань Cochrane та мета-аналіз даних показав явну користь статинів при ХОЗЛ.

Відомо, що статини, окрім впливу на ліпідний спектр крові, володіють плеiotропними ефектами, зокрема антиоксидантними, протизапальними, антитромботичними та імунотропними. Доведено, що вони здатні знижувати середній тиск в легеневій артерії шляхом інгібування синтезу ендотеліну-1, тим самим сповільнюючи легеневу гіпертензію [2].

Аналіз даних показав, що статини знижують на 38 % загальну смертність та 52 % смертність від ХОЗЛ. У пацієнтів, які приймали статини, частота загострень з госпіталізацією та без госпіталізації була на 36 % нижчою. Також спостерігалось зниження інтенсивності системного запалення.

В дослідженні за участі 139 223 пацієнтів із ХОЗЛ, які були обстежені з 2004 по 2012 рік, встановлено достовірне зниження ризику розвитку загострень, що пов'язані із повторною госпіталізацією. Аналіз групи пацієнтів із частими загостреннями показав, що використання статинів відіграє захисний ефект щодо подальших госпіталізацій з приводу загострення ХОЗЛ у пацієнтів чоловічої статі старше 75 років, які мають супутні захворювання, у тому числі ЦД-2 [4].

У пілотному дослідженні щодо ефективності застосування розувастатину, омега-3-жирних кислот та лікопену з метою потенційного лікування системного запалення у хворих на ХОЗЛ, встановлено покращення показників ліпідограми (зниження ХЛ ЛПНЩ та ЗХ, підвищення ХС ЛПВЩ) [6], проте не спостерігалось достовірних змін щодо показників спірометрії, артеріального тиску, пульсу, якості життя пацієнтів, показників системного запалення. Автори відмітили лише факт зростання рівня лейкоцитів в мокротинні, тобто прозапальний ефект розувастатину [11]. Можливо отримані результати пов'язані із дизайном дослідження (використання комбінованої схеми лікування, тривалість дослідження складала 4 тижні).

Встановлена ефективність аторвастатину при поєднанні ХОЗЛ з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією, а саме: виявлені його протизапальні властивості та вплив на ремоделювання судин малого кола кровообігу [2].

Ряд робіт демонструють позитивні ефекти використання статинів при ЦД-2. Так, зокрема, в одному із досліджень вивчалась ефективність розувастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД-2, де автор продемонстрував його вплив на функції зовнішнього дихання, толерантність до фізичних навантажень, кількість госпіталізацій за рік [5].

У дослідженні, де порівнювали ефективність розувастатину та його комбінації із езетимібом впродовж шести тижнів щодо впливу на ліпідний спектр крові, а саме на ХЛ ЛПНЩ у хворих на ЦД-2, показали ефективність як монотерапії, так і комбінованої терапії і відсутність побічних ефектів з боку м'язів та печінки. В іншій роботі описано, що розувастатин покращував ліпідограму у хворих із ЦД-2, знижуючи ХЛ ЛПНЩ, ТГ та підвищуючи ХЛ ЛПВЩ. У дослідженні японських колег показано, що використання аторвастатину у дозі 10 мг з переходом на розувастатин 5 мг знижує рівень ХЛ ЛПНЩ у хворих на ЦД-2 [9, 10].

Ціль: оцінити ефективність включення статинів в комплексне лікування хворих на ХОЗЛ, поєднане із ЦД-2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстеження хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД-2 проводилося на базі пульмонологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» упродовж 2016-2020 років. 64 хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД-2 розділили на дві групи – основну (n=49) та контрольну (n=15). Хворим основної групи призначали аторвастатин у дозі 20-40 мг 1 раз на добу. Пацієнти контрольної групи отримували базисне лікування без аторвастатину, а саме: бронходилататори пролонгованої дії (β_2 -агоністи тривалої дії та/або тривалодіючі антихолінергічні препарати), з урахуванням задишки чи частоти загострення [7]. Окрема група хворих отримувала комбінацію β_2 -агоніста тривалої дії з інгаляційним глюкокортикостероїдом. Деяким хворим призначали рофлуміласт та антибактеріальні препарати із групи макролідів (азитроміцин чи еритроміцин). При наявності мокротиння хворим призначалися муколітичні препарати (лазолван, АЦЦ, карбоцистеїн, ердостеїн). При загостренні хворі отримували короткий курс глюкокортикостероїдів парентерально, антибактеріальні препарати (за інфекційного загострення), небулайзерну тера-

пію. Оцінку ефективності терапії проводили через шість місяців лікування із використанням наступних методів діагностики: клінічні дані (задишка, кашель, продукція мокротиння – за шкалою *BCSS*; та задишка, кашель, продукція мокротиння та її колір – за шкалою *Paggiaro*), кількість госпіталізацій за рік, число викликів швидкої медичної допомоги.

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010. Перед перевіркою статистичних гіпотез визначалися коефіцієнти асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана-Шапіро-Уїлкі для аналізу нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі клінічних даних в динаміці лікування, за шкалою *BCSS*, встановили, що задишка у хворих основної групи достовірно зменшилась на 32,3 % ($p < 0,05$), у хворих контрольної групи вона зменшувалась лише на 6,4 %, і зміни були не достовірними ($p > 0,05$) (рис. 1).

Кашель, за шкалою *BCSS*, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД-2, які отримували аторвастатин, зменшувався наприкінці лікування на 25,3 %. У хворих контрольної групи достовірних змін не спостерігалось ($p > 0,05$). Зменшення продукції мокротиння, за шкалою *BCSS*, спостерігалось у

двох групах пацієнтів, і зміни були достовірними: у хворих контрольної групи на 12,5 %, а у хворих основної – на 22,3 % ($p < 0,05$) [8].

При оцінці шкали симптомів ХОЗЛ за *Paggiaro* встановили, що у хворих контрольної та основної групи в динаміці лікування задишка зменшувалась на 10,2 % та 18,2 %, відповідно ($p < 0,05$). Кашель достовірно зменшувався у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД-2, які отримували аторвастатин, на 24,5 % ($p < 0,05$). В контрольній групі достовірних змін не спостерігалось ($p > 0,05$). У хворих основної групи також в процесі лікування аторвастатином зменшувалась продукція мокротиння на 19,8 % ($p < 0,05$). Характер мокротиння покращувався у обох групах пацієнтів: на 20,8 % ($p < 0,05$) – у хворих контрольної групи, на 31,4 % ($p < 0,05$) – у хворих основної групи (рис. 2).

Встановлено, що у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД типу 2, які отримували у комплексному лікуванні аторвастатин, спостерігалось зменшення кількості загострень за рік на 19,6 % ($p < 0,05$). У хворих контрольної групи достовірної різниці наприкінці лікування не було ($p > 0,05$). Число викликів швидкої медичної допомоги достовірно зменшилась у двох групах хворих: у хворих контрольної групи на 28,6 % ($p < 0,05$), у хворих основної на 37,5 % ($p < 0,05$). Варто зазначити, що у хворих, які отримували до базисної терапії аторвастатин, достовірно зменшилась кількість госпіталізацій за рік – на 21,6 %, ($p < 0,05$). У хворих контрольної групи спостерігалось збереження кількості госпіталізацій за рік (рис. 3).

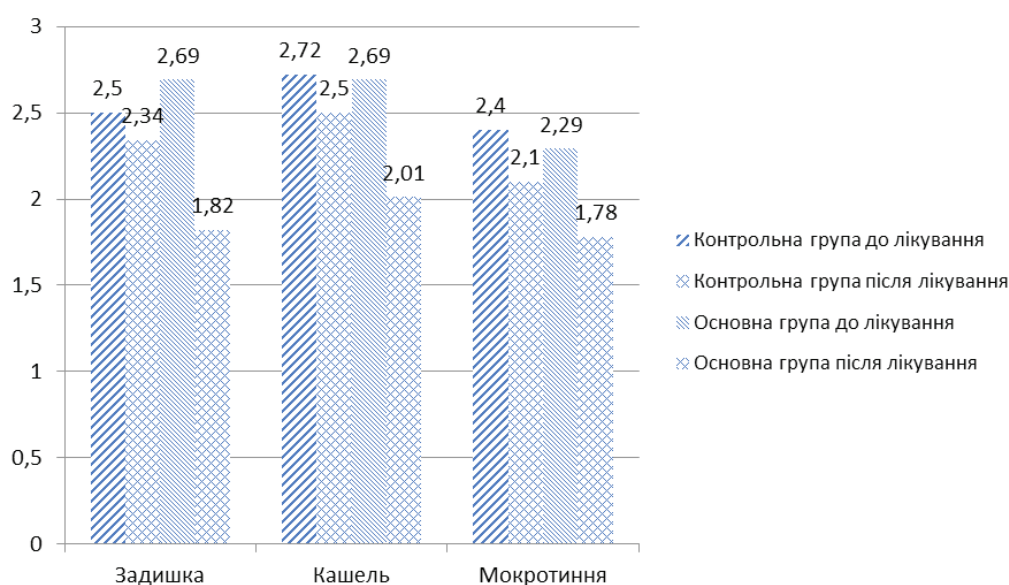


Рис. 1. Клінічні показники ХОЗЛ (задишка, кашель та мокротиння) в динаміці лікування хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД-2, за шкалою *BCSS*

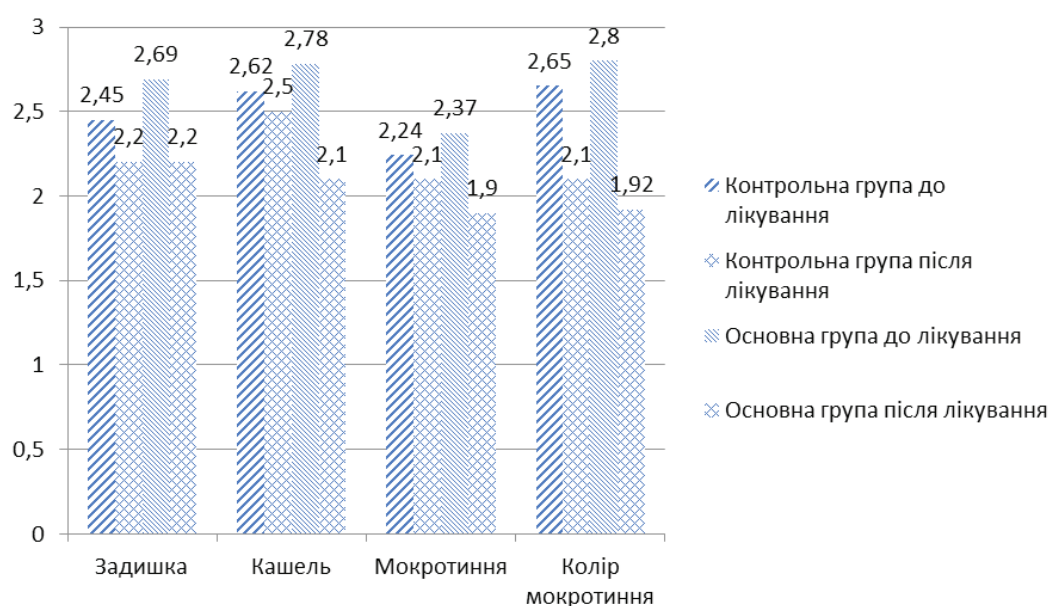


Рис. 2. Клінічні показники ХОЗЛ (задишка, кашель, кількість мокротиння, колір мокротиння) в динаміці лікування хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД-2, за шкалою *Paggiaro*

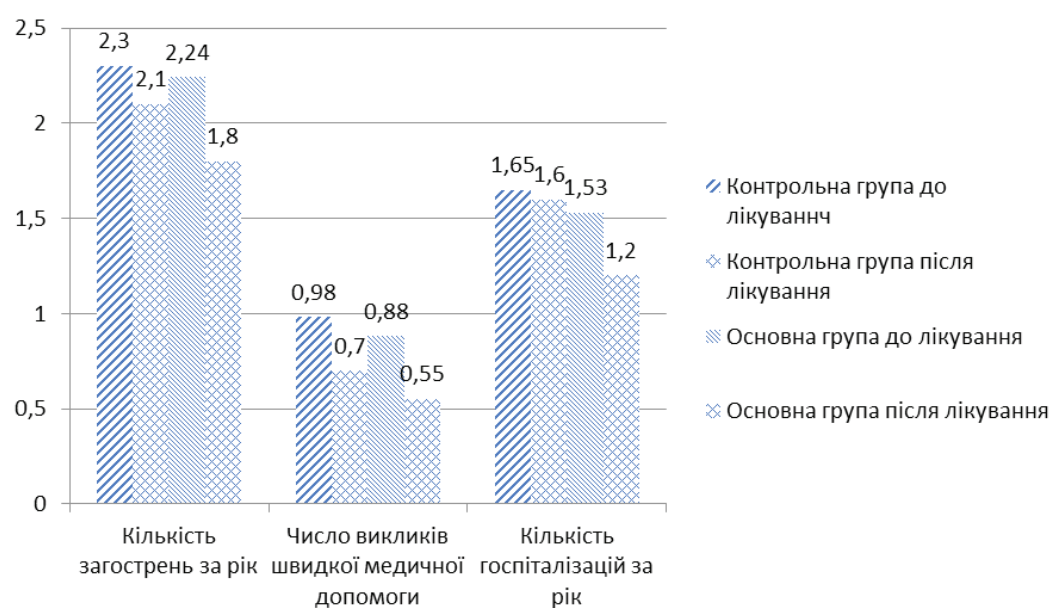


Рис. 3. Частота загострень за рік, число викликів швидкої медичної допомоги та кількість госпіталізацій за рік в динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД-2

ВИСНОВКИ

Використання у комплексному лікуванні аторвастатину у хворих на ХОЗЛ із супутнім ЦД-2 призводило до більш виразного покращення клінічної симптоматики перебігу ХОЗЛ, ніж у пацієнтів без використання аторвастатину, а саме:

- до більшого зменшення кашлю, задишки та продукції мокротиння (і за шкалою *BCSS*, і за шкалою *Paggiaro*);

- до більшого зниження частоти загострень за рік, числа викликів швидкої медичної допомоги та кількості госпіталізацій у стаціонар за рік.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету. Автори не отримали додаткової фінансової підтримки.

REFERENCES

1. Hanson C, Bowser EK, Frankenfield DC, Piemonte TA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A 2019 Evidence Analysis Center Evidence-Based Practice Guideline. *J Acad Nutr Diet*. 2020 Feb 17; 121(1):139-165.e15. DOI: 10.1016/j.jand.2019.12.001.
View at:
Publisher Site: [https://www.jandonline.org/article/S2212-2672\(19\)31696-X/fulltext](https://www.jandonline.org/article/S2212-2672(19)31696-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32081589/>
2. Walton GM, Stockley JA, Griffiths D, Sadhra CS, Purvis T, Sapey E. Repurposing Treatments to Enhance Innate Immunity. Can Statins Improve Neutrophil Functions and Clinical Outcomes in COPD? *J Clin Med*. 2016 Oct 11;5(10):89. DOI: 10.3390/jcm5100089.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2077-0383/5/10/89>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27727158/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5086591/>
3. Mroz RM, Lisowski P, Tycinska A, Bierla J, Trzeciak PZ, Minarowski L, Duszewska AM. Anti-inflammatory effects of atorvastatin treatment in chronic obstructive pulmonary disease. A controlled pilot study. *J. Physiol. Pharmacol*. 2015; 66(1): 111-28.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25716971/>
4. Zhang W, Zhang Y, Li CW, Jones P, Wang C, Fan Y. Effect of statins on COPD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2017; 152(6): 1159-68. DOI: 10.1016/j.chest.2017.08.015.
View at:
Publisher Site: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(17\)31432-0/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)31432-0/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847550/>
5. Korzh NV, Ostrovskyy MM. The implication of soluble intercellular adhesion molecule in the progression of COPD in overweight patients. *Art of Medicine*. 2021;1(17): 27-32. DOI: 10.21802/artm.2021.1.17.27.
View at:
Publisher Site: <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/603>
6. Korzh NV, Ostrovskyy MM. Dynamics of systemic inflammatory markers in case of exacerbation of COPD (III degree of bronchial obstruction) in overweight patients with the optimization of management and treatment. *The Pharma Innovation Journal*. 2021;10(Issue 3):9-13.
View at:
Publisher Site: <https://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2021&vol=10&issue=3>
URL: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2021/vol10issue3/PartA/10-3-68-312.pdf>
7. Kuznetsova LP, Gopko OF, Savchenko LV. Markers of systemic inflammation in COPD patients with obesity. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports = Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2020; 5(3):68-73. DOI: 10.26693/jmbs05.03.068
View at:
Publisher Site: <https://jmbs.com.ua/archive/5/3/68>
8. Gospodarsky I.Ya, Rega NI, Gospodarska HO. [Modern approaches to the therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainian medical journal = Ukrayins'kyi medychnyy chasopys*. 2021;6(146):45-47. [in Ukrainian]. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.146.223818
View at:
Publisher Site: <https://www.umj.com.ua/article/223818/suchasni-pidhodi-do-terapiyi-patsiyentiv-iz-hronichnim-obstruktivnim-zahvoryuvannyam-legen>
URL: <https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2021/12/5072.pdf?upload=>
9. Savchenko LV, Kaidashev IP. [Alimentary obesity due to disordered eating behavior worsens the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainian pulmonology journal = Ukrayins'kyi pul'monolohichnyy zhurnal*. 2017;2: 33-36. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/17/pdf17-2/upj_2017_2_cont.htm
URL: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/17/pdf17-2/33.pdf>
10. Savchenko LV, Kaidashev IP. [Lifestyle change improves quality of life and anthropometric indicators in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with obesity]. *The world of medicine and biology = Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2017;4(62):76-80. [in Ukrainian]. DOI: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-76-80
View at:
Publisher Site: <https://womab.com.ua/ua/smb-2017-04/6898>
11. Savchenko L, Mykytiuk M, Cinato M, Tronchere H, Kunduzova O, Kaidashev I. IL-26 in the induced

sputum is associated with the level of systemic inflammation, lung functions and body weight in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018;13:2569-2575. DOI: 10.2147/COPD.S164833
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/il-26-in-the-induced-sputum-is-associated-with-the-level-of-systemic-i-peer-reviewed-fulltext-article-COPD>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197513/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113910/>

Article history:
Received: 03.11.2022
Revision requested: 20.11.2022
Revision received: 08.12.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 30.12.2022

THE USE OF STATINS FOR THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND TYPE 2 DIABETES

Chernetska N.V., Dubyk L.V.

Bukovyna State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

chernetskanataliia@ukr.net

Relevancy. The combination of chronic obstructive pulmonary disease and type 2 diabetes is studied insufficiently. The incomplete treatment regimen hinders the solution to this problem by including statins in the complex treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with type 2 diabetes mellitus.

Objective: to evaluate the effectiveness of including statins in the complex treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease secondary to type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. Examination of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including 64 patients with concomitant type 2 diabetes, was conducted on the basis of the pulmonology department of the Chernivtsi Regional Clinical Hospital in 2016-2020. Patients were divided into two groups – the main and the control. Patients with COPD with concomitant type 2 diabetes in the main group (49 patients) were prescribed atorvastatin at a dose of 20-40 mg once a day. The control group (15 COPD patients with concomitant type 2 diabetes) received essential treatment without atorvastatin. Patients received basic therapy depending on the group of patients (A, B, C and D) and the prevalence of shortness of breath or the frequency of exacerbations, long-acting bronchodilators (long-acting β_2 -agonists and/or long-acting anticholinergic drugs). A separate group of patients received a combination of a long-acting β_2 -agonist with an inhaled glucocorticosteroid. Some patients were prescribed roflumilast and antibacterial drugs from the group of macrolides (azithromycin or erythromycin). In the presence of sputum, patients were prescribed mucolytic drugs (Lazolvan, ACC, carbocisteine, erdosteine). In case of exacerbation, patients received a short course glucocorticosteroids parenterally, antibacterial drugs (for infectious exacerbation), nebulizer therapy.

The effectiveness of therapy was evaluated after six months of treatment using the following diagnostic methods: clinical data (dyspnea, cough, sputum production - according to the BCSS scale; and shortness of breath, cough, sputum production and its color - according to the Paggiaro scale), the number of hospitalizations per year, the number emergency medical calls.

Mathematical processing of the obtained data was carried out using programs BioStat 2009 Professional, version 5.8.4.3 (AnalystSoft Inc.), SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0, Statistica 10.0 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2010. Before testing statistical hypotheses were determined coefficients of asymmetry and kurtosis using the Hahn-Shapiro-Wilkie test to analyze the normality of the distribution of values in randomized samples.

Results. When analyzing clinical data in treatment dynamics with atorvastatin, it was found that according to the BCSS, shortness of breath in patients of the main group significantly decreased. Cough in COPD patients with concomitant type 2 diabetes treated with atorvastatin decreased by 25.3% at the end of treatment. A decrease in sputum production was observed in two groups of patients, and the changes were significant. Reduction of the frequency of exacerbations per year, the number of emergency calls, and the number of hospitalizations per year in the dynamics of atorvastatin treatment were also observed in COPD patients with concomitant type 2 diabetes.

Conclusion. the use of atorvastatin in the complex treatment of COPD patients with concomitant type 2 diabetes resulted in a decrease in the frequency of exacerbations per year, the number of emergency calls, and the number of hospital admissions per year.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, Type 2 diabetes mellitus, atorvastatin, treatment.

РОЛЬ АНТИМІКОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ У ДІТЕЙ

Мозирська О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

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

elenmoz85@gmail.com

Актуальність. Атопічний дерматит (АД) – це поширене мультифакторіальне захворювання, при якому алергени дріжджових грибів *Malassezia* можуть погіршувати тяжкість хвороби. Місцеве застосування антимікотичних препаратів може зменшити алергенне навантаження на шкіру та покращити її стан.

Ціль: оцінити ефективність застосування кетоконазолу 2 % крему в лікуванні АД у дітей, як додаткової терапії, та вплив сенсibiliзації до *Malassezia* та поліморфізму rs7309123 у гені Dectin-1 на ефективність лікування.

Матеріали та методи. 54 хворих на атопічний дерматит віком 6-18 років були включені в дослідження. Пацієнтів було рандомізовано на дві групи: основну групу (n=28), що отримувала крем кетоконазол 2 %, та контрольну групу (n=26). Специфічний IgE до *Malassezia* аналізували у 28 хворих основної групи. Генотипування поліморфізму rs7309123 у гені Dectin-1 проводили в групі хворих за допомогою ПЛР в реальному часі. Активність захворювання атопічного дерматиту оцінювалась до та після лікування за допомогою динаміки показників SCORAD.

Результати. В обох групах дітей спостерігалось покращення стану через 3 тижні після лікування ($p < 0,001$). Діти, що отримували додатково до терапії кетоконазол, мали достовірно кращу динаміку показнику тяжкості, в порівнянні з контрольною групою ($W=465,0$, $p < 0,001$). Наявність поліморфізму rs7309123 у гені Dectin-1 впливала на ефективність лікування: Δ SCORAD в підгрупі дітей з генотипами CC та CG був достовірно більший, ніж в підгрупі дітей з патологічним генотипом GG ($20,2 \pm 11,5$ та $13 \pm 6,5$, відповідно, $T=2,12$, $p=0,044$).

Висновок. Дане дослідження продемонструвало ефективність застосування кетоконазолу в лікуванні атопічного дерматиту, як додаткової терапії.

Ключові слова: кетоконазол, атопічний дерматит, *Malassezia*, діти

Актуальність. Атопічний дерматит (АД) є одним з найпоширеніших хронічних запальних захворювань шкіри [1]. Вважається, що АД може бути пов'язаний з реакцією гіперчутливості I типу на антигени *Malassezia* [2]. *Malassezia* – це ліпидозалежні дріжджі, які населяють шкіру людини і є основним компонентом шкірного мікробіому [3, 4]. Різні види *Malassezia* зустрічаються на шкірі людини у вигляді комменсалів, і вони пов'язані з різними шкірними захворюваннями, такими як висівкоподібний (різнокольоровий) лишай, мала-сезійний фолікуліт, себорейний дерматит, АД і псоріаз [5].

Антигени, наприклад білок *M. globosa* (MGL_1304) та його гомологи з *M. sympodialis* (Mala s 8) і *M. restricta* (Mala r 8), усі причетні до патогенезу дерматиту голови та шиї та виявляють різну активність вивільнення гістаміну [6]. Алергенні білки *Malassezia* містяться в поті, тому хвороба загострюється внаслідок потовиділення [7]. Антитіла IgE проти *Malassezia* виявляються приблизно у 27 % дітей і 65 % дорослих з АД [8].

Показано, що антимікотичні препарати пригнічують *in vitro* продукцію тимічного стромального лімфопоетину (TSLP) в кератиноцитах

у фізіологічних концентраціях [9]. Експресія TSLP є дуже вираженою при загостренні АД і ініціює Th2 відповідь в гострій фазі АД, і, таким чином, є ключовою терапевтичною мішенню для цього захворювання [10]. Лікування проти-грибковими препаратами може пригнічувати надекспресію TSLP через збільшення 15dPGJ2 (15-deoxy-D12,14- prostaglandin-J2) в уражених ділянках і таким чином блокувати праймування Th2-опосередкованого запалення. Таким чином, одним із можливих механізмів може бути придушення продукції TSLP антимікотичними препаратами. Незважаючи на відому ефективність антимікотиків у хворих з АД типу голови та шиї або себорейним дерматитом, результати залишаються суперечливими [11] та в цілому ефективність у широкомасштабних дослідженнях недостатньо вивчена. Ця невідповідність, можливо, пов'язана з неоднорідністю популяції пацієнтів. Терапевтичний ефект антимікотиків може залежати від стану пацієнта – його імунологічного та/або мікробного фенотипу. По-перше, цитокіновий профіль відрізняється залежно від окремих пацієнтів або фази запалення; пацієнти з так званім «зовнішнім» АД схильні мати високий рівень IgE

та розвивати Th2-зміщений фенотип, при «внутрішньому» АД пацієнти, як правило, мають низький рівень IgE, хронічний характер перебігу АД, і імовірно, презентують Th1-фенотип [12]. Таким чином, ефект протигрибкових препаратів щодо пригнічення виробництва TSLP може бути менш ефективним для популяції з другим варіантом фенотипу. По-друге, ступінь та характер колонізації *Malassezia* може відрізнятися у хворих, і *Malassezia* може не виступати тригером у пацієнтів з низьким рівнем колонізації. Відомо, що *Malassezia globosa* та *Malassezia restricta* індукують секрецію IL-5, IL-10, IL-13 та IL-4 в кератиноцитах, відповідно [13], а отже, антимікотична ефективність щодо колонізації *Malassezia* може бути меншою серед хворих з нижчим рівнем колонізації.

Кетоконазол – це азольний протигрибковий засіб широкого спектру дії, схвалений у 1981 році Управлінням з продовольства і медикаментів США для лікування грибкових інфекцій. Азолові протигрибкові засоби інгібують P450-залежний фермент ланостерол 14- α -деметилаза, що блокує синтез ергостеролу, важливого структурного компонента грибкових клітинних мембран, що призводить до загибелі клітин. Кетоконазол має протигрибкову дію проти локальних, поверхневих інфекцій – *Malassezia*, *Candida* та дерматофітів. Топічне застосування обмежує побічні ефекти, пов'язані з внутрішнім прийомом препарату, оскільки препарат не всмоктується системно. Хоча дослідження на тваринах повідомляють про легкі та помірні прояви подразнення очей та шкіри при місцевому застосуванні кетоконазолу, повідомлень про системну токсичність у тварин немає [14]. Також ми не знайшли огляду, в якому обговорюються несприятливі ефекти місцевого застосування кетоконазолу у людей.

За допомогою ПЛР аналізу показано, що лікування кетоконазолом зменшувало чисельність *Malassezia* і збільшувало різноманітність грибків, що сприяло відновленню шкірної мікробної спільноти [15]. Показана висока ефективність азолів проти *Malassezia furfur* [16].

Лектинові рецептори С-типу спеціалізуються на сприйнятті грибкових алергенів з ініціацією Т-клітинних відповідей, зокрема відповідей типу Th17. Декілька досліджень на людях підтверджують ідею про те, що взаємодія Dectin-1 з його лігандом сприяє Th2 запаленню [17]. Однонуклеотидний поліморфізм rs7309123 у гені Dectin-1 продемонстрував сильний зв'язок із ризиком інвазивної інфекції легеневого аспергі-

льозу [18]. В попередньому дослідженні ми виявили значний зв'язок даного поліморфізму з ризиком розвитку АД (ще неопубліковані дані).

Ціль: оцінити ефективність кетоконазолу 2 % крему в лікуванні АД у дітей, як додаткової терапії, та вплив сенсibiliзації до *Malassezia* та поліморфізму rs7309123 у гені Dectin-1 на ефективність лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене дослідження відповідало етичним стандартам Гельсінкської декларації 1975 року та схвалено етичною комісією НМУ імені О.О. Богомольця. Всі учасники/батьки дітей, включених до дослідження, дали інформовану згоду.

54 хворих на АД віком 6-18 років, що спостерігались в Київській міській дитячій клінічній лікарні № 2 з квітня 2021 року по січень 2022 року, були включені в дослідження. Хворі мали ступінь тяжкості за шкалою SCORAD (SCORing for Atopic Dermatitis – шкала для оцінки АД) від 10 до 70. Критеріями включення були тривалість АД понад 1 рік; ступінь тяжкості за шкалою SCORAD – 10-70 балів. Критерії виключення були наступними: лікування системними кортикостероїдами протягом останніх 4 тижнів, лікування місцевими або системними протигрибковими препаратами будь-якого іншого дерматологічного захворювання протягом останніх 4 тижнів, важкі системні захворювання або злоякісні пухлини. В таблиці 1 представлені демографічні, клінічні та серологічні дані.

Пацієнтів було рандомізовано на дві групи: основну групу, що отримувала крем з кетоконазолом (група А, n=28), та контрольну групу (група Б, n=26). Пацієнти групи А отримували лікування кетоконазолом кремом 2% (1 г крему містить кетоконазолу (у перерахуванні на 100 % речовину) 20 мг) на уражені ділянки шкіри 2 рази на день та необхідними симптоматичними засобами. Діти контрольної групи отримували лише симптоматичну терапію. Термін лікування становив 3 тижні. За обома групами пацієнтів проводили спостереження через 1 місяць після закінчення лікування. До та після лікування реєстрували показник SCORAD, протягом дослідження реєструвались побічні ефекти.

Під час візиту проводили забір сироватки пацієнтів та букального епітелію з використанням букальних щіток з подальшим заморожуванням зразків та їх зберіганням при температурі -20°C. Специфічний IgE до суміші *Malassezia*

(m227) (*Malassezia sympodialis*, *Malassezia globosa* і *Malassezia restricta*), аналізували у 28 хворих з групи А. Усі зразки сироватки аналізували на рівень загального IgE та специфічного IgE до *Malassezia spp.* (m227) за допомогою імунохемилюмінесцентного методу на ImmunoCAP 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Фадія, Швеція). Клас 1 або вище був визначений як позитивний.

ДНК для генотипування екстрагували із зразків букального епітелію з використанням наборів NeoPrep 100 DNA (Лабораторія Неоген, Україна), відповідно до протоколу виробника. Концентрацію ДНК визначали за допомогою NanoDrop спектрофотометра ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США). Реакції ампліфікації проводили з використанням Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, США), кінцевої реакції обсягом 20 мкл, що містив 2X TaqMan Універсальний Master Mix (Applied Biosystems, США), assay C_3130832_10 і матричну ДНК. Ампліфікація фрагментів генів складалася зі стадії денатурації при 95°C протягом 20 с, а потім 40 циклів ампліфікації при 95°C протягом 3 і 60°C протягом 30 сек. Аналіз даних проводився з 7500 Fast Real-Time PCR Software.

Залежно від ступеня тяжкості АД, хворі отримували симптоматичну терапію – топічно крем бетаметазон дипропіонат. Діти групи Б отримували лікування лише у вигляді місцевого застосування емолієнту та крему бетаметазону дипропіонату (1 г крему містить 0,64 мг бетаметазону дипропіонату) на уражені ділянки шкіри на 7-14 днів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакету IBM SPSS Statistics Base (версія 22) та програмного забезпечення EZR версія 1.32 (графічний інтерфейс середовища R (версія 2.13.0)). Відмінність в ефективності терапії між двома підгрупами та вплив віку, статі, генотипу та сенсibilізації до *Malassezia* на ефективність терапії визначалась за допомогою W-критерія Вілкоксона, в кожній підгрупі до та після лікування – за допомогою T-критерію Вілкоксона, та вважалась статистично значущою на рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі учасники завершили дослідження. Обидві групи були порівнювані між собою за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю захворювання, рівнем загального IgE ($p > 0,05$; табл. 1). У 28 хворих групи А було визначено специфічний IgE до суміші *Malassezia* (m227), сенсibilізацію було

виявлено у 9 дітей (32 %), серед них середній рівень склав $9,3 \pm 10$ МО/мл.

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початку дослідження

Параметри	Група А	Група Б
Хворі на АД, <i>n</i>	28	26
Вік [роки]	10 [8;13,5]	8,5 [6;12]
Хлопчики/дівчата	17/11	15/11
Тривалість АД, роки	$9,9 \pm 4,3$	$8,5 \pm 4,1$
Бал SCORAD	$37,8 \pm 15,9$	$38,8 \pm 16,9$
Локалізація АД на голові та шиї, <i>n</i> (%)	9	5
Загальний IgE, МО/мл	256 [100;560]	105 [44;306]
sIgE до <i>Malassezia</i> , МО/мл	$9,3 \pm 10,1$	-

Примітка: SCORAD – SCORing for Atopic Dermatitis – шкала для оцінки atopічного дерматиту.

В обох групах дітей спостерігалось покращення стану через 3 тижні після лікування ($p < 0,001$). В групі А покращення показнику SCORAD через 3 тижні від початку лікування склало 46,0 %, а при оцінці через місяць після завершення лікування – 52,6 %. Отже, навіть після завершення терапії спостерігалась позитивна динаміка. В групі Б також спостерігалось покращення показнику SCORAD – 17,0 % через 3 тижні, а при спостереженні через місяць відсоток покращення SCORAD від початкового складав всього 9,3 % (рис. 1). Різниця в показниках Δ SCORAD між групами А та Б була статистично значима ($W=465,0$, $p < 0,001$). Отже, діти, що отримували додатково до терапії кетоназол, мали достовірно кращу динаміку показнику тяжкості.

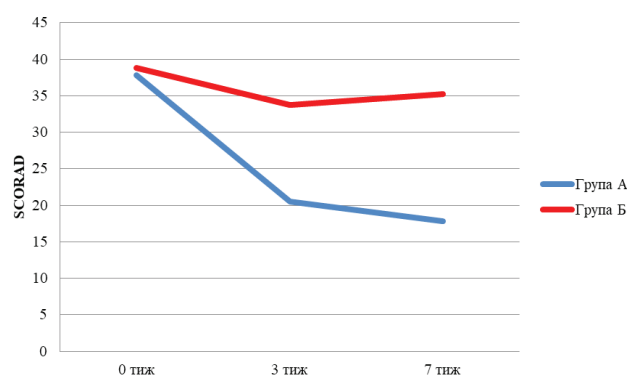


Рис. 1. Динаміка показнику SCORAD в групах А та Б на 3-й та 7-й тижень від початку лікування

Ми вивчили вплив таких факторів, як вік, стать, наявність сенсibilізації до *Malassezia*, наяв-

ність патологічного генотипу GG поліморфізму rs7309123 в гені Dectin-1 на ефективність терапії кетоконазолом у дітей в групі А. Хоча ефективність протигрибкової терапії може залежати від перерахованих факторів, ми не виявили достовірної різниці в покращенні показнику SCORAD (Δ SCORAD) в підгрупах залежно від віку, статі та наявності сенсibilізації до *Malassezia* (рис. 2).

У дітей в групі А аналіз розподілу генотипів поліморфізму rs7309123 в гені Dectin-1 показав, що 4 дітей (53,6 %) мали генотип CC, 13 (46,4 %) були гетерозиготами (CG), 11 (39,3 %) мали варіант GG. Ефективність лікування залежала від наявності мінорної гомозиготи: Δ SCORAD в підгрупі дітей з генотипами CC та CG був достовірно більший, ніж в підгрупі дітей з генотипом GG ($20,2 \pm 11,5$ та $13 \pm 6,5$, відповідно, $T=2,12$, $p=0,044$). Це може бути обумовлено тим, що діти, що мають мінорний генотип, мають порушене розпізнавання грибкових лігандів, тому *Malassezia* може мати менше значення в патогенезі їх захворювання, і це буде визначати відповідь на терапію.

Протягом дослідження не повідомлялося про серйозні системні побічні ефекти та несприятливі події від лікування.

Основною метою протигрибкового лікування АД є зменшення колонізації шкіри, тим самим зменшуючи кількість алергену, що викликає гіперчутливість I типу. Існує достатньо мало дослід-

жень, що вивчали роль протигрибкових препаратів в лікуванні АД. В одному дослідженні було показано, що у пацієнтів з АД, які отримували протигрибкові препарати (ітраконазол), спостерігалось зниження специфічного IgE до *Malassezia*, кількості еозинофілів, а також покращення показників клінічної тяжкості [19]. Призначення місцевих протигрибкових засобів, пероральних протигрибкових засобів або їх комбінації показало хорошу відповідь у 100 % випадків досліджуваних хворих на АД, що локалізований на голові та шиї, які отримували дупілюмаб [3]. Найбільш кращим в даному дослідженні лікуванням було застосування перорального ітраконазолу та/або кетоконазолу крему. Середній час лікування становив 3 тижні. Є повідомлення про чотири випадки АД у чоловіків із екземою на обличчі, рефрактерною до лікування дупілюмабом, які успішно лікували місцевим кетоконазолом [20].

Протигрибкова ефективність кетоконазолу добре вивчена в лікуванні себореюного дерматиту, який, як відомо, пов'язаний з дріжджовими грибами *Malassezia*. Існує дев'ять досліджень із загальною 1944 пацієнтами, які вивчали використання місцевого кетоконазолу для лікування себореюного дерматиту. Початкові дослідження були зосереджені на застосуванні 2 % крему кетоконазолу для місцевого застосування протягом 4 тижнів з клінічною ефективністю від 63,4 % до 90 % у

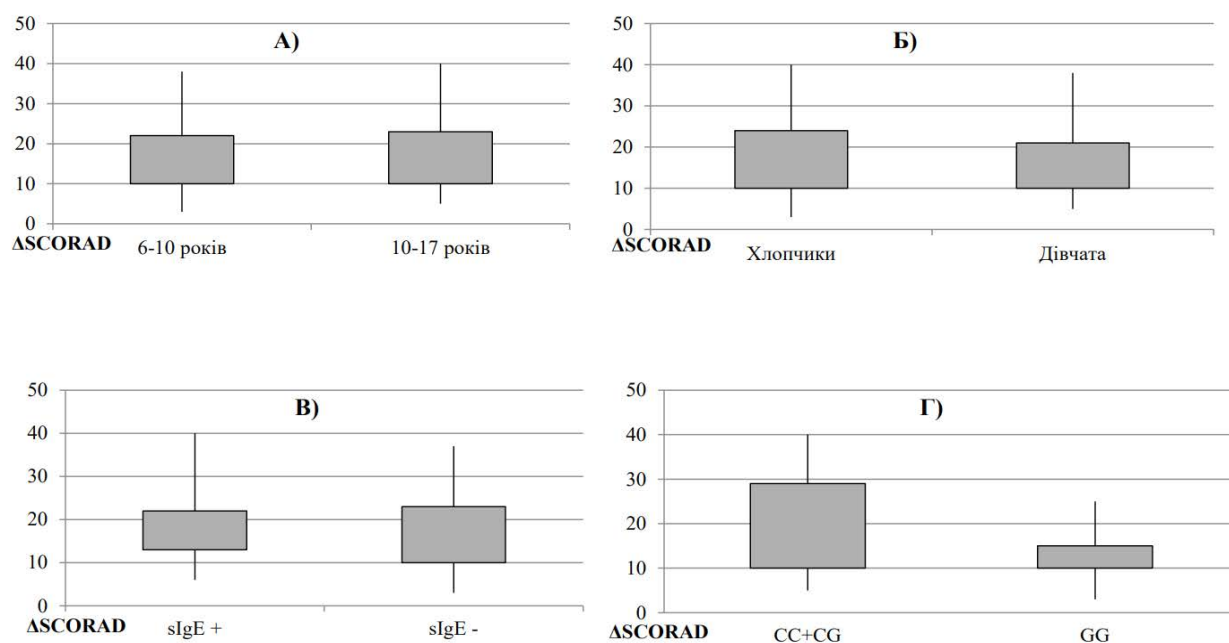


Рис. 2. Δ SCORAD в підгрупах дітей в залежності від віку (А) ($T=0,21$, $p=0,835$), статі (Б) ($T=0,35$, $p=0,729$), наявності специфічного IgE до *Malassezia* (В) ($T=0,95$, $p=0,351$) та генотипу (Г) ($T=2,12$, $p=0,044$)

шести дослідженнях за участю 275 дорослих пацієнтів (вік від 12 до 78 років). Крем кетоконазол перевершував контрольний засіб і був еквівалентний 1 % крему гідрокортизону, 0,05 % клобетазолу 17-бутирату крему та 0,75 % метронідазолу гелю [21]. Одне педіатричне дослідження за участю 48 дітей (віковий діапазон від 2 тижнів до 2 років) продемонструвало, що клінічна відповідь на лікування 2 % кремом кетоконазолу (31 %) була еквівалентна 1 % крему гідрокортизону (35 %) через тиждень [22]. Також добре вивчена ефективність кетоконазолу крему в лікуванні висівкоподібного лишая, що також спричинений надмірним зростанням дріжджів *Malassezia*. У семи дослідженнях (загалом 689 пацієнтів, вік від 13 до 71 року) використовували місцевий кетоконазол. Чотири дослідження продемонстрували, що при застосуванні 2 % крему кетоконазолу 1 раз на добу двохтижневим курсом рівень одужання становить 80-90 %, а частота рецидивів становить 0-30 %. Крім того, встановлено, що 2 % крем кетоконазол не поступається 1 % крему клотримазолу, 1 % крему тербінафіну та пероральному кетоконазолу 200 мг/добу [14].

Побічні явища, пов'язані з місцевим застосуванням кетоконазолу, за літературними даними, виникали у 5-32 % популяції. Усі побічні ефекти були від легкого до середнього ступеня тяжкості; не повідомлялося про тяжкі випадки [14]. В нашому дослідженні не спостерігалися побічні ефекти застосування кетоконазолу.

Хоча деякі нечисленні попередні дослідження та наші результати демонструють покращення стану шкіри при лікуванні АД кетоконазолом, залишається незрозумілим, чи полягає механізм ефективності препарату в зменшенні запалення, чи в зменшенні колонізації шкіри грибом *Malassezia*. Це обумовлює потребу в подальших дослідженнях.

ВИСНОВКИ

Наші результати демонструють ефективність застосування кетоконазолу в лікуванні АД, як додаткової терапії: хворі на АД, що приймали кетоконазол крем 2 % місцево, мали достовірно кращу динаміку показнику SCORAD, ніж діти, що отримували тільки традиційну терапію.

Подяки. Автор висловлює подяку пацієнтам та їхнім батькам, Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, сектор Молекулярна фізіологія.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Це дослідження профінансовано з державного бюджету. Наукове дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості клінічного перебігу та лікування бронхіальної астми у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням» (№ 0120U100804).

REFERENCES

- Volosovets OP, Bolbot Yu.K, Beketova GV, Berezenko VS, Umanets TR, Rechkina OO, Mitiuriaeva-Korniyko IO, Volosovets TM, Pochinok TV. [Allergic and non-allergic skin diseases in children of Ukraine: a retrospective study of the prevalence and incidence over the past 24 years]. *Medicni perspektivi*. 2021;26(3):188-196. [in Ukrainian]. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.3.242319. View at: Publisher Site: <https://medpers.dmu.edu.ua/2021-tom-xxvi/n-3#volosovets-op-bolbot-yuk-beketova-hv-berezenko-vs-umanets-tr-rechkina-oo-mitiuriaieva-korniiko-io-volosovets-tm-pochynok-tv-alerhichni-ta-nealerhichni-khvoroby-shkiry-v-ditei-ukrainy-retrospektivne-doslidzhennia-za-ostanni-24-roky> URL: PubMed: <https://medpers.dmu.edu.ua/issues/2021/N3/188-196.pdf>
- Volosovets O, Kryvopustov S, Mozyrskaya O. [The role of skin microbiome in the development of atopic dermatitis in children]. *Child's health*. 2021; 16(3): 251-256. [in Ukrainian]. DOI: 10.22141/2224-0551.16.3.2021.233911 View at: Publisher Site: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1432>
- Navarro-Triviño FJ, Ayén-Rodríguez Á. Study of Hypersensitivity to *Malassezia furfur* in Patients with Atopic Dermatitis with Head and Neck Pattern: Is It Useful as a Biomarker and Therapeutic Indicator in These Patients? *Life (Basel)*. 2022 Feb 16;12(2):299. DOI: 10.3390/life12020299 View at: Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/2/299> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35207586/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8876740/>
- Theelen B, Cafarchia C, Gaitanis G, Bassukas ID, Boekhout T, Dawson TL Jr. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Med Mycol*. 2018 Apr 1;56(suppl_1):S10-S25. DOI: 10.1093/mmy/myx134

- View at:
 Publisher Site: https://academic.oup.com/mmy/article/56/suppl_1/S10/4925974?login=false
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29538738/>
5. Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol*. 2016; 55(5):494-504. DOI: 10.1111/ijd.13116
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.13116>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26710919/>
 6. Kohsaka T, Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, Kamegashira A, Hide M. Different hypersensitivities against homologous proteins of MGL_1304 in patients with atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2018 Jan;67(1):103-108. DOI: 10.1016/j.alit.2017.05.009
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893017300631?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28655443/>
 7. Maarouf M, Saberian C, Lio PA, Shi VY. Head-and-neck dermatitis: Diagnostic difficulties and management pearls. *Pediatr Dermatol*. 2018 Nov;35(6):748-753. DOI: 10.1111/pde.13642
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pde.13642>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30152560/>
 8. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of Malassezia spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2015 May 29;4(6):1217-28. DOI: 10.3390/jcm4061217
 View at:
 Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2077-0383/4/6/1217>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26239555/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484996/>
 9. Hau CS, Kanda N, Watanabe S. Suppressive effects of antimycotics on thymic stromal lymphopoietin production in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2013 Sep;71(3):174-83. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.04.023
 View at:
 Publisher Site: [https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811\(13\)00143-6/fulltext](https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811(13)00143-6/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23688403/>
 10. Bogiatzi SI, Guillot-Delost M, Cappuccio A, Bichet JC, Chouchane-Mlik O, Donnadiou MH, Barillot E, Hupé P, Chlichlia K, Efremidou EI, Aractingi S, Bayrou O, Soumelis V. Multiple-checkpoint inhibition of thymic stromal lymphopoietin-induced TH2 response by TH17-related cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):233-40.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.038
 View at:
 Publisher Site: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(12\)00714-2/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(12)00714-2/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22664159/>
 11. Wong AW, Hon EK, Zee B. Is topical antimycotic treatment useful as adjuvant therapy for flexural atopic dermatitis: randomized, double-blind, controlled trial using one side of the elbow or knee as a control. *Int J Dermatol*. 2008;47(2):187-91. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03414.x
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-4632.2008.03414.x>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18211496/>
 12. Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe J, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Ogasawara K, Nomura Y, Nomura T, Akiyama M, Shimizu H, Tokura Y. A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: possible immunological state of the intrinsic type. *J Dermatol Sci*. 2012;67(1):37-43. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2012.04.004
 View at:
 Publisher Site: [https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811\(12\)00136-3/fulltext](https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811(12)00136-3/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22591815/>
 13. Ishibashi Y, Sugita T, Nishikawa A. Cytokine secretion profile of human keratinocytes exposed to Malassezia yeasts. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2006;48(3):400-9. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2006.00163.x.
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/femspd/article/48/3/400/506749?login=false>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17069617/>
 14. Choi FD, Juhasz MLW, Atanaskova Mesinkovska N. Topical ketoconazole: a systematic review of current dermatological applications and future developments. *J Dermatolog Treat*. 2019 Dec;30(8):760-771. DOI: 10.1080/09546634.2019.1573309

- View at:
 Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2019.1573309?journalCode=i jdt20>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30668185/>
15. Tao R, Wang R, Wan Z, Song Y, Wu Y, Li R. Ketoconazole 2% cream alters the skin fungal microbiome in seborrheic dermatitis: a cohort study. *Clin Exp Dermatol*. 2022 Jun;47(6):1088-1096. DOI: 10.1111/ced.15115.
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ced.15115>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092701/>
16. Galvis-Marín JC, Rodríguez-Bocanegra MX, Pulido-Villamarín ADP, Castañeda-Salazar R, Celis-Ramírez AM, Linares-Linares MY. [In vitro antifungal activity of azoles and amphotericin B against *Malassezia furfur* by the CLSI M27-A3 microdilution and Etest® methods]. *Rev Iberoam Micol*. 2017 Apr-Jun;34(2):89-93. [in Spanish]. DOI: 10.1016/j.riam.2016.05.004
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130140616300560?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214276/>
17. Joo H, Upchurch K, Zhang W, Ni L, Li D, Xue Y, Li X-H, Hori T, Zurawski S, Liu Y-J, Zurawski G, Oh SK. Opposing Roles of Dectin-1 Expressed on Human Plasmacytoid Dendritic Cells and Myeloid Dendritic Cells in Th2 Polarization. *J Immunol*. 2015;195(4):1723-1731. DOI:10.4049/jimmunol.1402276
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/195/4/1723/108970/Opposing-Roles-of-Dectin-1-Expressed-on-Human>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123355/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4530104/>
18. Chen MJ, Hu R, Jiang XY, Wu Y, He Z-P, Chen J-Y, Zhan L. Dectin-1 rs3901533 and rs7309123 Polymorphisms Increase Susceptibility to Pulmonary Invasive Fungal Disease in Patients with Acute Myeloid Leukemia from a Chinese Han Population. *Curr Med Sci*. 2019;39(6):906-912. DOI:10.1007/s11596-019-2122-3
 View at:
 Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11596-019-2122-3>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845221/>
19. Ikezawa Z, Kondo M, Okajima M, Nishimura Y, Kono M. Clinical usefulness of oral itraconazole, an antimycotic drug, for refractory atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2004 Nov-Dec;14(6):400-6
 View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15564204/>
20. Okiyama N, Nakamura Y, Ishitsuka Y, Inoue S, Kubota N, Saito A, Watanabe R, Fujisawa Y, Igawa K. Successful topical treatment with ketoconazole for facial rashes refractory to dupilumab in patients with atopic dermatitis: case reports. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):e474-e476. DOI: 10.1111/jdv.16383
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16383>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215964/>
21. Seckin D, Gurbuz O, Akin O. Metronidazole 0.75% gel vs. ketoconazole 2% cream in the treatment of facial seborrheic dermatitis: A randomized, double-blind study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2007;21(3):345-350. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01927.x
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2006.01927.x>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17309456/>
22. Wannanukul S, Chiabunkana J. Comparative study of 2% ketoconazole cream and 1% hydrocortisone cream in the treatment of infantile seborrheic dermatitis. *J Med Assoc Thai*. 2004 Sep;87 (Suppl 2):S68-71.
 View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16083165/>

Article history:
 Received: 06.12.2022
 Revision requested: 12.12.2022
 Revision received: 18.12.2022
 Accepted: 27.12.2022
 Published: 30.12.2022

THE ROLE OF ANTIFUNGAL THERAPY IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

*Mozyrska O.V.**Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

elenmoz85@gmail.com

Relevance. Atopic dermatitis (AD) is a common multifactorial disease in which allergens from the yeast *Malassezia* can worsen the severity of the disease. Local application of antimycotic drugs can reduce the allergen load on the skin and improve its condition.

Objective: The aim of this study was to evaluate the effectiveness of ketoconazole 2% cream in the treatment of AD in children as an additional therapy, and the effect of sensitization to *Malassezia* and polymorphism rs7309123 in the Dectin-1 gene on the effectiveness of treatment.

Materials and methods. 54 patients with atopic dermatitis aged 6-18 years were included in the study. Patients were randomized into two groups: a group receiving ketoconazole cream 2% (n=28) and a control group (n=26). Specific IgE to *Malassezia* was analyzed in 28 patients of the main group. Genotyping of the rs7309123 polymorphism in the Dectin-1 gene was performed in a group of patients using real-time PCR. Atopic dermatitis disease activity was evaluated before and after treatment using the SCORAD.

Results. Improvement was observed in both groups of children in 3 weeks after treatment ($p < 0,001$). Children who received ketoconazole in addition to therapy had significantly better dynamics of the severity indicator, compared to the control group ($W=465,0$, $p < 0,001$). The rs7309123 polymorphism in the Dectin-1 gene affected the effectiveness of treatment: Δ SCORAD in the subgroup of children with the CC and CG genotypes was significantly higher than in the subgroup of children with the pathological GG genotype ($20,2 \pm 11,5$ and $13 \pm 6,5$, respectively, $T=2,12$, $p=0,044$).

Conclusion. This study demonstrated the effectiveness of ketoconazole in the treatment of atopic dermatitis as an additional therapy.

Key words: ketoconazole, atopic dermatitis, *Malassezia*, children

A STUDY TO CORRELATE PULMONARY FUNCTION TEST AND MAXIMUM OXYGEN CONSUMPTION IN HEALTHY YOUNG ADULTS

Soni H. <https://orcid.org/0000-0002-1638-7209>

Kacker S. <https://orcid.org/0000-0001-8947-2036>

Saboo N. <https://orcid.org/0000-0002-3874-1459>

Sorout J. <https://orcid.org/0000-0002-1510-0982>

*Rajasthan University of Health Sciences, College of Medical Sciences,
Jaipur, Rajasthan, India*

jitendersorout123@gmail.com

Relevance. Pulmonary function test (PFT) is an important assessment for lung function. The most commonly used method for PFT is Spirometry. It involves the use of a spirometer to measure lung volumes and capacities. Different diseases cause different patterns of abnormalities in a battery of pulmonary function tests. An earlier study suggested that reductions in maximal oxygen consumption ($\text{VO}_2 \text{ max}$) occur reasonably among patients of obstructive and restrictive lung diseases.

Objective of this study was to assess the correlation between the parameters of pulmonary function and cardio-respiratory fitness with the amount of physical activity.

Material and Methods. This pilot study was conducted in the Department of Physiology, RUHS College of Medical Sciences, in a group of 100 apparently healthy subjects (students) of 18-25 years age group of either sex. Anthropometric parameters (height, weight and BMI), pulmonary function test (PFT), GPAQ, body fat percentage and $\text{VO}_2 \text{ max}$ were assessed in standard laboratory settings.

Results. The mean $\pm$ SD for Age, Height, Weight, GPAQ score, FEV_1 , PEFR, MVV, FEF25-75% and $\text{VO}_2 \text{ max}$ was found to be higher in male participants as compared to female participants while BMI and FVC were almost equal in both the genders but Body Fat % and FEV_1/FVC were higher in female participants. Correlation of $\text{VO}_2 \text{ max}$ with FVC, FEV_1 , PEFR, MVV and FEF25-75% is moderately positive while correlation of $\text{VO}_2 \text{ max}$ with FEV_1/FVC is poorly negative in male subjects. In female subjects correlation of $\text{VO}_2 \text{ max}$ with FVC, FEV_1 , PEFR and MVV is poorly positive while with FEV_1/FVC and FEF25-75% it is poorly negative.

Conclusion. Present study concludes that maximum oxygen consumption ($\text{VO}_2 \text{ max}$) was positively correlated with pulmonary functions except FEV_1/FVC ratio in male. While it was poor positive in females except FEV_1/FVC ratio and FEF. Study also concludes that observations of PFT parameters vary for male and female subjects. $\text{VO}_2 \text{ max}$ i.e. maximum Oxygen Consumption was found to be higher in male participants of the study as compared to female participant's i.e. male subjects utilizes more amount of Oxygen while exercising than female subjects.

Keywords: Pulmonary Function Test, Maximum Oxygen Consumption, Spirometry, Respiratory System.

Relevance. Pulmonary function test (PFT) is an important assessment for lung function [1]. Permit accurate, reproducible assessment of the functional state of the respiratory system. Different diseases cause different patterns of abnormalities in a battery of pulmonary function tests. These patterns allow us to quantify the severity of respiratory disease, which enables us to detect disease early and characterize the natural history and response to treatment [2].

The most commonly used method for PFT is Spirometry. It involves the use of a spirometer to measure lung volumes and capacities. Spirometer is basically of two types, simple and computerized. But the drawback with the simple spirometer is that it can't measure the values of dynamic lung indices [3].

Computerized spirometer is used to measure dynamic lung volumes and capacities, which is reported graphically depicting volumes and flow patterns in the lungs. The most important parameters in

dynamic spirometry are the FVC, FEV_1 and the FEV_1/FVC ratio [4].

Earlier studies show that the Variables of Spirometry (FVC, FEV_1 & FEV_1/FVC ratio) have a close interaction with higher $\text{VO}_2 \text{ max}$ levels [5].

An earlier study suggested that reductions in maximal oxygen consumption ($\text{VO}_2 \text{ max}$) occur reasonably among patients of obstructive and restrictive lung diseases [6].

$\text{VO}_2 \text{ max}$ is maximal oxygen consumption i.e. the maximum amount of oxygen a person can take in and the value does not change despite an increase in workload overtime until voluntarily exhaustion. $\text{VO}_2 \text{ max}$ is the primary measure of cardio respiratory fitness [7].

$\text{VO}_2 \text{ max}$ can be estimated using direct or indirect methods. Direct method also known as maximal graded exercise test can be estimated by open circuit Spirometry, which is generally used in clinical or

research settings e.g. Treadmill test, cycle ergometry. An indirect method of calculating VO_2 max is exercise based and non-exercise based. Exercise based VO_2 max is calculated by equations such as queen's college step test, cooper 12 min test, 1 mile rock port test etc. while Non exercise based VO_2 max is estimated by age, body surface area, body mass index, fat % e.g. Wassermann equation [8].

People who possess a low VO_2 max have an increased chance of premature death, as well as the development of numerous chronic diseases, whereas individuals with a high VO_2 max have less chance of developing chronic diseases, all-cause mortality, and coronary artery disease [9].

A dynamic lung volume is the basic component of cardiopulmonary fitness (VO_2 max) itself, however their correlation with each other and with physical activity level is to be investigated further.

Objective of this study is to assess the correlation between the parameters of pulmonary function and cardio-respiratory fitness with the amount of physical activity.

MATERIAL AND METHODS

A Pilot study was conducted in the Department of Physiology, RUHS College of Medical Sciences, Jaipur in a group of 100 apparently healthy subjects (students) of 18-25 years age group of either sex from RUHS college of Medical Sciences by Convenient sampling. Ethical approval (EC/P-35/2019) was taken for this research from institutional ethical committee of RUHS College of medical sciences, Jaipur. And written informed consent was collected from all the participants (Voluntary). Study Design was Cross sectional study. The subjects suffering from Hypertension, Diabetes, Cardiac, Respiratory and Musculo-skeletal disorders having history of hospitalization in last three months and use of alcohol and smoking were excluded from study.

The anthropometric assessment was done as per the guidelines given in the Anthropometry Procedures Manual published by the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [10].

All measurements were taken prior to the start of the exercise schedule.

Weight and height were measured with help of standardized weighing machine and stadiometer

Body fat Percentage was estimated according to chart based on Durnin and Womersley data (1974) [11].

Global physical activity questionnaire (GPAQ):

This questionnaire collects information on physical activity participation in three settings(domains):

activity at work (work or occupational physical activity), travel to and from places (active travel), and on leisure time physical activity (recreational physical activity), as well as sedentary behaviour.

Pulmonary Function Test was performed using computerized Spirometry (model no: CMSP-01). The measurements taken under dynamic lung indices were FVC, FEV₁, and FEV₁/FVC%.

VO_2 max was measured using direct method AD Instrument Gas Analyser (model-ML206). The test procedure "The treadmill graded exercise test protocol", in which Subject is asked to walk for 3 minutes at level grade followed by a brisk walk at self-selected speed (b/w 4.3-7.5 mph) at level grade for 3 minutes and then with a constant speed, treadmill grade is increased by 2.5% every minute until the subject achieves fatigue and is unable to continue the exercise [12].

RESULTS AND DISCUSSION

Table 1 mentioned above shows that mean $\pm$ SD for Age, Height, Weight, GPAQ score, FEV₁, PEFR, MVV, FEF25-75% and VO_2 max was found to be higher in male participants as compared to female participants while BMI and FVC were almost equal in both the genders but Body Fat % and FEV₁/FVC were higher in female participants.

Table 2 shows the correlation of VO_2 max with parameters of PFT i.e. FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ratio, PEFR, MVV and FEF25-75% in male and female subjects. According to the table mentioned above correlation of VO_2 max with FVC, FEV₁, PEFR, MVV and FEF25-75% is moderately positive while correlation of VO_2 max with FEV₁/FVC is poorly negative in male subjects. In female subjects correlation of VO_2 max with FVC, FEV₁, PEFR and MVV is poorly positive while with FEV₁/FVC and FEF25-75% it is poorly negative.

The present Pilot study was done to assess the correlation of maximal oxygen consumption VO_2 max with parameters of pulmonary function test in healthy young adults.

Mean FEV₁/FVC ratio of male subjects under the study was 89.73 ± 7.1 and for female subjects it was 91.48 ± 4.7 . While FEV₁/FVC ratio for males and females in the study by Vijyan VK was 85.87 ± 7.05 and 87.53 ± 6.17 respectively. This shows that in both males and females of present study value of FEV₁/FVC ratio were slightly higher than that in Vijyan's study, but difference is very minor or ignorable [13].

Mean PEFR of male and female subjects under the study was 5.20 ± 1.75 and 3.97 ± 1.43 L/min. These values of PEFR were found to be lesser than that

Table 1

Distribution of mean±SD of different parameters in total subjects (male & female) Age, Height, Weight, BMI, Body Fat%, GPAQ Score, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEFR, MVV, FEF25-75% and VO₂ max

№	Parameters	Male subjects mean±SD	Female subjects mean±SD	t-value	p-value
1	Age	19.88±1.8	19.02±1.6	1.125	0.131
2	Height	1.68±0.05	1.59±0.05	11.048	0.001
3	Weight	64.26±10.35	54.42±9.2	4.262	0.002
4	BMI	21.47±3.09	21.53±4.7	-0.08	0.46
5	Body FAT %	14.53±3.53	21.09±5.4	-6.935	0.001
6	GPAQ SCORE	1538.35±616.2	957.85±321.75	4.686	0.001
7	FVC (L)	2.77±0.73	2.7±0.46	4.764	0.001
8	FEV ₁ (L)	2.45±0.62	1.84±0.4	4.81	0.001
9	FEV ₁ /FVC	89.73±7.1	91.48±4.7	-1.185	0.119
10	PEFR (L/min)	5.20±1.75	3.97±1.43	3.263	0.007
11	MVV (L)	102.36±33.55	78.95±23.8	-16.293	0.001
12	FEF25-75%	3.3±0.97	2.7±0.67	2.943	0.002
13	VO ₂ max	46.83±9.48	35.94±9.8	5.618	0.001

Note:

GPAQ – Global Physical Activity Questionnaire Score;

FVC – Forced Vital Capacity;

FEV₁ – Forced Expiratory Volume in 1 Second;

FEV₁/FVC – Forced Expiratory Volume in 1 Second to Forced Vital Capacity Ratio;

PEFR – Peak Expiratory Flow Rate;

MVV – Maximum Voluntary Ventilation;

FEF 25-75% – Forced Expiratory Flow Over the Middle One-Half of the FVC;

VO₂ max – Maximum Oxygen Consumption.

Table 2

Distribution of correlation of VO₂ max with PFT parameters in male and female subjects

№	Parameters	r- male	p-value	r- female	p-value
1	VO ₂ max & FVC	0.66	<0.001	0.168	0.37
2	VO ₂ max & FEV ₁	0.70	<0.001	0.130	<0.493
3	VO ₂ max & FEV ₁ /FVC	-0.013	0.91	-0.139	0.463
4	VO ₂ max & PEFR	0.48	<0.01	0.16	0.38
5	VO ₂ max & MVV	0.55	<0.01	0.24	0.18
6	VO ₂ max & FEF	0.48	<0.01	-0.059	0.75

found in another study conducted by Nayak PK et al. in which PEFR of male and females subjects was 8.95±1.12 and 7.01±1.07 L/min respectively [14]. As PEFR is affected by several factors like age, height, weight, BMI etc. Thus difference in these anthropometric parameters could be a reason of causing difference between the PEFR of subjects from two studies.

Mean MVV of male and female subjects under the present study was 102.36±33.55 and 78.95±23.8 L. Values were found to be higher than observed by Solanki S et al. in their study conducted on healthy young adults from population of western rajasthan. The values of MVV in their study for male and female participants were 70.41±33.57 and 52.23±24.71

L respectively. A significant difference between the MVV of male and female participants was observed in both the studies [14].

Values of FEF25-75% for male and female participants under our study were 3.3±0.97 and 2.7±0.67 respectively. It shows that male participants were having higher FEF25-75% than female participants, may be because of difference in size of thoracic cage and anthropometric measurements. Similar findings occurred in the study conducted by Vijayan VK et al. In their study FEF25-75% for male and female subjects was 4.16±1.28 and 2.77±0.76 i.e. females were having slightly lesser values of this parameters.

Mean VO_2 max of male and female subjects under the study was 46.83 ± 9.48 and 35.94 ± 9.8 ml/kg/min respectively. In the present study male participants were having higher VO_2 max level than the female participants of our study. Similar results were found in another study conducted in Gujrat by Shah H et al. on healthy young population in which mean VO_2 max of was 36.12 ± 12.05 ml/kg/min, while that for male and female subjects was 39.5 ± 11.28 and 32.74 ± 12.82 ml/kg/min. Observations under present was slightly higher than that found in the study by shah but the difference occurred between male and female participants were found in both the studies [15].

Correlation between VO_2 max and PFT parameters was evaluated separately for male and female participants in the present study. In male participants, VO_2 max was found to be correlated moderately positive with FVC ($r=0.66$) and FEV_1 ($r=0.70$). VO_2 max of male participants was poorly positive for PEFR ($r=0.48$), MVV ($r=0.55$), FEF ($r=0.48$), on the other hand correlation was poorly negative with FEV_1/FVC ratio ($r=-0.013$). In the female participants of our study, VO_2 max was correlated poorly positive with FVC ($r=0.168$), FEV_1 ($r=0.13$), PEFR ($r=0.16$) and MVV ($r=0.24$). VO_2 max of female subjects was correlated poorly negative with FEV_1/FVC ratio ($r=0.139$) and FEF ($r=0.059$).

CONCLUSION

Present study concludes that maximum oxygen consumption (VO_2 max) was positively correlated with pulmonary functions except FEV_1/FVC ratio in male. While it was poor positive in females except FEV_1/FVC ratio and FEF. Study also concludes that observations of PFT parameters vary for male and female subjects. VO_2 max i.e. maximum Oxygen Consumption was found to be higher in male participants of the study as compared to female participant's i.e. male subjects utilizes more amount of Oxygen while exercising than female subjects.

Author contributions. Soni H. – research concept, data collection; Kacker S. – Analysis of data obtained; Saboo N. – Entry of the data obtained, Analysis of data obtained; Sorout J. – text writing. Each author contributed personally to the interpretation of the data. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgement: We would like to thank all the participants who takes the part in the study.

Conflicts of interest: There are no conflicts of interest.

Funding: None

Ethics approval and written informed consents statement: Ethical approval was taken for

this research from institutional ethical committee of RUHS College of medical sciences, Jaipur. And written informed consent was collected from all the participants.

Limitations: It was a pilot study with a less sample size.

REFERENCES

1. Soundariya K, Neelambikal N. Influence of exercise on pulmonary function test in young individual. *Indian journal of clinical anatomy and physiology*. 2015;2(4):181-84
View at:
Publisher Site: <https://www.ijcap.org/article-details/1037>
URL: <https://www.ijcap.org/journal-article-file/1037>
2. Gold MW, Koth LL. Pulmonary Function Testing. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 2016;1:407-435.e18. DOI: 10.1016%2FB978-1-4557-3383-5.00025-7
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781455733835000257?via%3Dihub>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158317/>
3. Swanney MP, Jensen RL, Crichton DA, Beckert LE, Cardno LA, Crapo RO. FEV6 is an acceptable surrogate for FVC in the spirometric diagnosis of airway obstruction and restriction. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):917-19. DOI: 10.1164/ajrccm.162.3.9907115.
View at:
Publisher Site: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.162.3.9907115>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10988105/>
4. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi A, Coates A, Crapo R, Enright P, Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J, Task Force ATS/ERS. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
View at:
Publisher Site: <https://erj.ersjournals.com/content/26/2/319>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055882/>
5. Mihailova A, Kaminska I. Lung volumes related to physical activity, physical fitness, aerobic capacity and body mass index in students. *SHS Web of Conferences*. 2016;30:00017. DOI: 10.1051/shsconf/20163000017
View at:
Publisher Site: <https://www.shs-conferences>

- org/articles/shsconf/abs/2016/09/shsconf_shw2016_00017/shsconf_shw2016_00017.html
6. Wehr KL, Johnson Jr.RL. Maximal Oxygen Consumption in Patients with Lung Disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 1976;58(4):880-90. DOI: 10.1172/JCI108541
View at:
Publisher Site: <https://www.jci.org/articles/view/108541>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/965494/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC333251/>
 7. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després J-P, Franklin BA, Haskell WL, Kaminsky LA, Levine BD, Lavie CJ, Myers J, Niebauer J, Sallis R, Sawada SS, Sui X, Wisløff U. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):e653-e699. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000461
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000461>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881567/>
 8. Leger LA, Mercier D, Gadoury C, Lambert J. The multistage 20-metre shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci*. 1988;6(2):93-101. DOI: 10.1080/02640418808729800
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02640418808729800>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3184250/>
 9. Bassett DR, Howley ET. Limiting factor for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med science sport exercise*. 2000; 32(1):70-80. DOI: 10.1097/00005768-200001000-00012.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2000/01000/Limiting_factors_for_maximum_oxygen_uptake_and.12.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10647532/>
 10. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Anthropometry Procedure Manual. 2007. 102 p.
View at:
URL: https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_07_08/manual_an.pdf
 11. Durnin JV, Womersley J. Body fat percentage assessed from total body density and its estimation from skin fold thickness: measurement on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutrition*. 1974;32(1):77-79. DOI: 10.1079/bjn19740060
View at:
Publisher Site: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/body-fat-assessed-from-total-body-density-and-its-estimation-from-skinfold-thickness-measurements-on-481-men-and-women-aged-from-16-to-72-years/DAC8BA25856FCEB30E22F60E0AF80D07>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4843734/>
 12. Chhabra P, Chhabra SK. Distribution and Determinants of Body Mass Index of Non-smoking Adults in Delhi, India. *J Health Popul Nutr*. 2007 Sep; 25(3):294-301.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18330062/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2754037/>
 13. Nayak PK, Satpathy S, Manjareeka M, Samanta P, Mishra J, Pradhan BB. Prediction models for peak expiratory flow rate in Indian population aged 18-25 years. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2016; 6(3):1. DOI: 10.5455/njppp.2016.6.05012016110
View at:
Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/292946318_Prediction_models_for_peak_expiratory_flow_rate_in_Indian_population_aged_18-25_years
URL: <https://www.bibliomed.org/mnsfull-text/28/28-1452508021.pdf?1669966129>
 14. Shah H, Prajapati T, Singh SK. Association of body mass index with VO₂ max in Indian adults. *Int J Basic Appl Physiol.*, 2016;5(1):155-159.
View at:
Publisher Site: <https://zenodo.org/record/4506130#.Y4mqxnbMJPY>
Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/313768988_ASSOCIATION_OF_BODY_MASS_INDEX_WITH_VO_2_MAX_IN_INDIAN_ADULTS#:~:text=VO%20%20max%20in%20normal,body%20mass%20in%20our%20study
 15. McDonough JR, Kusumi F, Bruce RA. Variations in Maximal Oxygen Intake with Physical Activity in Middle-Aged Men. *Circulation*. 1970; 41(5):743-751. DOI: 10.1161/01.cir.41.5.743.
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.41.5.743>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5429486/>

Article history:
Received: 03.11.2022
Revision requested: 29.11.2022
Revision received: 14.12.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 30.12.2022

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДУ КОРЕЛЯЦІЇ ТЕСТУ НА ЛЕГЕНЕВУ ФУНКЦІЮ ТА МАКСИМАЛЬНОГО СПОЖИВАННЯ КИСНЮ У ЗДОРОВИХ МОЛОДИХ ЛЮДЕЙ

Соні Х., Какер С., Сабо Н., Сорут Ж.

Університет медичних наук Раджастану, Коледж медичних наук, Джайпур, Раджастан, Індія

jitendersorout123@gmail.com

Актуальність. Тест легеневої функції (ТЛФ) є важливим для оцінки функції легенів. Найбільш поширеним методом ТЛФ є спірометрія. Він передбачає використання спірометра для вимірювання об'єму та ємності легень. Різні захворювання спричиняють різні моделі аномалій у тестах легеневої функції. Попереднє дослідження показало, що зниження максимального споживання кисню ($VO_2 \max$) обґрунтовано відбувається серед пацієнтів з обструктивними та рестриктивними захворюваннями легень.

Ціль: оцінити кореляцію параметрів легеневої функції та кардіореспіраторної підготовленості з обсягом фізичного навантаження.

Матеріали та методи. Це пілотне дослідження було проведено на кафедрі фізіології коледжу медичних наук RUHS, у групі зі 100 практично здорових суб'єктів (студентів) віком 18-25 років будь-якої статі. Антропометричні параметри (зріст, вага та ІМТ), легенева функція (ТЛФ), GPAQ, відсоток жиру в організмі та $VO_2 \max$ були оцінені в стандартних лабораторних умовах.

Результати. Було виявлено, що середнє значення $\pm$ SD для віку, зросту, ваги, оцінки GPAQ, FEV_1 , PEFR, MVV, FEF25-75 % і $VO_2 \max$ було вищим у чоловіків-учасників порівняно з жінками, тоді як ІМТ і ФЖЕЛ були майже однаковими в обох статей. Але % жиру в організмі та FEV_1/FVC були вищими у жінок-учасниць. Кореляції $VO_2 \max$ з FVC, FEV_1 , PEFR, MVV і FEF25-75 % є помірно позитивними, тоді як кореляція $VO_2 \max$ з FEV_1/FVC слабо негативна у чоловіків. У жінок кореляція $VO_2 \max$ з FVC, FEV_1 , PEFR і MVV слабо позитивні, тоді як з FEV_1/FVC і FEF25-75% слабо негативні.

Висновок. Максимальне споживання кисню позитивно корелює з легеними функціями, за винятком співвідношення FEV_1/FVC у чоловіків. У жінок показник слабо позитивний, за винятком співвідношення FEV_1/FVC і FEF. Параметри ТЛФ відрізняються для чоловіків і жінок. Максимальне споживання кисню вище у чоловіків, порівняно з жінками, тобто чоловіки споживають більше кисню під час тренування, ніж жінки.

Ключові слова: легенева функція, максимальне споживання кисню, спірометрія, дихальна система.

ВИКОРИСТАННЯ АНТИЗГОРТАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ НЕЗРОЩЕНЬ КІСТОК ГОМІЛКИ

Рущай А.К. <https://orcid.org/0000-0002-9530-2321>

Байда М.В.

Мартинчук О.О. <https://orcid.org/0000-0002-5161-7954>

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

Anatoliyrushay@gmail.com

Актуальність. Сьогодні не існує загально призаного обсягу лікування незрощення кісток гомілки. Результати лікування часто незадовільні. Незавершений процес репарації кісткової тканини обумовлений наявністю змін обміну і судинних порушень. Це дозволяє припустити, що застосування у комплексному лікуванні антизгортальних препаратів може сприяти кращим результатам лікування.

Ціль: вивчити ефективність застосування антизгортальних препаратів беміпарину і транексамової кислоти у комплексній репарації кісткової тканини.

Матеріали та методи. На лікуванні перебувало 36 хворих з незрощенням гомілки. Комплексна терапія включала хірургічне лікування (санація вогнища запалення і при його наявності – фістулсеквестректомія), фіксацію уламків кільцевими фіксаторами, антибактеріальну терапію за загальноприйнятими принципами, консервативну терапію судинних порушень, корекцію гомеостазу. Група порівняння складалася з 42 постраждалих.

Для корекції гомеостазу перед операцією внутрішньовенно вводили розчин 750 мг транексамової кислоти для зниження ризику кровотеч. Через 6 годин після оперативного втручання, з метою профілактики тромбозів, вводилася профілактична доза беміпарину (Цібора) 25000 ОД. Введення проводилося протягом 7 діб. Стан кров'яного гомеостазу оцінювали у 1, 3 і 7 добу після операції за показниками: кількість тромбоцитів, рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів, протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час, міжнародне нормалізоване відношення.

Стан великогомілкової кістки оцінювали за такими показниками: наявність рідини в підфасціальному просторі, стан фасції, м'язів і судин (оцінювали за допомогою УЗД); асиметрія температури стоп і гомілок здорової і ушкодженої кінцівок (за допомогою інфрачервоного безконтактного термометру); величина внутрішньотканинного тиску на гомілці (за допомогою апарату Striker у визначених точках).

Оцінка результатів лікування великогомілкової кістки після переломів здійснювалася з використанням анатомо-функціональної шкали Modified Functional Evaluation System by Karlstrom-Olerud.

Результати. Вираженої крововтрати під час операцій і тромбоемболічних ускладнень не було. Клінічні дані та показники внутрішньофасціального тиску у зовнішньому та поверхневому задньому фасціальних компартментах свідчили про розвиток місцевого гіпертензійного ішемічного синдрому. Динаміка термоасиметрії стоп, дані ультразвукового дослідження характерні для субкомпенсованих функціональних порушень з теоретичною можливістю їх відновлення. Отримані дані свідчать про порушення кровотоку з високим ризиком можливого розвитку тромбозів, що є об'єктивним підґрунтям призначенням низькомолекулярного гепарину. Динаміка більшості обстежених показників кров'яного гомеостазу при проведенні призначеної терапії статистично не відрізнялася, але спостерігалася тенденція до зсуву показників до рекомендованої безпечної зони.

Висновки. Клінічні дані свідчать про високу ефективність застосування Цібора в комплексній терапії септичних незрощень.

Ключові слова: незрощення кісток гомілки, зміни в м'яких тканинах.

Актуальність. Незрощення кісток гомілки є тяжкою і досить часто зустрічаємою патологією [1, 2, 3]. Незавершений процес репарації кісткової тканини обумовлений наявністю змін обміну і судинних порушень [4, 5, 6]. Актуальність проблеми обумовлена як її поширеністю, так і відсутністю загально призаного обсягу лікування, незадовільними результатами лікування.

Так як виражений больовий синдром веде до спазму судин, утворення тромбів і т.д., то важливим моментом є профілактика порушення мікроциркуляції в осередку травми впродовж тривалого часу. Ми припустили, що для усунення таких

ризиків може бути перспективним застосування антизгортальних препаратів.

Беміпарин натрію – це низькомолекулярний гепарин, отриманий у результаті деполімеризації гепарину натрію, що був виділений зі слизової оболонки кишечника свиней. Середня молекулярна вага (МВ) беміпарину становить приблизно 3600 дальтон. Процент молекулярних ланцюгів з МВ менше 2000 дальтон становить менше 35 %. Процент молекулярних ланцюгів з МВ від 2000 до 6000 дальтон коливається між 50 і 75 %. Процент молекулярних ланцюгів з МВ вище 6000 дальтон становить менше 15 %. Активність

антифактора-Ха беміпарину становить від 80 до 120 МО антифактора-Ха на 1 мг сухої речовини, а активність антифактора-Па становить від 5 до 20 МО антифактора-Па на 1 мг сухої речовини. Співвідношення активності антифактора-Ха/антифактора-Па – приблизно 8. Раніше вже були доведені протизгортальна активність і помірний геморагічний ефект беміпарину. Застосування беміпарину, при дотриманні рекомендованого дозування, незначно подовжує час тесту на згортання крові [5, 6].

Транексамова кислота є антифібринолітиком, синтетично отриманим з амінокислоти лізину. Під час фібринолізу плазіноген прилипає до рецепторів лізину на поверхні молекули фібрину і згодом перетворюється в плазмін активатором тканинного плазіногену. Плазмін розщеплює фібрин на великі компоненти, які потім розкладаються на більш розчинні компоненти. Баланс в фібринолітичній системі підтримується за рахунок утворення комплексу між плазіногеном і фібрином і подальшої активації плазіногену. Якщо є надлишок розчинного фібрину, відбувається посилення крововиливу.

Одночасне застосування транексамової кислоти та беміпарину (з урахуванням механізмів дії на різні фактори згортаючої та протизгортаючої систем та неіснуючих протипоказань сумісного застосування цих препаратів) було обґрунтовано, виправдано фармакокінетично.

Ціль: вивчити ефективність застосування антизгортальних препаратів беміпарину і транексамової кислоти у комплексній репарації кісткової тканини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебувало 36 хворих з незрощенням кісток гомілки. Більшість були чоловіки (28 осіб, або 77,8 %). 32 особи (88,9 %) були працездатного віку – від 18 до 60 років. Група порівняння складалася з 42 постраждалих. Критерії відбору відповідали таким, як у в основній групі. Відмінність полягала в тому, що лікування проводили з використанням традиційних методик, отримані результати лікування порівнювалися за клініко-анатомічними ознаками з використанням шкали Karlstrom-Olerud.

Комплексна терапія незрощень кісток гомілки включала хірургічне лікування (санація вогнища запалення при його наявності – фістулсеквестректомія), фіксацію уламків кільцевими фіксаторами, антибактеріальну терапію за загальноприйнятими принципами, консервативну терапію судинних порушень, корекцію гомеостазу.

Небажані ефекти застосування наркотичних аналептиків корегувалися зменшенням їх дози і заміни нестероїдними анальгетиками з вираженим знеболюючим ефектом. Найбільш повно всім цим вимогам відповідала спинномозкова анестезія, яка і застосовувалася нами у цих хворих. Від загальноприйнятої вона відрізнялася застосуванням декскетопрофену Дексалгіну з метою премедикації і знеболення в ранньому післяопераційному періоді.

Премедикація проводилася напередодні хірургічного втручання – хворим вводився Дексалгін®, у вигляді розчину для ін'єкцій, 25 мг/мл, 2 мл. За півгодини до операції ін'єкцію повторювали.

Через 12 годин внутрішньом'язово вводили 2,0 мл Дексалгіну навіть при відсутності болю; введення препарату тривало впродовж 3 діб. Наркотичні знеболюючі препарати вводили у випадках вираженості больового синдрому.

Перед операцією внутрішньовенно вводили розчин 750 мг транексамової кислоти для зниження ризику кровотеч. З метою профілактики тромбозів через 6 годин після оперативного втручання вводилася профілактична доза беміпарину (Цібора) 25000 ОД. Введення проводилося протягом 7 діб.

Для оцінки ефективності та безпеки такого поєднання препаратів у пацієнтів з септичними незрощеннями кісток гомілки при виконанні хірургічного втручання, було проведено дослідження показників гомеостазу на 1, 3 і 7 добу. Такі терміни відповідають гострому, найбільш небезпечному, періоду.

Система гемостазу забезпечує збереження рідкого стану циркулюючої крові, і одночасно – попередження і лікування кровотеч. Ми досліджували судинно-тромбоцитарну ланку, систему згортання крові (коагуляцію), фібринолітичну систему (тромболізис): визначали кількість тромбоцитів, кількість розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), визначали протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), розраховували Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ, або INR – International Normalized Ratio). МНВ – це спосіб представлення результатів протромбінового тесту, рекомендований для контролю терапії непрямими антикоагулянтами комітетом експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я ВООЗ, Міжнародним комітетом з вивчення тромбозів і гемостазу і Міжнародним комітетом по стандартизації в гематології.

Стан гомілки і успішність її відновлення оцінювали за кількома параметрами: за наявністю

рідини в підфасціальному просторі, за станом фасцій, м'язів і судин, за динамікою асиметрії температур стоп і гомілок здорової і ушкодженої кінцівок, за динамікою внутрішньотканинного тиску.

Для виявлення наявності рідини в підфасціальному просторі, оцінки стану фасцій, м'язів і судин використовували ультразвукове дослідження (УЗД), яке проводилося апаратом SonoSite з датчиком з частотою 15 МГц (рис. 1-А).

Асиметрію температури стоп і гомілок здорової і ушкодженої кінцівок оцінювали за допомогою універсального медичного інфрачервоного безконтактного сертифікованого термометру TERMOFOCUS 016301501 (рис. 1-Б). Прилад зчитував інтенсивність інфрачервоного випромінювання досліджуваного об'єкта, перетворюючи його показники в цифрові значення, які в подальшому були піддані статистичній обробці. Термоасиметрія при патології кінцівок відбувається за рахунок порушення кровообігу і обмінних процесів в ураженій кінцівці. Термоасиметрія є інтегративним показником судинних і обмінних порушень без деталізації процесів, які до цього призводять (ефект «чорної шухляди»).

Вимірювання внутрішньотканинного тиску на гомілці здійснювали апаратом Striker; для цього використовувалися визначені точки (рис. 1-В). Для переднього м'язового футляра вимірювання здійснювалося на 18 см нижче щілини колінного суглоба і на 2 см назовні від гребеня великогомілкової кістки, глибина пункції 2 см. Для зовнішнього футляра – з пункції на 18 см нижче головки мало-мілкової кістки по лінії, що з'єднувала останню із зовнішньою кісточкою, на ту ж глибину 2 см. Для вимірювання тиску в поверхневому задньому футлярі використовувалася точка на 18 см нижче підколінної ямки по середній лінії гомілки на глибині 3 см, а в глибокому футлярі – на глибині 4 см по медіальному краю великогомілкової кістки на тій же відстані від колінного суглоба. Нормальні

показники тканинного тиску коливаються від 0 до 12 мм рт. ст.

Оцінка результатів лікування постраждалих з незрощеннями великогомілкової кістки після переломів здійснювалася з використанням анатомо-функціональної шкали Modified Functional Evaluation System by Karlstrom-Olerud [6, 7, 8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Внутрішньофасціальний тиск у зовнішньому та поверхневому задньому фасціальних компартментах, відповідно, був $10,11 \pm 0,31$ мм рт.ст. і $8,90 \pm 0,21$ мм рт.ст. У процесі лікування статистично значимої зміни показників не спостерігалося. Незважаючи на не дуже високі показники тиску і відсутність статистично значимих відмінностей, у 7 осіб виявлено нарастаючу деформацію та контрактуру пальців стопи, великі рубцеві деформації гомілки, що свідчить про розвиток місцевого гіпертензійного ішемічного синдрому (МГІС) (рис. 2).

Ці клінічні дані свідчили про перенесені на більш ранніх етапах розлади кровообігу і вже відбувшися розвиток хронічного МГІС різного ступеня вираженості (розвиток рубцевої тканини замість м'язової).

Різниця температур ушкодженої і неушкодженої кінцівок (ΔT) – показник, який інтегровано характеризував і стан кровообігу, і порушення обміну (рис. 3).

В середньому зниження температури відбувалося з $31,80 \pm 0,24^\circ\text{C}$ на здоровій гомілці до $28,1 \pm 0,2^\circ\text{C}$ на гомілці з незрощенням (рис. 4).

Найбільш інформативною нам здається динаміка асиметрії температур ΔT . При аналізі цього показника звертає на себе увагу відсутність значної динаміки на здоровій гомілці: з $31,80 \pm 0,24^\circ\text{C}$ після операції до $31,3 \pm 0,2^\circ\text{C}$ через 3 місяця після зняття апарату, тобто $\Delta T = 0,5^\circ\text{C}$. Натомість на ураженій кінцівці динаміка показника була така:

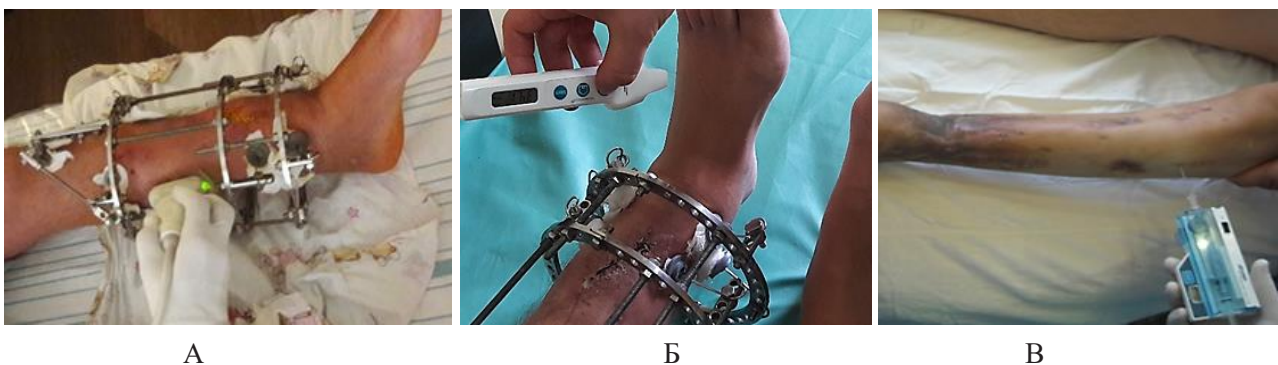


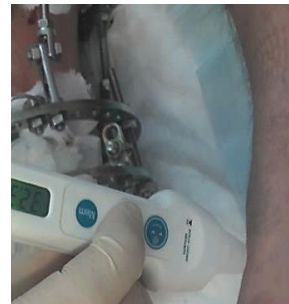
Рис. 1. Оцінка стану гомілки після перелому на етапі лікування за допомогою різних методик: А) УЗД кісток гомілки; Б) безконтактна термометрія; В) вимірювання підфасціального тиску гомілки



Рис. 2. Зовнішній вигляд пальців стопи при місцевому гіпертензійному ішемічному синдромі септичного незрощення правої великогомілкової кістки



А



Б

Рис. 3. Різна температура правої і лівої стоп одного пацієнта: стопа ушкодженої кінцівки має нижчу температуру – 30,6°C, стопа неушкодженої кінцівки – 32,3°C

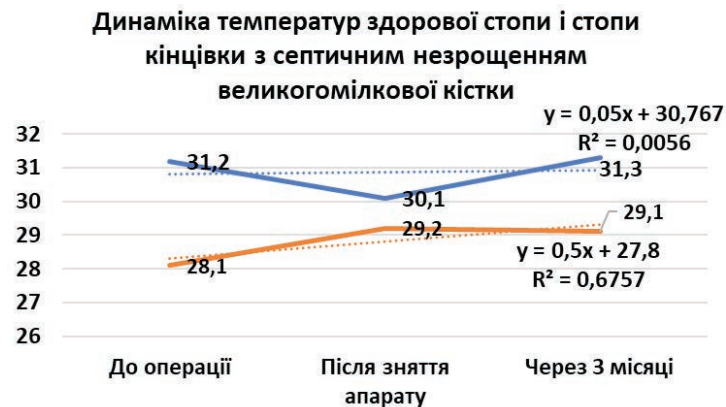


Рис. 4. Динаміка температур здорової стопи і стопи із септичним незрощенням великогомілкової кістки

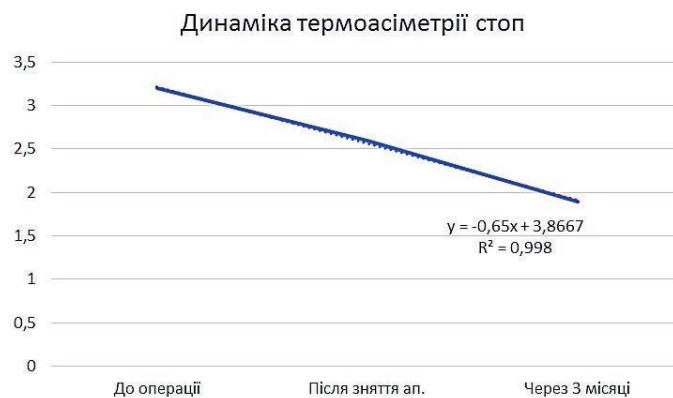


Рис. 5. Динаміка термоасиметрії стоп

з $28,1 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ після операції до $29,1 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$ через 3 місяця після зняття апарату, тобто $\Delta T = 1,0^{\circ}\text{C}$, що розцінене нами як свідчення покращення венозного кровотоку та нормалізації обмінних порушень в порівнянні зі здоровою кінцівкою (рис. 5).

За даними проведеного УЗД, септичне незрощення великогомілкової кістки супроводжується змінами в усіх м'яких тканинах.

У м'язах з'явилися ознаки сполучнотканинного переродження – інтенсивніше забарвлення, більш щільна «пір'ястість». Є ділянки розриву м'язів і дефект їх волокон, проміжна сполучна тканина. Поверхневі та глибокі вени гомілки розширені, є комітанти, що свідчить про набряк, однак напрямок кровотоку з поверхневих судин у глибокі більш характерний для субкомпенсованих, функціональних порушень з теоретичною можливістю їх відновлення (рис. 6).

Одним з найінформативніших показників системи гомеостазу є кількість тромбоцитів. При пошкодженні стінки судини пластинки агрегують,

прилипають до утворюваних ниток фібрину, внаслідок чого формується тромб, котрий закриває рану. Динаміка кількості тромбоцитів була наступною – $332 \pm 31,6 \times 10^9/\text{л}$ перед втручанням; $356 \pm 21,7 \times 10^9/\text{л}$ – на 3 добу і $296 \pm 33,4 \times 10^9/\text{л}$ – на 7 добу при нормі $180-320 \times 10^9/\text{л}$. Показники суттєво не змінювалися, характеристика лінії тренда свідчила про малу вірогідність впливу терапії на цей показник.

Рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів, який фактично характеризує пул фібриногену, у нашому дослідженні мав тенденцію до зниження: з $6,9 \pm 0,24$ мг/100 мл у 1 добу до $5,3 \pm 0,41$ мг/100мл у 7 добу (норма 3,0-4,5 мг/100мл). Відомо, що підвищення РФМК свідчить про активацію згортання крові, про ризик внутрішньосудинного тромбоутворення; зниження значення РФМК – свідчить про ефективність лікування низькомолекулярним гепарином. Таким чином, є висока вірогідність ($R^2 = 0,9494$) позитивного впливу терапії на динаміку цього показника (рис. 7).

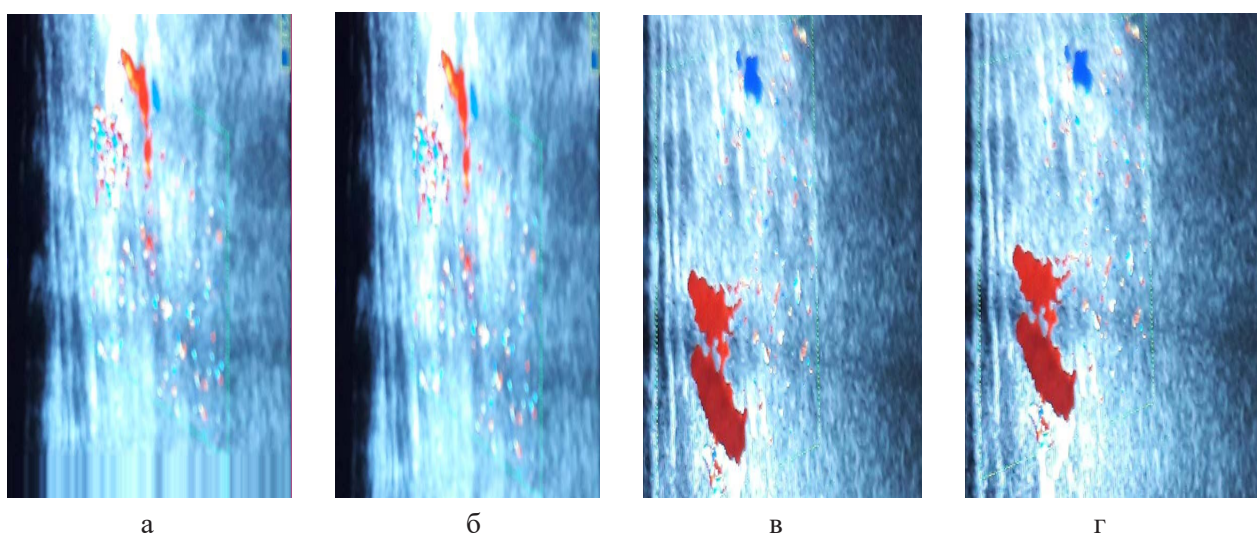


Рис. 6. УЗД динамічної картини судин ураженої гомілки

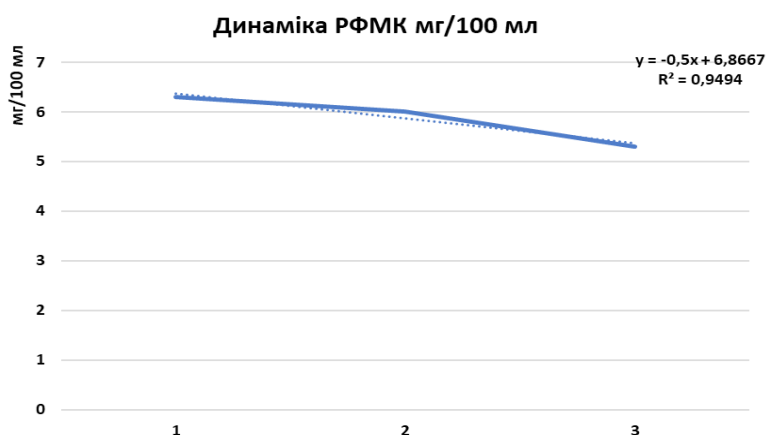


Рис. 7. Рівень розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК)

Протромбіновий час практично не змінювався: 1 доба – $16,2 \pm 1,24$ с, 3 доба – $16,1 \pm 0,97$ с і 7 доба – $17,9 \pm 1,12$ с. Відомо, що ПЧ вимірює зовнішній шлях згортання, характеризує першу (протромбіноутворення) і другу (тромбіноутворення) фази плазмового гемостазу і відбиває активність протромбінового комплексу (факторів VII, V, X і власне протромбіну – фактора II).

Коливання показників активованого часткового тромбопластинового часу також були незначні. На 1 добу вони склали $37,2 \pm 1,24$ с, на 3 добу – $39,1 \pm 0,97$ с і на 7 добу – $38,9 \pm 1,12$ с. АЧТЧ є показником ефективності «внутрішнього» (шлях контактної активації) і загального шляху згортання. Тому, крім виявлення порушень в процесі згортання крові, АЧТЧ також використовується для контролю ефективності лікування гепарином, основним антикоагулянтом.

Значення міжнародного нормалізованого відношення хоча статистично достовірно не відрізнялося у різні дні після операції, але спостерігалася тенденція до збільшення: 1 доба – $1,2 \pm 0,24$; 3 доба – $1,1 \pm 0,12$; 7 доба – $1,9 \pm 0,11$. У нормі МНВ становить 0,8-1,2. МНВ – це стандарт, який не залежить від способу визначення протромбінового часу та чутливості реагентів, які застосовуються для визначення даного показника в лабораторії, і базується на порівнянні показників протромбінового індексу пацієнта із показниками зсідання крові стандартизованих лабораторних тест-систем.

Отримані дані трактуються нами наступним чином.

Клінічні дані та показники внутрішньофасціального тиску у зовнішньому та поверхневому задньому фасціальних компартментах свідчили про розвиток місцевого гіпертензійного ішемічного

синдрому. Динаміка термоасиметрії стоп, дані проведеного УЗД характерні для субкомпенсованих функціональних порушень з теоретичною можливістю їх відновлення.

Отримані дані свідчать про порушення кровотоку з високим ризиком можливого розвитку тромбозів, що є об'єктивним підґрунтям для призначення низькомолекулярного гепарину Цібора.

Динаміка більшості обстежених показників кров'яного гомеостазу при проведенні призначеної терапії статистично не відрізнялася, але спостерігалася тенденція до здвигу показників до рекомендованої безпечної зони і навіть статистично достовірне зниження рівня РФМК при $R^2=0,9494$. Такі результати обумовлені буферними якостями системи, безпечністю терапії і її «м'якою» дією.

Відзначено позитивні клінічні ефекти. Ускладнень не відзначено. Вираженої крововтрати під час операції не було. В той же час не спостерігалася і явищ тромбоемболічних ускладнень.

За шкалою модифікованої системи функціональної оцінки Karlstrom-Olerud, хороші результати були отримані у 20 хворих (55,6 %) – $30,45 \pm 0,88$ бали. В порівнянні зі стартовою характеристикою спостережень (36 хворих з оцінкою функції в 23 бали), дисперсія між 2 групами $0,188953151$; t оцінка даних – $44,10264282$; ступінь свободи – 54,00. Значення $p < 0,001$ означало високу статистичну достовірність отриманих результатів (рис. 8).

Задовільні результати були отримані у 7 хворих (19,4 %) – $28,0 \pm 0,125$ бали. Дисперсія склала $0,40824829$; t оцінка даних – $12,24744871$; $p < 0,001$ при ступені свободи 40,00 (рис. 10).

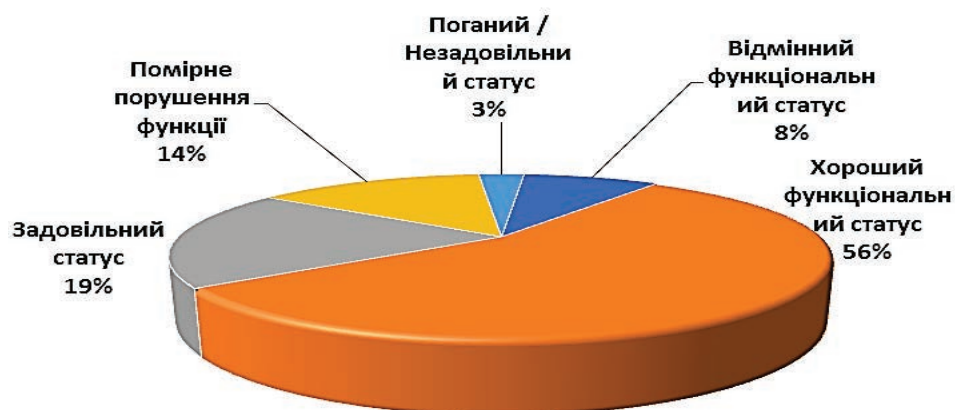


Рис. 8. Результати лікування незрощень кісток гомілки за модифікованою системою функціональної оцінки Karlstrom-Olerud

Помірне порушення функції зафіксовано у 4 хворих (13,9 %) – $22,0 \pm 1,323$ бали. Дисперсія між 2 групами 0,5; t оцінка даних – 4 ($p < 0,001$). Ступінь свободи 38,00 (рис. 8).

Погані, незадовільні результати спостерігалися в 1 випадку (2,8 %); відмінний функціональний статус – у 3 (8,3 %) (рис. 8). Статистично достовірних розбіжностей зі статусом хворих до початку лікування отримано не було.

Оцінка враховувала і структуру незрощень за шкалою Non Union Scoring System (NUSS). Розподіл хворих за сумарною бальною оцінкою NUSS свідчив про дуже складний контингент постраждалих з невисокою ймовірністю отримання хороших результатів. Хворих, які б потребували стандартні методи лікування, з високою ймовірністю отримання позитивного результату, не було; всі потребували спеціалізованих методів лікування з ймовірністю досягнення позитивного результату. У 20 випадках була необхідність проведення складної комплексної спеціалізованої медичної допомоги з можливим позитивним результатом. 2 спостереження свідчили про те, що навіть складна комплексна спеціалізована медична допомога не гарантувала позитивного результату.

Таким чином, результати комплексного лікування 36 постраждалих с застосуванням бімепарину слід вважати хорошими. Ускладнень, зумовлених запропонованим комплексним лікуванням, не спостерігалося. Незадовільні результати склали лише 5,6 % (2 спостереження); хороші і відмінні – 63,8 % (23 пацієнта).

ВИСНОВКИ

Клінічні дані свідчать про високу ефективність застосування Цібора в комплексній терапії септичних незрощень.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують, що вони ніяк не пов'язані з будь-якою організацією з якоюсь фінансовою зацікавленістю (наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у бюро доповідачів, членство, працевлаштування, консультації, володіння акціями або інший інтерес в акціонерному капіталі, а також свідчення експертів або домовленості про ліцензування патентів), або нефінансовим інтересом (таким, як особисті чи професійні відносини, належність, знання чи переконання) у предметі чи матеріалах, що обговорюються у цьому рукописі.

Фінансування. Робота виконана у рамках НДР «Теорія та методика ефективного лікування постраждалих з порушенням регенерації тканин», Державний реєстраційний номер: 0121U108114. Дата реєстрації: 10-02-2021.

REFERENCES

1. Mills L, Tsang J, Hopper G, Keenan G, Simpson AHR. The multifactorial etiology of fracture nonunion and the importance of searching for latent infection. *Bone Joint Res.* 2016; 5(10):512-519. DOI: 10.1302/2046-3758.510.BJR2016-0138
View at:
Publisher Site: <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/full/10.1302/2046-3758.510.BJR-2016-0138>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27784669/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5108351/>
2. Rodriguez-Buitrago AF, Mabrouk A, Jahangir A. Tibia Nonunion. StatPearls [Internet], 2018 October 27.
View at:
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526050/>
3. Özkan S, Nolte PA, Bekerom MP, Bloemers FW. Diagnosis and management of long-bone non-unions: a nationwide survey. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45(1):3-11. DOI: 10.1007/s00068-018-0905-z
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00068-018-0905-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29335752/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394533/>
4. Weber CD, Hildebrand F, Kobbe Ph, Lefering R, Sellei RM, Pape H-Ch, TraumaRegister DGU. Epidemiology of open tibia fractures in a population-based database: update on current risk factors and clinical implications. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019; 45(3):445-453. DOI: 10.1007/s00068-018-0916-9
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00068-018-0916-9>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396757/>
5. Muñoz-Atienza V, Gil-Rendo A, Amo-Salas M, Núñez-Guerrero P, Martín-Fernández J. Extended use of bemiparin as thromboprophylaxis during bariatric surgery: results of anti-factor Xa activity measurements. *Surgery for obesity and related diseases.* 2018; 14(3):354-360. DOI: 10.1016/j.soard.2017.12.004
View at:
Publisher Site: [https://www.soard.org/article/S1550-7289\(17\)31086-9/fulltext](https://www.soard.org/article/S1550-7289(17)31086-9/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361459/>

6. Velichko EV, Khachukaeva AS, Khabadze ZS, Aksenova EM, Sturov NV, Prokofieva EB, Tedoradze RV, Berisha A. [Place of bemiparin in modern clinical practice]. *Difficult patient = Trudny patsient*. 2017;15(10-11):11-14 [in Russian].
View at:
Publisher Site: <https://t-pacient.ru/archive/9710/>
<https://t-pacient.ru/articles/9686/>
URL: <https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2018/02/2.pdf>
7. Deng W, Shao H, Li H, Zhou Y. Is surface modification effective to prevent periprosthetic joint infection? A systematic review of preclinical and clinical studies. *Orthopaedics, traumatology, surgery research*. 2019; 105(5):967-974. DOI: 10.1016/j.otsr.2019.05.006
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877056819301689?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227461/>
8. Sharma HK, Ferreira N, McDaid C, McNally M. International pin site consensus: Time to develop common grounds and collaborate? *J Limb Lengthen Reconstr*. 2022; 8(3):1-2. DOI: [jlimblengthrecon.org/text.asp?2022/8/3/1/358259](https://doi.org/10.1016/j.jlimblengthrecon.2022.08.001)
View at:
Publisher Site: <https://www.jlimblengthrecon.org/article.asp?issn=2455-3719;year=2022;volume=8;issue=3;spage=1;epage=2;aulast=Sharma>

Article history:
Received: 24.10.2022
Revision requested: 11.11.2022
Revision received: 02.12.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 30.12.2022

USE OF ANTICOAGULANT DRUGS IN THE COMPLEX TREATMENT OF NONUNION OF TIBIA BONES

Rushay A.K., Baida M.V., Martynchuk O.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Anatoliyrushay@gmail.com

Relevance. Today there is no generally accepted scope of treatment for nonunion of the tibia. Treatment results are often unsatisfactory. The incomplete process of bone tissue repair is due to the presence of metabolic changes and vascular disorders. This suggests that the use of anti-clotting drugs in the complex treatment may contribute to better treatment results.

Objective: to study the effectiveness of the use of antiplatelet drugs bemiparin and tranexamic acid in the complex repair of bone tissue.

Materials and methods. 36 patients with tibia nonunion were treated. Complex therapy included surgical treatment (rehabilitation of inflammation and, if present, fistula sequestrectomy), fixation of fragments with ring fixators, antibacterial therapy according to generally accepted principles, conservative therapy of vascular disorders, correction of homeostasis. The comparison group consisted of 42 victims.

To correct homeostasis before surgery, 750 mg of tranexamic acid solution was administered intravenously to reduce the risk of bleeding. In 6 hours after surgery, in order to prevent thrombosis, a prophylactic dose of bemiparin (Cibor) 25000 units was administered. The administration was carried out for 7 days. The state of blood homeostasis was assessed on 1, 3 and 7 days after surgery by the following indicators: platelet count, level of soluble fibrin-monomer complexes, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio.

The condition of the tibia was assessed by the following indicators: the presence of fluid in the subfascial space, the condition of the fascia, muscles and blood vessels (assessed by ultrasound); asymmetry of the temperature of the feet and legs of healthy and injured limbs (using an infrared non-contact thermometer); the value of intratissue pressure on the tibia (using the Striker apparatus at certain points).

The results of tibia treatment after fractures were evaluated using the anatomical and functional scale Modified Functional Evaluation System by Karlstrom-Olerud.

Results. There was no significant blood loss during surgery and thromboembolic complications. Clinical data and indicators of intrafascial pressure in the outer and superficial posterior fascial compartments indicated the development of local hypertensive ischemic syndrome. The dynamics of foot thermoasymmetry, ultrasound data are characteristic of subcompensated functional disorders with the theoretical possibility of their recovery. The obtained data indicate a violation of blood flow with a high risk of possible thrombosis, which is an objective basis for the appointment of low molecular weight heparin. The dynamics of most of the examined indicators of blood homeostasis during the prescribed therapy did not differ statistically, but there was a tendency to shift the indicators to the recommended safe zone.

Conclusions. Clinical data indicate the high efficacy of Cibor in the complex therapy of septic nonunions.

Ключові слова: незрощення кісток гомілки, зміни в м'яких тканинах.

ДЕФІНІЦІЇ ХІРУРГІЧНОЇ ДОПОМОГИ ПОРАНЕНИМ З ВОГНЕПАЛЬНИМИ ДЕФЕКТАМИ М'ЯКИХ ТКАНИН НА III ТА IV РІВНЯХ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ АТО/ООС

¹Хоменко І.П. <https://orcid.org/0000-0002-8199-5083>

^{2,3}Хорошун Е.М. <https://orcid.org/0000-0002-2689-4781>

^{2,3}Макаров В.В. <https://orcid.org/0000-0002-4224-0294>

^{2,3}Негодуйко В.В. <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>

^{4,5}Тертишний С.В. <https://orcid.org/0000-0002-4949-5409>

⁵Майданюк В.П. <https://orcid.org/0000-0002-3351-1515>

⁶Вайс Б. <https://orcid.org/0000-0003-3139-595X>

⁵Корнієнко С.М. <https://orcid.org/0000-0002-7004-0505>

¹НАМН України, Київ, Україна

²Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

³Військово-медичний клінічний центр Північного регіону

Командування медичних сил Збройних сил України, Харків, Україна

⁴Військово-медичний клінічний центр

Південного регіону Командування медичних сил Збройних сил України, Одеса, Україна

⁵Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

⁶Клініка «Шаріте», Берлін, Німеччина

drug2008@ukr.net

Актуальність. Велика кількість поранених в сучасних військових конфліктах «підштовхує», а в деяких випадках вимагає переглядати та модернізувати попередні погляди, концепції та теорії надання медичної допомоги пораненим під час військових дій. Оптимальною концепцією трансформації надання хірургічної допомоги пораненим військовослужбовцям є зміна підходу та тактики погляду на вогнепальні дефекти м'яких тканин (ВДМТ), які тактично та стратегічно мають покладатися на принципи реконструктивно-відновлювальної хірургії, що відповідає медичним протоколам країн НАТО.

Ціль – встановити характеристики основних та додаткових діагностичних та лікувальних схем, зміст та об'єм хірургічної допомоги пораненим з ВДМТ в умовах III та IV рівня надання медичної допомоги у військово-медичних силах Збройних сил України (ВМС ЗСУ).

Матеріали та методи. В дослідження включені 342 поранених (з них 128 – основна група, та 214 – група порівняння), які були проліковані в закладах охорони здоров'я в системі Міністерства оборони України з грудня 2016 по грудень 2021 р.

Третій рівень медичного забезпечення формувався та реалізовувався на оперативному рівні за рахунок хірургічних відділень (клінік) Військово-медичних клінічних центрів Північного і Східного регіонів, лікувальних закладів МОЗ України та передбачав надання спеціалізованої медичної допомоги: проведення діагностики ушкоджень і необхідного стаціонарного лікування поранених з метою їх найшвидшого повернення до військових частин або направлення на четвертий рівень медичного забезпечення.

Четвертий рівень медичного забезпечення (високоспеціалізоване лікування та реабілітація) формувався та реалізовувався на стратегічному рівні на базі Військово-медичних клінічних центрів (Національного, Південного, Центрального та Західного регіонів), науково-дослідних інститутів НАМН України та передбачав надання високоспеціалізованої медичної допомоги із застосуванням високотехнологічного обладнання та високоспеціалізованих медичних процедур високої складності.

Результати. В цілому, досвід медичного забезпечення збройних сил України при проведенні АТО/ООС показав високу ефективність спеціалізованого хірургічного лікування поранених з ВДМТ у високоспеціалізованих відділеннях лікувально-профілактичних закладів четвертого рівня при використанні найбільш ефективних діагностичних та лікувальних технологій. Ми вважаємо, що подібна трансформація надання медичної допомоги пораненим відбулася через те, що відповідно до запропонованої

та впровадженій диференційованій хірургічній тактиці з мультимодальним підходом до реконструкції ВДМТ при проведенні ООС були запропоновані та затверджені нові штати медичних рот бригад та медичних пунктів батальйонів, введено посади стрільців-санітарів відділень, бойових медиків взводів, старших бойових медиків рот.

Враховуючи отримані результати спостереження, слід зазначити, що система надання медичної допомоги для переходу на більш високий рівень має включати в себе:

- можливість надання кваліфікованої медичної допомоги з II рівня, спрямованої на відновлення, стабілізацію, а в деяких випадках – на врятування життя пораненого військовослужбовця на підставі «damage control resuscitation», що відповідає вимогам протоколів НАТО;

- доступне за часом та оперативною обстановкою використання аероевакуації за призначенням поранених з ВДМТ, що демонструє збільшення показників збереження 20-25 % об'єму ушкодженої анатомічної структури;

- використання сучасних додаткових технологій у вигляді динамічної цифрової термографії та аудіо-доплеру.

Висновки. Перелічені позиції, отримані під час практичної імплементації надання хірургічної допомоги на III-IV рівнях надання медичної допомоги, продемонстрували, що використання додаткових альтернативних портативних технологій відповідає вимогам та умовам театру бойових дій, що швидко змінюється, в сучасному військовому конфлікті.

Ключові слова: рівні надання медичної допомоги, вогнепальні дефекти м'яких тканин, діагностика, лікування, хірургічна допомога

Актуальність. Велика кількість поранених в сучасних військових конфліктах «підштовхує», а в деяких випадках вимагає переглядати та модернізувати попередні погляди, концепції та теорії надання медичної допомоги пораненим під час військових дій [1, 2]. Оскільки основною частиною кожного військового конфлікту є поранений та проблема відновлення ушкодженої анатомічної ділянки, треба детальніше розглядати теперішні обставини змін «парадигм» ведення бою. Використання високоенергетичної зброї масового ураження призводить до збільшення відсотку поранень з вогнепальними ушкодженнями м'яких тканин різного ступеню важкості та характеру специфічних змін [3, 4, 5]. Оптимальною концепцією трансформації надання хірургічної допомоги пораненим військовослужбовцям є зміна підходу та тактики погляду на вогнепальні дефекти м'яких тканин (ВДМТ), які тактично та стратегічно мають покладатися на принципи реконструктивно-відновлювальної хірургії, що відповідає медичним протоколам країн НАТО [6, 7].

Ціль: встановити характеристики основних та додаткових діагностичних та лікувальних схем, зміст та об'єм хірургічної допомоги пораненим з ВДМТ в умовах III та IV рівня надання медичної допомоги у військово-медичних силах Збройних сил України (ВМС ЗСУ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження були включені 342 поранених, які були проліковані в закладах охорони здоров'я

системи Міністерства оборони України з грудня 2016 по грудень 2021 р., з яких 128 – це були поранені основної групи, та 214 – поранені групи порівняння.

Третій рівень медичного забезпечення формувався та реалізовувався на оперативному рівні за рахунок хірургічних відділень (клінік) Військово-медичних клінічних центрів (ВМКЦ) Північного і Східного регіонів, лікувальних закладів МОЗ України та передбачав надання спеціалізованої медичної допомоги: проведення діагностики ушкоджень і необхідного стаціонарного лікування поранених з метою їх найшвидшого повернення до військових частин або направлення на четвертий рівень медичного забезпечення. Залежно від медико-тактичних обставин, спеціалізовану хірургічну допомогу надавали в скороченому або повному обсязі. Вона включала операційні втручання та заходи інтенсивної терапії. На третьому рівні продовжували реалізацію протоколу контролю ушкоджень. Операційні втручання на третьому рівні медичного забезпечення виконували лікарі-спеціалісти: абдомінальні та торакальні хірурги, травматологи-ортопеди, ангіохірурги із застосуванням спеціального медичного обладнання та повноцінної інтенсивної терапії.

Операційні втручання спеціалізованої хірургічної допомоги у поранених з ВДМТ були первинними (невідкладними та відтермінованими) і повторними. Спеціалізована хірургічна допомога включала комплекс діагностичних, хірургічних, реаніматологічних та реабілітаційних заходів, що

надавалась лікарями-спеціалістами хірургічного профілю із застосуванням складних методик, спеціального обладнання та оснащення, відповідно до характеру, профілю і тяжкості ушкоджень, в багатопрофільних лікувальних закладах. Такий комплекс заходів спрямований на остаточну ліквідацію наслідків поранень (травм).

Четвертий рівень медичного забезпечення (високоспеціалізоване лікування та реабілітація) формувався та реалізовувався на стратегічному рівні на базі Військово-медичних клінічних центрів (ВМКЦ Південного регіону, ВМКЦ Центрального регіону, ВМКЦ Західного регіону, НВМКЦ «ГВКГ»), науково-дослідних інститутів НАМН України та передбачав надання високоспеціалізованої медичної допомоги із застосуванням високотехнологічного обладнання та високоспеціалізованих медичних процедур високої складності. Спеціалізоване лікування передбачало комплексне лікування, спрямоване на максимальне функціональне відновлення ушкоджених органів та тканин. Даний вид медичної допомоги був вичерпним і виконувався відповідними фахівцями – хірургами та реабілітологами, які мали відповідну підготовку і були забезпечені лікувально-діагностичним обладнанням в спеціалізованих лікувальних закладах.

Медичну реабілітацію проводили після закінчення лікування, або вона була його продовженням та завершенням і проводилась на базі ВМКЦ, центрів медичної реабілітації та санаторно-курортного лікування або в цивільних закладах охорони здоров'я України та за кордоном.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведеними дослідженнями було встановлено, що в основній групі із 128 поранених з ВДМТ медична допомога на III рівні була надана 104 (81,3 %). Надходження поранених проводилось переважно з другого рівня медичного забезпечення – 92 (71,9 %) військовослужбовців та з першого – 12 (9,4 %), переважно поранені з нетяжкою бойовою хірургічною травмою (БХТ) та середніми ВДМТ (рис. 1).

Дані, наведені на рисунку 1, свідчать, що у поранених з ВДМТ основної групи, що склали вхідний потік на третій рівень, вкрай тяжку травму визначали у 8 (6,3 %), тяжку – у 42 (32,8 %), нетяжку – у 54 (42,2 %). Відповідно до планіметричної класифікації ВДМТ, надвеликі ушкодження мали 5 (3,9 %) поранених, великі – 47 (36,7 %), середні – 52 (40,7 %) поранених основної групи.

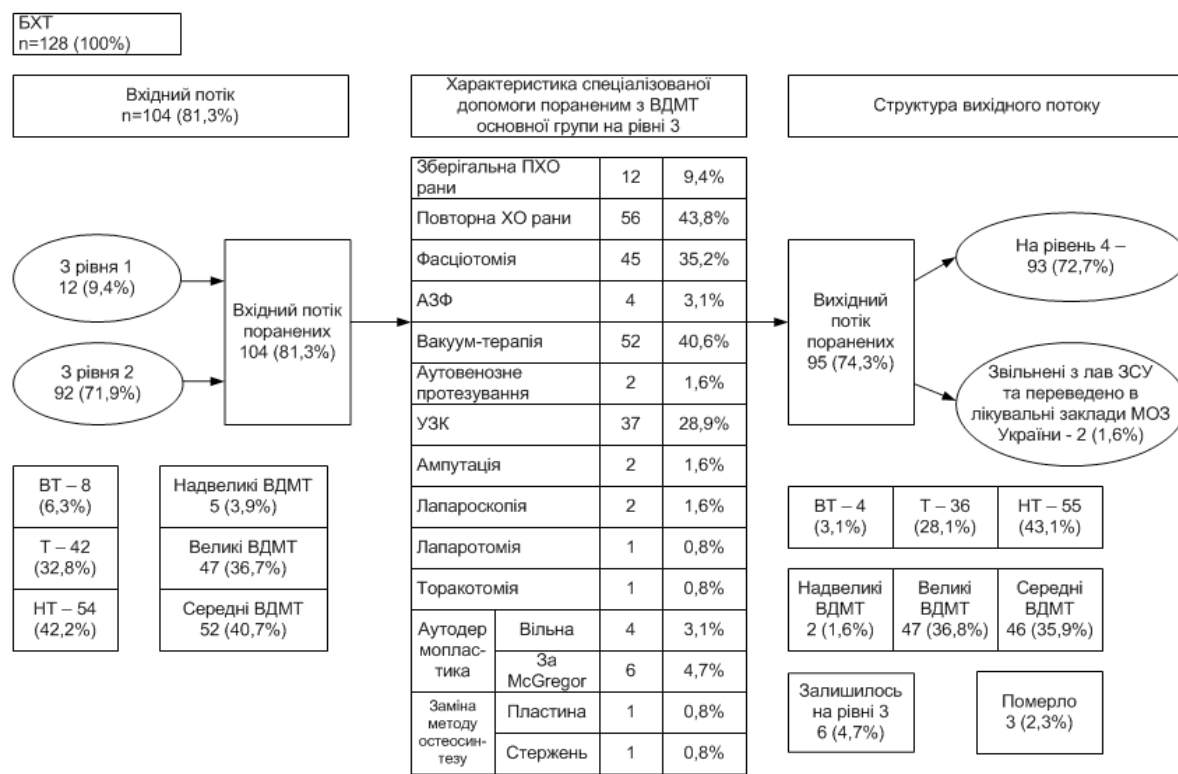


Рис. 1. Структура поранених з ВДМТ основної групи на третьому рівні медичного забезпечення.

Примітка: розрахунки питомої ваги в структурі вхідного потоку на третій рівень медичного забезпечення

Зберігальну первинну хірургічну обробку рани за показаннями було виконано у 12 (9,4 %) поранених з ВДМТ, повторні хірургічні обробки – у 56 (43,8 %), фасціотомію – у 45 (35,2 %), накладання стрижневого АЗФ – у 4 (3,1 %), вакуум-терапія – у 52 (40,6 %), аутовенозне протезування – у 2 (1,6 %), комплексну протишокову терапію – у 50 (39,1 %), ампутацію кінцівки – у 2 (1,6 %), лапароскопію – у 2 (1,6 %), лапаротомію – у 1 (0,8 %), торакотомію – у 1 (0,8 %).

Закриття ВДМТ проводили відповідно мультимодального підходу до реконструкції ВДМТ: при середніх ушкодженнях в 4 випадках провели вільну аутодермопластику, в 6 – аутодермопластику за *Mc Gregor*. Після загоєння м'яких тканин у 2 поранених, які отримали остаточне лікування на третьому рівні, провели заміну апарату зовнішньої фіксації на пластину та блокований стрижень з антибактеріальним покриттям при вогнепальних переломах стегнової кістки. Летальність на третьому рівні серед поранених з ВДМТ основної групи не перевищувала 2,3 %. Остаточне спеціалізоване хірургічне лікування на третьому рівні отримали 6 (4,7 %) поранених, переважно з нетяжкою БХТ та ушкодженнями середніх розмірів. Вихідний потік становили 95 (74,3 %) поранених, із них нетяжку травму мали 55 (43,1 %), тяжку – 36 (28,1 %) та вкрай тяжку – 4 (3,1 %). Відповідно до планіметричної класифікації ВДМТ, надвеликі розміри ушкоджень мали 2 (1,6 %) поранених, великі – 47 (36,8 %), середні – 46 (35,9 %) поранених основної групи. Із вихідного потоку поранених були евакуйовані на четвертий рівень – 93 (72,7 %). Звільнені з лав Збройних сил України та переведені в лікувальні заклади МОЗ України – 2 (1,6 %) військовослужбовців.

В групі порівняння із 214 поранених з ВДМТ спеціалізована хірургічна допомога на третьому рівні була надана 185 (86,4 %) військовослужбовцям. Надходження поранених проводилось переважно з другого рівня медичного забезпечення – 156 (72,8 %) військовослужбовців та з першого – 29 (13,6 %).

У поранених з ВДМТ групи порівняння, що складали вхідний потік на третій рівень, вкрай тяжку травму визначали у 18 (8,4 %), тяжку – у 79 (36,9 %), нетяжку – у 88 (41,1 %). Відповідно до планіметричної класифікації ВДМТ, надвеликі розміри ушкоджень мали 18 (8,4 %) поранених, великі – 86 (40,1 %), середні – 81 (37,9 %) поранених групи порівняння.

Первинну хірургічну обробку рани за показаннями було виконано у 24 (11,2 %) поране-

них з ВДМТ, повторні хірургічні обробки – у 50 (23,4 %), фасціотомію – у 37 (17,3 %), накладання стрижневого апарату зовнішньої фіксації (АЗФ) – у 3 (1,4 %), вакуум-терапія – у 18 (8,4 %), аутовенозне протезування – у 3 (1,4 %), ампутацію кінцівки – у 4 (1,9 %), лапаротомію – у 2 (0,9 %), торакотомію – у 2 (0,9 %), інтрамедулярну фіксацію ребер – у 1 (0,5 %). Після загоєння м'яких тканин у 3 поранених, які отримали остаточне лікування на третьому рівні, провели заміну апарату зовнішньої фіксації на пластину та блокований стрижень при вогнепальних переломах стегнової кістки. Летальність на другому рівні серед поранених з ВДМТ групи порівняння становила 4,2 %. Остаточне спеціалізоване хірургічне лікування на третьому рівні отримали 11 (5,1 %) поранених, переважно з нетяжкою БХТ та ушкодженнями середніх розмірів (рис. 2).

Вихідний потік становили 165 (77,1 %) поранених, із них нетяжку травму мали 93 (43,4 %), тяжку – 65 (30,4 %) та вкрай тяжку – 7 (3,3 %). Відповідно до планіметричної класифікації ВДМТ, надвеликі розміри ушкоджень мали 11 (5,1 %) поранених, великі – 93 (43,4 %), середні – 61 (28,6 %) поранених групи порівняння. Із вихідного потоку поранених були евакуйовані на четвертий рівень – 162 (75,7 %). Звільнені з лав Збройних сил України та переведені в лікувальні заклади МОЗ України – 3 (1,4 %) військовослужбовців.

В основній групі високоспеціалізоване лікування на четвертому рівні медичного забезпечення проведено у 115 (89,9 %) поранених з ВДМТ. Надходження поранених проводилось переважно з третього рівня медичного забезпечення – 93 (72,7 %) військовослужбовців та з другого – 22 (17,2 %), переважно поранені з нетяжкою БХТ та середніми ВДМТ (рис. 3).

Дані, наведені на рисинку 3, свідчать, що у поранених з ВДМТ основної групи, що складали вхідний потік на четвертий рівень, вкрай тяжку травму визначали у 6 (4,7 %), тяжку – у 37 (28,9 %), нетяжку – у 72 (56,3 %). Відповідно до планіметричної класифікації ВДМТ, надвеликі розміри ушкоджень мали 3 (2,3 %) поранених, великі – 48 (37,5 %), середні – 64 (50,1 %) поранених основної групи.

Повторні хірургічні обробки рани було виконано у 74 (57,8 %) поранених з ВДМТ, вторинні хірургічні обробки – у 12 (9,4 %), фасціотомію – у 25 (19,5 %), накладання стрижневого АЗФ – у 16 (12,5 %), вакуум-терапію – у 40 (31,3 %), ультразвукову кавітацію – у 21 (16,4 %), ампутацію кінцівки – у 9 (7,0 %), реампутацію – у 3 (2,3 %),

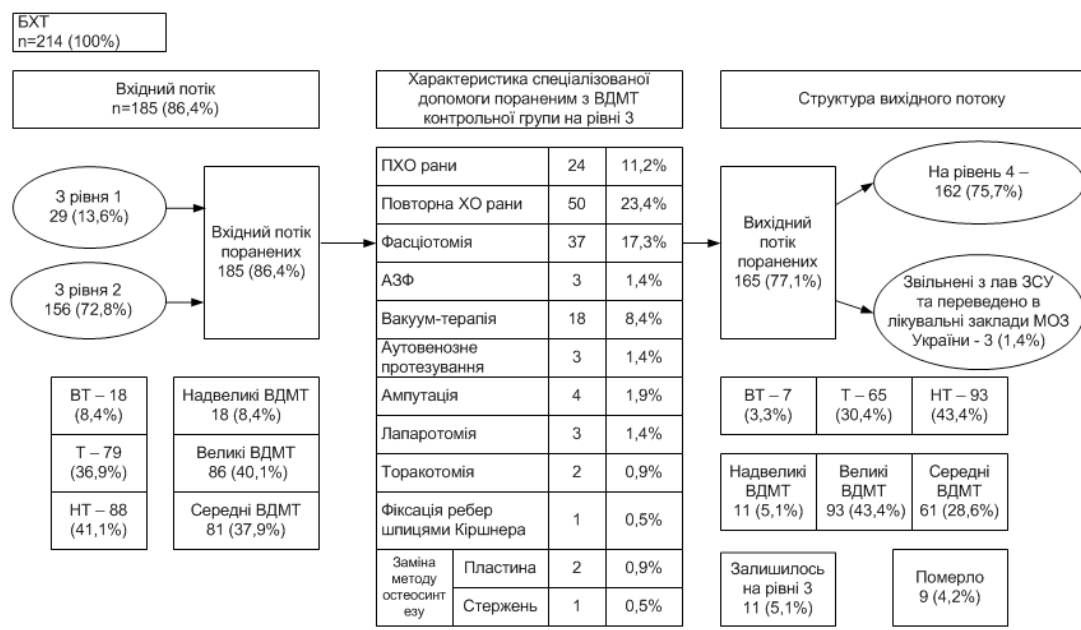


Рис. 2. Структура поранених з ВДМТ групи порівняння на третьому рівні медичного забезпечення.
Примітка: розрахунки питомої ваги в структурі вхідного потоку на третій рівень медичного забезпечення

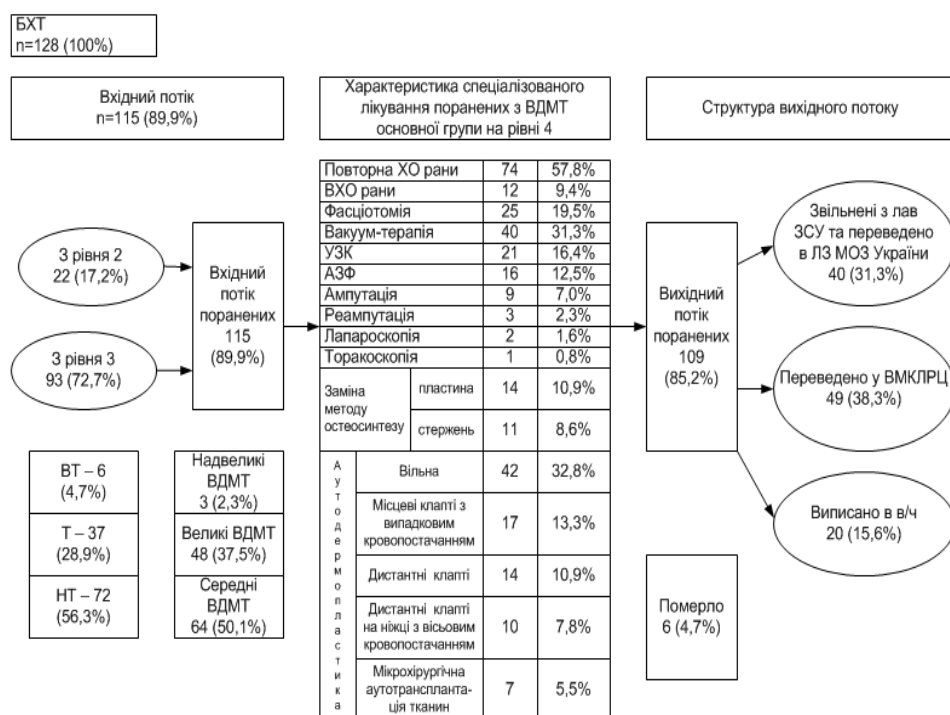


Рис. 3. Структура поранених з ВДМТ основної групи на четвертому рівні медичного забезпечення.
Примітка: розрахунки питомої ваги в структурі вхідного потоку на четвертий рівень медичного забезпечення

лапароскопію – у 2 (1,6 %), торакоскопію – у 1 (0,8 %). Закриття ушкоджень проводили відповідно до мультимодального підходу до реконструкції ВДМТ: при середніх ушкодженнях – в 42 (32,8 %) випадках провели вільну аутодермопластику, при великих ушкодженнях – у 17 (13,3 %) – пластику місцевими клаптями з випад-

ковим кровопостачанням, у 14 (10,9 %) – дистантними вільними клаптями, при надвеликих – у 10 (7,8 %) – дистантними клаптями на ніжці з вільним кровопостачанням, у 7 (5,5 %) – провели мікрохірургічну аутоотрансплантацію тканин.

Після загоснення м'яких тканин у 25 поранених провели заміну апарату зовнішньої фіксації

на пластину та блокований стрижень з антибактеріальним покриттям при вогнепальних переломах довгих кісток. Летальність на четвертому рівні серед поранених з ВДМТ в основній групі не перевищувала 4,7 %. Вихідний потік становили 109 (85,2 %) поранених, із них звільнені з лав Збройних сил України та переведені в лікувальні заклади Міністерства охорони здоров'я України – 40 (31,3 %), переведені у Військово-медичний клінічний лікувально-реабілітаційний центр – 49 (38,3 %), повернулося у військову частину – 20 (15,6 %).

В групі порівняння із 214 поранених з ВДМТ спеціалізована хірургічна допомога на четвертому рівні була надана 186 (86,9 %) військовослужбовцям. Надходження поранених проводилось переважно з третього рівня медичного забезпечення – 162 (75,7 %) військовослужбовців, та з другого – 24 (11,2 %). У поранених з ВДМТ групи порівняння, що складали вхідний потік на четвертий рівень, вкрай тяжку травму визначали у 8 (3,7 %), тяжку – у 66 (30,8 %), нетяжку – у 112 (52,4 %). Відповідно до планіметричної класифікації ВДМТ, надвеликі розміри ушкоджень мали 8 (3,7 %) поранених, великі – 95 (44,4 %), середні – 83 (38,8 %) поранених групи.

Повторні хірургічні обробки рани було виконано у 69 (32,2 %) поранених з ВДМТ, вторинні хірургічні обробки – у 56 (26,2 %), фасціотомію – у 19 (8,9 %), накладання стрижневого АЗФ – у 18 (8,4 %), вакуум-терапію – у 28 (13,1 %), ультразву-

кову кавітацію – у 11 (5,1 %), ампутацію кінцівки – у 17 (7,9 %), реампутацію – у 13 (6,1 %), лапаротомію – у 6 (2,8 %), торакотомію – у 5 (2,3 %). Закриття ВДМТ проводили за класичною методикою: при середніх ушкодженнях – в 59 (27,6 %) випадках провели вільну аутодермопластику, при великих ушкодженнях – у 10 (4,7 %) – пластику на судинній ніжці, при надвеликих – у 34 (15,9 %) – аутодермопластику за *Mc Gregor*. Після загоєння м'яких тканин у 16 (7,5 %) поранених провели заміну апарату зовнішньої фіксації на пластину та блокований стрижень при вогнепальних переломах довгих кісток.

Летальність на четвертому рівні серед поранених з ВДМТ в групі порівняння становила 5,6 % (рис. 4).

Особливостями спеціалізованого лікування поранених з ВДМТ на четвертому рівні в групах порівняння було зменшення питомої ваги вторинної хірургічної обробки (ВХО) рани в основній групі на 16,8 %, збільшення питомої ваги повторних хірургічних обробок рани на 25,6 %, фасціотомії – на 10,6 %, вакуум-терапії – на 18,2 %, ультразвукового контролю (УЗК) – на 11,3 %, заміни методу остеосинтезу при загоєнні рани – на 12,0 %, реалізація мультимодального підходу до реконструкції ВДМТ в повному обсязі, використання малоінвазивних ендовідеохірургічних операційних втручань порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Вихідний потік становили 174 (81,3 %) поранених групи порівняння, із них звільнені з лав

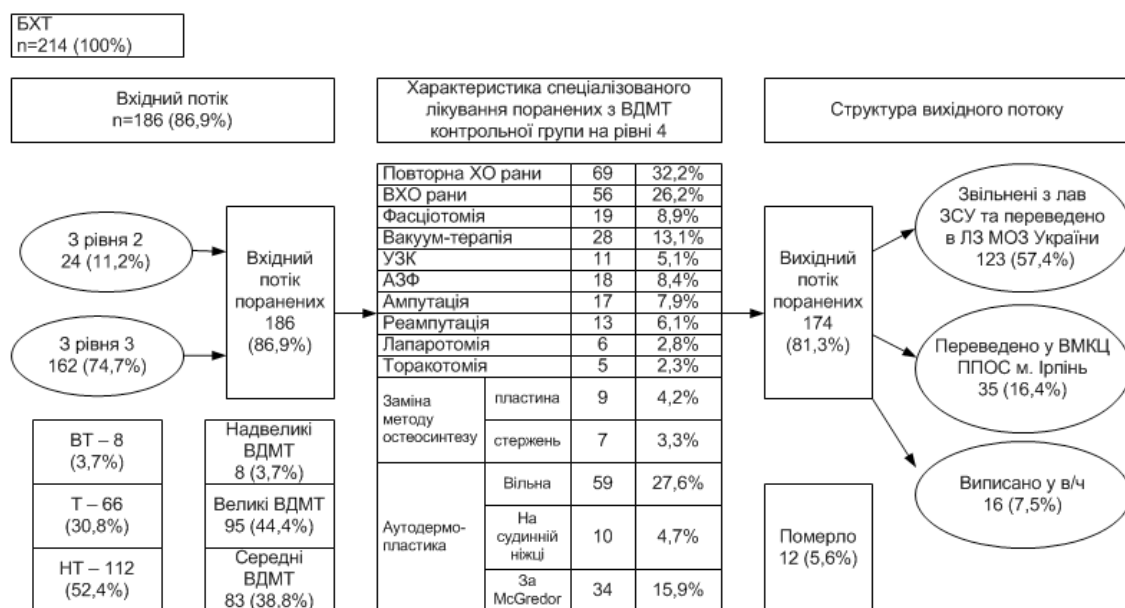


Рис. 4. Структура поранених з ВДМТ групи порівняння на четвертому рівні медичного забезпечення.

Примітка: розрахунки питомої ваги в структурі вхідного потоку на четвертий рівень медичного забезпечення

Збройних сил України та переведені в лікувальні заклади Міністерства охорони здоров'я України – 123 (57,4 %), переведені у ВМКЦ ППОС м. Ірпінь – 35 (16,4 %), повернулося у військову частину – 16 (7,5 %).

Особливостями спеціалізованого лікування поранених з ВДМТ на третьому рівні медичного забезпечення в групах порівняння було збільшення питомої ваги щодо проведення повторних хірургічних обробок рани на 20,4 % в основній групі, у зв'язку з проведенням зберігальної первинної хірургічної обробки (ПХО) рани на рівні II, фасціотомії – на 17,9 %, вакуум-терапії – на 32,2 %, УЗК – на 28,9 %, використання малоінвазивних ендовідеохірургічних операційних втручань порівняно з групою порівняння ($p<0,05$). Означена хірургічна тактика з мультимодальним підходом до реконструкції ВДМТ в основній групі призвела до переважання середніх ушкоджень на 7,3 % та зменшення надвеликих дефектів тулуба на 3,5 %, надвеликих ушкоджень на кінцівках – на 6,6 %, порівняно з групою порівняння ($p<0,05$).

В цілому, досвід медичного забезпечення Збройних сил України при проведенні АТО/ООС показав високу ефективність спеціалізованого хірургічного лікування поранених з ВДМТ у високоспеціалізованих відділеннях лікувально-профілактичних закладів четвертого рівня при використанні найбільш ефективних діагностичних та лікувальних технологій. Ми вважаємо, що подібна трансформація надання медичної допомоги пораненим відбулася через те, що відповідно до запропонованої та впровадженої диференційованої хірургічної тактики з мультимодальним підходом до реконструкції ВДМТ при проведенні ООС були запропоновані та затверджені нові штати медичних рот бригад та медичних пунктів батальйонів, введено посади стрільців-санітарів відділень, бойових медиків взводів, старших бойових медиків рот. Для підготовки цієї категорії фахівців було створено 205-й навчальний центр, в якому пройшли навчання військовослужбовці, які у подальшому проходили службу на посадах стрільців-санітарів відділень, бойових медиків взводів, старших бойових медиків рот.

Враховуючи отримані результати, слід зазначити, що система надання медичної допомоги для переходу на більш високий рівень має включати в себе:

- можливість надання кваліфікованої медичної допомоги з II рівня (ПХГ зони відповідальності), спрямованої на відновлення, стабілізацію, а в деяких випадках – на врятування життя пораненого

військовослужбовця на підставі «*damage control resuscitation*», що відповідає вимогам протоколів НАТО;

- доступне за часом та оперативною обстановкою використання аероевакуації за призначенням поранених з вогнепальними дефектами м'яких тканин, що демонструє збільшення показників збереження 20-25 % об'єму ушкодженої анатомічної структури;

- використання сучасних додаткових технологій у вигляді динамічної цифрової термографії та аудіодоплеру (що є базовим ключем динамічного мультимодального скринінгу).

Перелічені позиції, отримані під час практичної імплементації надання хірургічної допомоги на III-IV рівнях надання медичної допомоги, продемонстрували, що використання додаткових альтернативних портативних технологій відповідає вимогам та умовам театру бойових дій, що швидко змінюється, в сучасному військовому конфлікті.

ВИСНОВКИ

Визначено, що особливостями надання спеціалізованої допомоги пораненим з ВДМТ на третьому рівні (основна група) було збільшення питомої ваги проведення повторних хірургічних обробок рани на 20,4 %, у зв'язку з проведенням зберігальної ПХО рани, фасціотомії – на 17,9 %, вакуум-терапії – на 32,2 %, УЗК – на 28,9 %, а також частішим було використання малоінвазивних ендовідеохірургічних операційних втручань відповідно таких показників у групі порівняння ($p<0,05$). Означена хірургічна тактика призвела до переважання питомої ваги середніх ВДМТ в основній групі на 7,3 % та зменшення надвеликих дефектів тулуба на 3,5 %, надвеликих ушкоджень кінцівок – на 6,6 % ($p<0,05$).

Встановлено, що особливостями спеціалізованого лікування поранених на четвертому рівні (основна група) було зменшення питомої ваги ВХО рани на 16,8 %, у зв'язку із суттєвим зменшенням епізодів нагноєнь. Хірургічне лікування вказаного контингенту хворих характеризувалося збільшенням питомої ваги проведення повторних хірургічних обробок рани на 25,6 %, фасціотомії – на 10,6 %, вакуум-терапії – на 18,2 %, УЗК – на 11,3 %, заміни методу остеосинтезу при загоєнні рани – на 12,0 %, реалізація мультимодального підходу до реконструкції ВДМТ в повному обсязі, використання малоінвазивних ендовідеохірургічних операційних втручань відповідно таких показників у групі порівняння ($p<0,05$).

REFERENCES

1. Badyuk MI. [On improving the system of medical support for troops in armed conflicts]. Medical support of an anti-terrorist operation scientific-practical and medical-social aspects: a collection of scientific works. K: SU "Priorities", 2016: 265-267 [In Ukrainian].
Publisher Site: <https://library.gov.ua/medychne-zabezpechennya-antyterorystychnoyi-operatsiyi-naukovo-organizatsijni-ta-medyko-sotsialni-aspekty/>
2. Zarutskyi YaL, Zaporozhan VM, Bily VYa, Denysenko VM, Aslanyan SA. *Military field surgery = Voyenno-pol'ova khirurgiya*. Odesa: ONMedU, 2016:359-389 [In Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://library.gov.ua/voyenno-polo-va-hirurgiya/>
Repo.Odmu: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/1333>
3. Kazmirchuk AP, Galushka AM, Rychka OV. [Analysis of sanitary losses during the anti-terrorist operation in the east of Ukraine]. Problems of military health care: Collection of scientific works of the UVMA. 2017; 42(1): 29-44 [In Ukrainian].
4. Khomenko IP, Korol SO, Matviychuk BV, Chelishvili AL, Sichinava RM. [Modern treatment and evacuation aspects of the traumatological assistance provided to the wounded with the tibial gun shot injuries at the level of medical maintenance]. *World of medicine and biology = Svit medytsyny ta biolohiy*. 2019; 3(69):168-173 [In Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://womab.com.ua/ua/smb-2019-03/8046>
5. Khomenko I.P. [Instruction on medical support of the Armed Forces of Ukraine for a special period]. K.: "Lyudmila Publishing House", 2019: 192 [In Ukrainian].
6. Franke A, Bieler D, Wilms A, Hentsch S, Johann M, Kollig E. Treatment of gunshot fractures of the lower extremity: Part 2: Procedures for secondary reconstruction and treatment results. *Unfallchirurg*. 2014; 117(11):985-994.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00113-014-2636-x>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398508/>
7. Schoenfeld AJ, Dunn JC, Belmont PJ. Pelvic, spinal and extremity wounds among combat-specific personnel serving in Iraq and Afghanistan (2003-2011): A new paradigm in military musculoskeletal medicine. *Injury*. 2013; 44(12): 1866-1870.
View at:
Publisher Site: [https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383\(13\)00346-X/fulltext](https://www.injuryjournal.com/article/S0020-1383(13)00346-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23998993/>

Article history:
Received: 08.12.2022
Revision requested: 18.12.2022
Revision received: 25.12.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 30.12.2022

DEFINITIONS OF SURGICAL CARE TO WOUNDED WITH SOFT TISSUES DEFECTS GUNSHOT WOUNDS ON THE III AND THE IV LEVELS OF MEDICAL CARE MAINTENANCE DURING THE ATO/JFO

¹Khomenko I.P., ^{2,3}Khoroshun E.M., ^{2,3}Makarov V.V., ^{2,3}Nehodyuko V.V., ^{4,5}Tertyshnyi S.V., ⁵Maidanyuk V.P., ⁶Weiss B.,
⁵Kornienko S.M.

¹NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the

Medical Forces Command of the Military Forces of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

⁴Military Medical Clinical Center of the Southern Region of the Medical Forces Command
of the Military Forces of Ukraine, Odesa, Ukraine

⁵Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

⁶Campus Charite, Berlin, Germany

drug2008@ukr.net

Relevance. The large number of wounded in modern military conflicts "encourages" and in some cases requires revision and modernization of previous views, concepts and theories of medical care providing to wounded during military operations. The optimal concept for the surgical care provision transformation to wounded with soft tissues gunshot defects is to change the approach and tactics of viewpoint at soft tissues gunshot defects which should tactically and strategically rely on the principles of reconstructive and restorative surgery which corresponds to NATO countries medical protocols.

Objective: to establish the characteristics of the main and additional diagnostic and treatment schemes the content and volume of surgical care for the injured with soft tissues gunshot defects in the conditions of the III and IV levels of medical care providing in the Military Medical Forces of the Ukrainian Armed Forces.

Materials and methods. 342 wounded were included into the study who were treated in the health care system of the Ukrainian Armed Forces from December 2016 to December 2021. 128 of them consisted the main group and 214 - the comparison group.

The third level of medical support was formed and implemented at the operational level at the expense of surgical departments (clinics) of the Military Medical Clinical Centers of the Northern and Eastern Regions, medical institutions of the Ministry of Health of Ukraine and provided for the provision of specialized medical assistance: diagnosis of injuries and necessary inpatient treatment of the wounded with the aim of their fastest return to military units or referral to the fourth level of medical care.

The fourth level of medical care (highly specialized treatment and rehabilitation) was formed and implemented at the strategic level on the basis of Military Medical Clinical Centers (National, Southern, Central and Western regions Region), research institutes of the National Academy of Sciences of Ukraine and provided for provision of highly specialized medical care using high-tech equipment and highly specialized medical procedures of high complexity.

Results. In general, the experience of the Ukrainian Armed Forces medical support during ATO/JFO showed the high efficiency of specialized surgical treatment of the injured with soft tissues gunshot defects in highly specialized departments of treatment and prevention institutions of the IV level using the most effective diagnostic and treatment technologies. We believe that a similar transformation of medical care provision to the wounded took place due to the fact that, in accordance with the proposed and implemented differentiated surgical tactics with a multimodal approach to wounded with soft tissues gunshot defects reconstruction, new staffs of medical companies of brigades and battalion medical posts were proposed and approved during the JFO, the positions of riflemen were introduced paramedics of departments, combat medics of platoons, senior combat medics of companies.

Taking into account the results obtained it should be noted that the system of medical care providing for the transition to a higher level should include:

- the possibility of qualified medical assistance providing from the II level aimed at recovery, stabilization, and in some cases saving the life of a wounded serviceman on the basis of "damage control resuscitation" which meets the NATO protocols requirements;
- available in terms of time and operational situation, the use of air evacuation for the purpose of wounded with gunshot defects of soft tissues, which demonstrates an increase in the rate of preservation of 20-25% of the volume of the damaged anatomical structure;
- use of modern additional technologies in the form of dynamic digital thermography and audio doppler.

Conclusions. The listed positions obtained during the surgical care implementation at the III-IV levels of medical care have demonstrated that the use of additional alternative portable technologies meets the requirements and conditions of a rapidly changing theater of operations in a modern military conflict.

Key words: levels of medical care, gunshot defects of soft tissues, diagnosis, treatment, surgical care

MAIN FACTORS OF THE NEGATIVE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON MENTAL HEALTH OF CHILDREN

Hozak S.V. <https://orcid.org/0000-0002-6379-7331>

Yelizarova O.T. <https://orcid.org/0000-0002-2860-9059>

Stankevych T.V. <https://orcid.org/0000-0003-3998-3748>

Parats A.N. <https://orcid.org/0000-0003-4301-5336>

State Institution "O.M. Marzheiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

school_health@meta.ua

Relevance. It is widely recognized that COVID-19 disease is significant problem for public health. The COVID-19 pandemic evolves, the long-term health impacts are continually increasing and children health is particular concern. The duration of exposure, heterogeneity and plurality of biopsychosocial factors have to unpredictable consequences on the mental health of vulnerable populations such as children and adolescents.

Objective. Determination the significant factors affecting the mental health of schoolchildren during the pandemic in order to further develop the health-saving measures.

Methods. During implementation of quarantine measures due to COVID-19 pandemic, we studied the peculiarities of schoolchildren's life and mental health in 2020-2021 (n=1393) from all regions of Ukraine. Q-RAPH, GPAQ, RCADS-P-25 questionnaires were used. Prior to the pandemic, MH survey of 500 schoolchildren was conducted using "Children's Neuroses Questionnaire" method. Descriptive statistics, Student's coefficients, univariate and multivariate analysis of variance, followed by a posteriori estimation of mean differences according to the Bonferroni test, conjugation tables, logistic and linear regression models were used.

Results. Constant stay in an apartment during quarantine leads to an increase in the chances of anxiety-depressive disorders on average by 2.5 times. During the pandemic for the observation period, both duration and frequency of walks were significantly lower for the children with mental disorders. The likelihood of pathological increases in anxiety and depression in school age children without interactive learning is 1.8 times greater. Pairwise comparisons of adjusted means using the Bonferroni test demonstrated that the higher is the BMI - the shorter is the sleep ($\beta=-1.9$; $p=0.004$), the longer is the sedentary behavior duration ($\beta=3.4$; $p=0.001$) - the shorter is MVPA ($\beta=-1.4$; $p=0.005$). It was established that depressive disorders are 2.4 times more common among the children with chronic diseases than among the healthy children ($\chi^2=51.1$; $p<0.001$). In the course of 3d linear modeling of normalized indicators we can see that a decrease in both light physical activity (LPA) and MVPA leads to deterioration in mental health indicators of the children.

Conclusions. Main factors of the negative impact on children's mental health during the COVID-19 pandemic are: permanent stay at home (OR=2.02; CI 1.39-2.93), frequency of walks less than 4 times a week and duration less than 220 minutes per week (OR=1.96; CI 1.12-3.45), non-interactive remote learning (OR=1.78; CI 1.17-2.69), overweight and obesity of schoolchildren (OR=1.52; CI 1.11-2.08), presence of chronic diseases (OR=2.79; CI 1.99-3.91), anxiety disorders in parents (OR=3.67; CI 1.02-13.25) and their lack of higher education (OR=1.27; CI 1.03-1.56).

The obtained results must be taken into account when developing further preventive strategies and tactics for overcoming the pandemic consequences.

Keywords: COVID-19, children health, symptoms of depression and anxiety, lifestyle and physical activity.

Relevance. It is widely recognized that COVID-19 disease is significant problem for public health [1]. The COVID-19 pandemic evolves, the long-term health impacts are continually increasing and children health is particular concern [2, 3]. Therefore, a comprehensive study of the COVID-19 pandemic factors is still relevant.

First introduction of lockdown in Ukraine and transition of children to remote studies was a stressful factor that caused an increase in the level of anxiety and triggered a cascade of adaptive reactions [4, 5]. Introduction of further lockdowns with a periodic return to the normal way of life, but still under the conditions of a tense epidemic situation, became a chronic stress factor [6].

The duration of exposure, heterogeneity

and plurality of biopsychosocial factors have to unpredictable consequences on the mental health of vulnerable populations such as children and adolescents [7]. Mental health is an indicator of the adaptive response of the body, since any adaptation process begins with the activation of genes that provoke an increase in the level of anxiety and thus, through a number of hormonal and biochemical mechanisms, trigger metabolic changes. With an excessive reaction to stress, depressive symptoms are added to anxiety symptoms. In case of the chronic effect of a stressful factor, depressive manifestations deepen and excessive stimulation of the pituitary-adrenal axis continues involving all organs and systems, which potentiates development of psychosomatic diseases.

Objective. An important task is to determine the significant factors affecting the mental health of schoolchildren during the pandemic in order to further develop the health-saving measures, which has become the **objective** of this study.

MATERIALS AND METHODS

During introduction of the quarantine measures due to the COVID-19 pandemic, we conducted a study of peculiarities of life and mental health of the schoolchildren from all regions of Ukraine in April 2020 and April 2021 ($n=1393$; 53.7% boys). Questionnaires Q-RAPH, GPAQ, RCADS-P-25 were used [8]. The questionnaire Q-RAPH had created by us specifically for this study and is copyrighted [9]. Assessment of the physical development of schoolchildren was carried out using z-scores of the body mass index (BMI) according to the WHO tables. Study of the mental health of the schoolchildren was conducted based on the anxiety and depression indicators assessment, as well as general well-being. We also assessed the lifestyle, motion activity (MA), its types, duration and frequency, presence of chronic diseases. Several questions were related to the psychological condition of the parents themselves using the GAD-2, PHQ-2 questionnaires. Before the pandemic, examination of the mental health of 500 schoolchildren (55.0% boys) was conducted according to the method “Children’s Questionnaire of Neuroses” [10]. All survey participants signed informed consent statement. Statistical analysis was carried out using STATISTICA 8.0 and IBM SPSS STATISTICS 26

software. Descriptive statistics, Student’s coefficients, univariate and multivariate analysis of variance, followed by a posteriori estimation of mean differences according to the Bonferroni test, conjugation tables, logistic and linear regression models were used.

RESULTS AND DISCUSSION

The study covered all regions of the country (Figure 1). The vast majority of respondents lived in cities ($75.4\pm 2.1\%$), which corresponds to the distribution of the population in Ukraine.

Data comparison by observation periods demonstrated that the share of schoolchildren with depressive symptoms increased during the pandemic by 13.3% ($\chi^2=31.1$; $p<0.001$) compared to the period before the pandemic. During the period before the pandemic, depressive borderline and clinical disorders were detected in ($8.2\pm 4.5\%$) of schoolchildren, during the first year of the pandemic in ($15.5\pm 3.2\%$), during the second year in ($21.5\pm 7.7\%$). The upward trend was detected both in the group of boys ($R^2=0.971$) and in the group of girls ($R^2=0.982$). Along with this, the share of children with anxiety disorders in the second year of the pandemic decreased compared to the first year ($p<0.05$) and corresponds to the level before the pandemic (Figure 2).

In China, for instance, a study has evaluated 1036 quarantined children and adolescents (6–15 years) of which 10.8%, 18.9% and 6.6% presented depression, anxiety, and both, respectively [11]. There have also been reports in China of children and adolescents aged 3 to 18 years experiencing symptoms of



Fig. 1. Settlements, which residents participated in the study

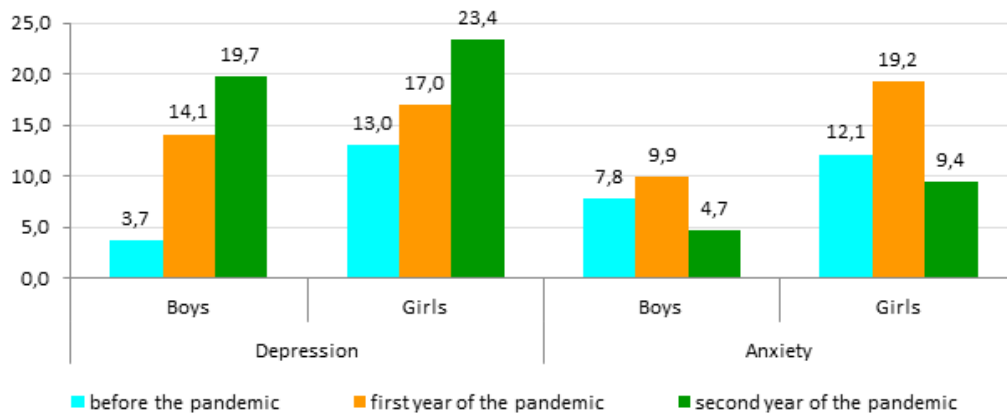


Fig. 2. The share of children with anxiety and depressive symptoms during the observation periods, %

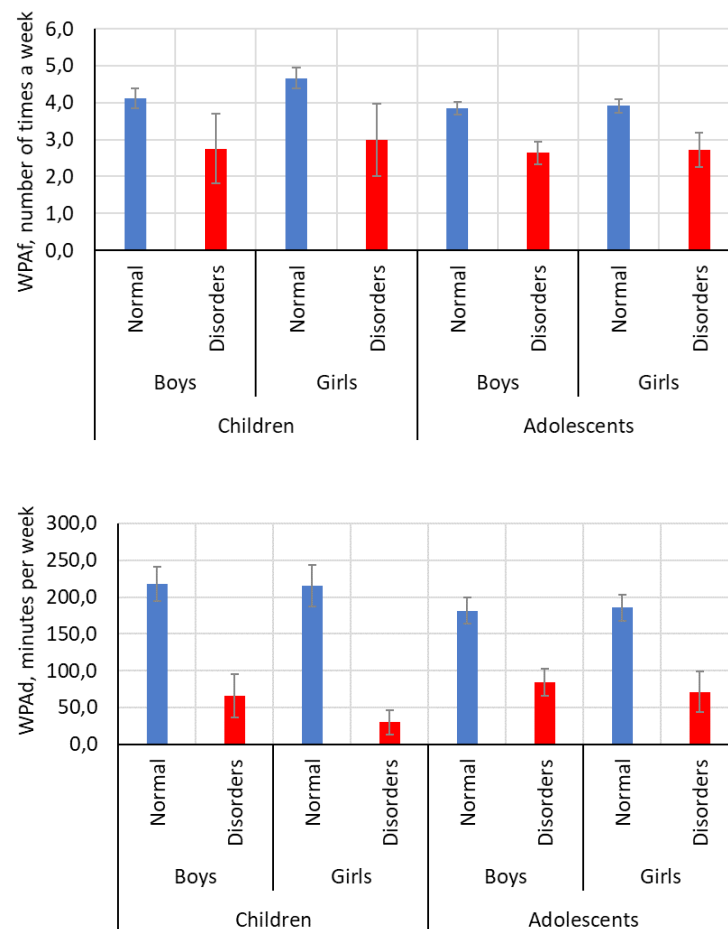


Fig. 3. Variance of the duration and frequency walking of children and adolescents according to their mental disorders

inattention, attachment, worry and irritability during this pandemic [12].

Another study showed a high prevalence of psychological distress in children and adolescents quarantined by the COVID-19 pandemic in India: experienced helplessness – 66.11%, worry – 68.59% and fear – 61.98% [13].

In our study, among the schoolchildren with normal body weight, the share of children with anxiety and depressive disorders was 12.3%, among

the schoolchildren with excessive body weight and obesity – 21%. Pairwise comparisons of adjusted means using the Bonferroni test demonstrated that the higher is the BMI – the shorter is the sleep ($\beta = -1.9$; $p = 0.004$), the longer is the sedentary behavior duration ($\beta = 3.4$; $p = 0.001$) - the shorter is MVPA ($\beta = -1.4$; $p = 0.005$). And CDC report also emphasizes that children with obesity may have worse outcomes from COVID-19 [14].

It was established that depressive disorders are 2.4 times more common among the children with chronic diseases than among the healthy children ($\chi^2 = 51.1$; $p < 0.001$). The indicator specific for depression and anxiety increases with a decrease in parental education ($\beta = -1.0$; $p = 0.028$), an increase in BMI ($\beta = 0.4$; $p = 0.009$) and presence of chronic diseases in the pupil.

Probability of pathological increase of anxiety and depression in schoolchildren in the absence of interactive learning is 1.8 times higher (OR=1.78; CI 1.17-2.69; $p < 0.01$) than in its presence. However, it was established that the impact of online lessons on the mental adaptation of the children differs depending on their duration. If all online lessons have the same duration, children are 4.3 times less likely to develop anxiety and depression.

It is known that in order to maintain optimal development, children and adolescents need walks in the fresh air. But the share of the schoolchildren, who walked for at least 60 minutes a day 5-7 times a week during quarantine measures amounted only to 10.3%. Before the quarantine introduction, the share of schoolchildren, who walked for more than 1-2 hours/day amounted to 48.5%. At the same time, during the pandemic for the observation period, both duration and frequency of walks were significantly lower for the children with mental disorders (Figure 3).

Also, constant stay in an apartment or within a household during quarantine leads to an increase in the chances of anxiety-depressive disorders by 2.2 times in boys and 2.9 times in girls (OR=2,02; CI 1,39-2,93).

About the need to increase physical activity has been repeatedly pointed out [15, 16]. Given the negative trends in health of the Ukrainian children and prevalence of distance education, increasing physical activity issue is relevant.

During the 2021 lockdown and remote learning, the share of primary school age children with a sufficient level of moderate and high-intensity physical activity (MVPA) (60 min/day) amounted to $(29.0 \pm 4.2)\%$, during the adaptive quarantine - $(39.6 \pm 6.7)\%$. A decrease in the level of MVPA of the school-aged children (by 12.7%) during the quarantine in 2021 compared to 2020 ($p < 0,001$) was established.

In the course of 3d linear modeling of normalized indicators with different measurement units in the range from 0 to 1 (0 is the worst value of the indicator, 1 is the best value), we can see that a decrease in both light physical activity (LPA) and MVPA leads to deterioration in mental health indicators of the children (Figure 4).

The correlation between the psycho-emotional condition of children and their parents has been established: if parents have anxiety symptoms during quarantine, the level of depression in children of all age groups increases by 22.4% ($t = 3.4$; $p = 0.001$), the level of anxiety - by 15.7% ($t = 2.5$; $p = 0.015$). If parents have depressive symptoms, the level of depression in children increases by 27.8% ($t = 5.2$; $p < 0.001$), the level of anxiety – by 18.7% ($t = 3.5$; $p = 0.001$). Children, whose parents have higher education, are 1.5 times less likely to have depressive disorders than children whose parents have secondary or special secondary education ($\chi^2 = 10,6$; $p < 0,005$).

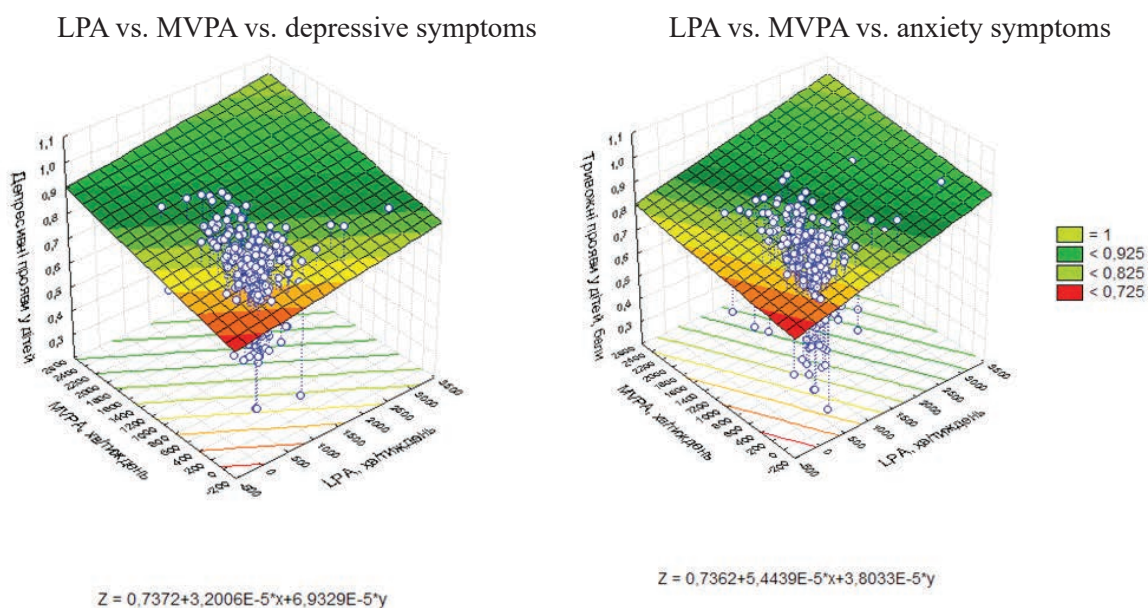


Fig. 4. 3d linear modeling of the correlation between indicators of children's anxiety and depression and motor activity indicators

Multiple survey studies indicate that the impact of the COVID-19 pandemic on mental health of children and adolescents is multifaceted and substantial, so research continuation can help to overcome the pandemic consequences [17-19].

CONCLUSIONS

Main factors of the negative impact on children's mental health during the COVID-19 pandemic are: permanent stay at home (OR=2.02; CI 1.39-2.93), frequency of walks less than 4 times a week and duration less than 220 minutes per week (OR=1.96; CI 1.12-3.45), non-interactive remote learning (OR=1.78; CI 1.17-2.69), overweight and obesity of schoolchildren (OR=1.52; CI 1.11-2.08), presence of chronic diseases (OR=2.79; CI 1.99-3.91), anxiety disorders in parents (OR=3.67; CI 1.02-13.25) and their lack of higher education (OR=1.27; CI 1.03-1.56).

The obtained results must be taken into account when developing further preventive strategies and tactics for overcoming the pandemic consequences.

Conflicts of interest: absent.

REFERENCES

- Rose SM, Paterra M, Isaac C, Bell J, Stucke A, Hagens A, Tyrrell S, Guterbock M, Nuzzo JB. Analysing COVID-19 outcomes in the context of the 2019 Global Health Security (GHS) Index. *BMJ Global Health*. 2021;6(12):e007581. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-007581
View at:
Publisher Site: <https://gh.bmj.com/content/6/12/e007581>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34893478/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9065770/>
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance.
View at:
Publisher Site: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>
- Comprehensive Study on the Impact of COVID-19 on the Least Developed Country Category. April 2021. United Nations. Committee for Development Policy.
View at:
URL: https://www.un.org/development/desa/dpad/wp-content/uploads/sites/45/publication/CDP_Comprehensive_Study_2021.pdf
- Hozak S, Yelizarova O, Stankevych T, Diuba N, Parats A, Lebedynets H. Anxiety and depression of Ukrainian school-age children in the process of distance education during the COVID-19 pandemic. *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv. Series "Psychology"*. 2020; 1(11):27-32. DOI: 10.17721/BSP.2020.1(11).5
View at:
Publisher Site: <https://bpsy.knu.ua/index.php/psychology/article/view/212>
- Panda PK, Gupta J, Chowdhury SR, Kumar R, Meena AK, Madaan P, Sharawat IK, Gulati S. Psychological and Behavioral Impact of Lockdown and Quarantine Measures for COVID-19 Pandemic on Children, Adolescents and Caregivers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2021;67(1):fmaa122. DOI: 10.1093/tropej/fmaa122
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/tropej/article/67/1/fmaa122/6053725?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33367907/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7798512/>
- Ali A.M., Kunugi H. COVID-19: A pandemic that threatens physical and mental health by promoting physical inactivity. *Sports Med Health Sci*. 2020;2(4):221-223. DOI: 10.1016/j.smhs.2020.11.006.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666337620300640?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34189487/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7685939/>
- Figueiredo CS, Sandre PC, Portugal LCL, Mázala-de-Oliveira T, Chagas LS, Raony I, Ferreira ES, Giestal-de-Araujo E, Santos AA, Bomfim PO-S. COVID-19 pandemic impact on children and adolescents' mental health: Biological, environmental, and social factors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021;106:110171. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110171.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584620304875?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186638/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7657035/>
- Ebesutani C, Korathu-Larson P, Nakamura BJ, Higa-McMillan C, Chorpita B. The Revised Child Anxiety and Depression Scale 25-Parent Version: Scale Development and Validation in a School-Based and Clinical Sample. *Assessment*. 2017;24(6):712-728. DOI: 10.1177/1073191115627012
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073191115627012>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834091/>

9. Hozak SV, Yelizarova OT, Stankevych TV, Parats AM. Questionnaire «Rapid assessment of physical activity of schoolchildren during the quarantine «Q-RAPH». Certificate of copyright registration №110566. Bulletin № 68. Published 31.01.2022. [in Ukrainian]
10. Sednev VV, Zbarskyj ZH, Burtsev AK. Kinder-Neurose-Fragebogen (KNF). Donetsk, 1997. 8 p. [in Russian]
11. Chen F, Zheng D, Liu J, Gong Y, Guan Z, Lou D. Depression and anxiety among adolescents during COVID-19: a cross-sectional study. *Brain Behav Immun*. 2020;88:36-38. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.061
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120308916?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464156/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247496/>
12. Saurabh K, Ranjan S. Compliance and psychological impact of quarantine in children and adolescents due to Covid-19 pandemic. *Indian J. Pediatr*. 2020; 87(7):532-536. DOI: 10.1007/s12098-020-03347-3
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-020-03347-3>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32472347/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7257353/>
13. Jiao WY, Wang LN, Liu J, Fang SF, Jiao FY, Pettoello-Mantovani M, Somekh E. Behavioral and Emotional Disorders in Children during the COVID-19 Epidemic. *The Journal of Pediatrics*. 2020; 221:264-266. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.03.013
View at:
Publisher Site: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(20\)30336-X/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(20)30336-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248989/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127630/>
14. Centers for Disease Control and Prevention of USA.
View at:
Publisher Site: <https://www.cdc.gov/obesity/data/children-obesity-COVID-19.html>
15. Hozak SV, Stankevych TV, Yelizarova OT, Parats AM. Hygienic recommendations for saving health of children in the quarantine. *Medical Science of Ukraine*. 17(1): 93-103. DOI: 10.32345/2664-4738.1.2021.12
View at:
Publisher Site: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/270>
16. Hozak SV, Yelizarova OT, Kalinichenko IA, Stankevych TV, Parats AM. [Scientific substantiation of standards of health physical activity for primary-school-age children]. *Environment & Health = Dovkillya ta zdorov'ya*. 2022; 3:37-43. [in Ukrainian]. DOI: 10.32402/dovkil2022.03.037
View at:
Publisher Site: http://www.dovkil-zdorov.kiev.ua/publ/dovkil.nsf/all/article_e?opendocument&style=4BC85C3CD84318EFC22588BE004F8F15
17. Fegert JM, Vitiello B, Plener PL et al. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2020;14(1):20. DOI: 10.1186/s13034-020-00329-3
View at:
Publisher Site: <https://capmh.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13034-020-00329-3>
18. Clemente-Suárez VJ, Martínez-González MB, Benítez-Agudelo JC, Navarro-Jiménez E, Beltrán-Velasco AI, Ruisoto P, Díaz Arroyo E, Laborde-Cárdenas CC, Tornero-Aguilera JF. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Mental Disorders. A Critical Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(19):10041. DOI: 10.3390/ijerph181910041
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/19/10041>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34639341/>
19. Theberath M, Bauer D, Chen W, Salinas M, Mohabbat AB, Yang J, Chon TY, Bauer BA, Wahner-Roedler DL. Effects of COVID-19 pandemic on mental health of children and adolescents: A systematic review of survey studies. *SAGE Open Med*. 2022 Mar 30;10:20503121221086712. DOI: 10.1177/20503121221086712.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20503121221086712>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35371484/>

Article history:
Received: 10.10.2022
Revision requested: 30.10.2022
Revision received: 25.11.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 30.12.2022

ОСНОВНІ ЧИННИКИ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ ПАНДЕМІЇ COVID-19 НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ

Гозак С.В., Єлизарова О.Т., Станкевич Т.В., Парац А.М.

ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», Київ, Україна,

e-mail: school_health@meta.ua

Актуальність. Загальновізнано, що хвороба COVID-19 є серйозною проблемою для громадського здоров'я. Пандемія COVID-19 розвивається, довгостроковий вплив на здоров'я постійно зростає, і здоров'я дітей викликає особливе занепокоєння. Тривалість впливу, неоднорідність та множинність біопсихосоціальних факторів мають непередбачувані наслідки для психічного здоров'я вразливих груп населення, таких як діти та підлітки.

Ціль: визначення основних факторів впливу на психічне здоров'я школярів під час пандемії COVID-19 з метою подальшої розробки здоров'язберігаючих заходів.

Матеріали та методи. Під час впровадження карантинних заходів у зв'язку з пандемією COVID-19 ми вивчали особливості життя та психічного здоров'я школярів у 2020-2021 роках (n=1393) з усіх регіонів України. Використовували опитувальники Q-RAPH, GPAQ, RCADS-P-25. До початку пандемії було проведено опитування 500 школярів методом «Анкета дитячих невротів». Використовували описову статистику, коефіцієнти Стюдента, однофакторний та багатфакторний дисперсійний аналіз з наступною апостеріорною оцінкою середніх різниць за критерієм Бонферроні, таблиці спряженості, логістичну та лінійну регресійні моделі.

Результати. Постійне перебування в квартирі під час карантину призводить до збільшення ймовірності виникнення тривожно-депресивних розладів в середньому в 2,5 рази. Під час пандемії за період спостереження як тривалість, так і частота прогулянок були достовірно меншими у дітей з психічними розладами. Ймовірність патологічного підвищення тривожності та депресії у дітей шкільного віку без інтерактивного навчання в 1,8 рази більша. Парне порівняння скоригованих середніх за допомогою тесту Бонферроні продемонструвало, що чим вищий ІМТ, тим коротший сон ($\beta=-1,9$; $p=0,004$), тим довша тривалість сидячої поведінки ($\beta=3,4$; $p=0,001$) - коротша – MVPA ($\beta=-1,4$; $p=0,005$). Встановлено, що у дітей із хронічними захворюваннями депресивні розлади зустрічаються у 2,4 рази частіше, ніж у здорових дітей ($\chi^2=51,1$; $p<0,001$). Під час 3d лінійного моделювання нормованих показників бачимо, що зниження як легкої фізичної активності (LPA), так і MVPA призводить до погіршення показників психічного здоров'я дітей.

Висновки. Основними факторами негативного впливу на психічне здоров'я дітей під час пандемії COVID-19 є: постійне перебування вдома (OR=2,02; ДІ 1,39-2,93), частота прогулянок менше 4 разів на тиждень і тривалість менше 220 хвилин на тиждень. (OR=1,96; ДІ 1,12-3,45), неінтерактивне дистанційне навчання (OR=1,78; ДІ 1,17-2,69), надмірна вага та ожиріння школярів (OR=1,52; ДІ 1,11-2,08), наявність хронічних захворювань (OR=2,79; ДІ 1,99-3,91), тривожні розлади у батьків (OR=3,67; ДІ 1,02-13,25) та відсутність у них вищої освіти (OR=1,27; ДІ 1,03-1,56).

Отримані результати необхідно враховувати при розробці подальших профілактичних стратегій і тактик подолання наслідків пандемії.

Ключові слова: COVID-19, здоров'я дітей, симптоми депресії та тривоги, спосіб життя та фізична активність

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ ПРОГРАМ ПРОФІЛАКТИКИ ТА БОРОТЬБИ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ В ЗАХІДНИХ ОБЛАСТЯХ УКРАЇНИ

Зуб В.О. <https://orcid.org/0000-0001-9823-4216>

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

zub.valeriyoleksiyovych@gmail.com

Актуальність. Онкологія залишається найбільшою медичною та соціально-економічною проблемою людства. Міжнародні зусилля у подоланні цього глобального тягара людства спрямовані на реалізацію програм профілактики та раннього виявлення новоутворень.

Ціль: дослідити результативність та рівень фінансування цільових регіональних програм боротьби з онкологічними захворюваннями, які були впроваджені в західних областях України у період до російського вторгнення 2022 року.

Матеріали та методи. Проведено одномоментне пошуково-описове дослідження на основі інформації, наданої у 2021 році Департаментами охорони здоров'я обласних державних адміністрацій областей заходу України, а також даних, отриманих на сайтах цих Департаментів охорони здоров'я. Використано статистичні методи, структурно-логічний аналіз та системний підхід.

Результати. Дослідженням встановлено досягнення позитивних змін основних показників роботи онкологічної служби щодо своєчасної діагностики онкопатологій, зниження показника летальності до року, а також удосконалення скринінгових програм з виявлення передракових станів. Оскільки більшість кінцевих результатів відповідають поставленим завданням програм, то це доводить важливість реалізації таких програм на регіональному рівні, а їх повноцінне фінансування, в свою чергу, є каталізатором покращення онкоепідеміологічної ситуації та процесу організації онкологічної допомоги.

Висновки. Регіональні цільові програми повинні залишатися стратегічним напрямком реалізації політики у сфері профілактики та боротьби з онкологічними захворюваннями.

Ключові слова: онкологія, програми боротьби з онкологічними захворюваннями, результативність, фінансування.

Актуальність. Рак є основною причиною смерті та серйозною перешкодою для збільшення тривалості життя в кожній країні світу. Згідно з оцінками ВООЗ, у 2019 році рак був першою або другою причиною смерті осіб у віці до 70 років у 112 із 183 країн світу [1]. Україна посідає друге місце в Європі за темпами поширення раку [2].

Міжнародні зусилля у подоланні цього глобального тягара людства спрямовані на реалізацію програм профілактики [3] та раннього виявлення новоутворень [4]. В свою чергу, аналіз кінцевих результатів реалізації зазначених програм слугує індикатором оцінки покращення якості надання медичних послуг [5, 6, 7] пацієнтам онкологічного профілю.

Ціль: оцінити результати реалізації та рівень фінансування цільових регіональних програм боротьби з онкологічними захворюваннями, які були впроваджені в західних областях України у період до російського вторгнення 2022 року.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено одномоментне пошуково-описове дослідження на основі інформації, наданої у 2021 році Департаментами охорони здоров'я обласних державних адміністрацій областей заходу України

(Львівської, Івано-Франківської, Чернівецької, Волинської, Рівненської, Хмельницької, Закарпатської, Тернопільської), а також даних, отриманих на сайтах цих Департаментів охорони здоров'я. У ході дослідження опрацьовано матеріали державних та цільових регіональних програм боротьби з онкологічними захворюваннями, які були впроваджені в областях, оцінено рівень їх фінансування та результати реалізації.

Використано статистичні методи (аналіз відносних величин, розрахунок темпу абсолютного приросту), структурно-логічний аналіз та системний підхід.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За аналізований період у Львівській області були реалізовані:

- Державна програма «Онкологія» на 2002-2006 рр.
- Державна програма «Дитяча онкологія» на 2006-2010 рр.
- Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року.
- Обласна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на 2017-2020 роки, яка

протягом 4 років реалізації була профінансована з обласного бюджету на 99,7-100,0 % від затвердженого програмою рівня (табл. 1).

Таблиця 1

Програма боротьби з онкологічними захворюваннями у Львівській області на 2017-2020 роки

Рік	Передбачене фінансування, визначене програмою, тис. грн.	Проведені касові видатки за звітний період, тис. грн.	Рівень виконання до затвердженого, %	Джерело фінансування
2017	18 541,1	18 528,1	99,9 %	Обласний бюджет
2018	9 817,3	9 787,1	99,7 %	
2019	9 904	9 902,4	100,0 %	
2020	7 554,6	7 551,3	100,0 %	

У Львівській області також діє Комплексна програма підтримки закладів охорони здоров'я Львівської області на 2021-2025 роки. У 2021 році фактичні видатки програми у частині покращення медичної допомоги хворим з онкологічними захворюваннями становили 17 625,8 тис. грн. (99,9 % від затвердженого обсягу фінансування).

Реалізація вказаних програм дозволила досягти позитивних результатів в організації профілактики, діагностики та лікування злоякісних новоутворень, зокрема:

1. Покращено заходи з виявлення хворих з передраковою патологією: створено 8 міжрайонних скринінгових центрів; проведено навчання медичного персоналу: радіологів, гінекологів, мамологів, цитологів, лікарів ультразвукової діагностики та їх стажування у провідних клініках Гейдельбергу, Праги, Кракова; за сприяння Центру громадського здоров'я навчено локальних тренерів та проведено навчання практично усіх ЦПМСД Львівської області з питань скринінгу та онкопrevenції.

2. Частково оновлено матеріально-технічну базу закладів охорони здоров'я: закуплено скринінгове обладнання (мамографи, цитологічні щітки, гінекологічні крісла, кольпоскопи, мікроскопи) та медичну апаратуру (апарати МРТ, КТ, ОФЕКТ, рентгенологічні та УЗД апарати); модернізовано цитологічну службу; впроваджено цифровий мамологічний скринінг; покращено цитологічний скринінг жіночого населення; закуплено для медичних установ області комп'ютерну та серверну техніку та прокладено мережу інтернет-

зв'язку до лікарських амбулаторій та жіночих консультацій.

3. Значно зросло виконання органозберігаючих операцій при раку грудної залози.

Динаміка показників стану онкологічної допомоги у Львівській області в 2018-2020 рр. була наступною: показник однорічної летальності знизився на 9,1 % (з 21,9 % до 19,9 %); поширеність захворювань зросла на 10,2 % (у 2018 р. – 2755,7, у 2020 р. – 3035,8 на 100 тис. нас.), що є вище від рівня по Україні (7,9 %); зросла кількість хворих, виявлених у III-IV стадії, на 9,5 % (з 33,7 % у 2018 р. до 36,9 % у 2020 р.); кількість первинних онкохворих, охоплених спеціальним лікуванням, знизилась на 3,3 % (з 71,8 % до 69,4 %).

На території *Івано-Франківської області* діяли:

- Регіональна програма протиракової боротьби в області на 2001-2010 роки.

- Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року. Орієнтовні обсяги фінансування програми – 38 242,0 тис. грн. Однак, фінансування заходів здійснювалось на неналежному рівні: фактично, кошти виділялись тільки на обслуговування радіологічної та рентгенівської апаратури.

- Регіональна цільова програма «Покращення діагностики, лікування та профілактики злоякісних новоутворів на 2017-2020 роки». Паспортом програми затверджено фінансування з обласного бюджету в сумі 49 872,0 тис. грн. Проте фактичне фінансування програми за 4 роки склало 50,6 % (25 241,8 тис. грн.).

Динаміка показників стану онкологічної допомоги в Івано-Франківській області в 2018-2020 рр. була наступною: показник однорічної летальності знизився на 9,7 % (з 28,9 % до 26,1 %); поширеність захворювань зросла на 11,8 % (у 2018 р. – 1927,1, у 2020 р. – 2154,4 на 100 тис. нас.), що є вище від динаміки по Україні (7,9 %); зросла кількість хворих, виявлених у III-IV стадії, на 4,5 % (з 42,1 % у 2018 р. до 44,0 % у 2020 р.); кількість первинних онкохворих, охоплених спеціальним лікуванням, знизилась на 0,14 % (з 69,4 % до 69,3 %).

- Регіональна цільова програма з профілактики та лікування раку молочної залози на 2018-2020 роки. Обсяги фінансування програми на 3 роки з обласного бюджету – 83 396,0 тис. грн. Проте дана програма не фінансувалась.

На момент дослідження в області працювала Комплексна програма «Здоров'я населення Прикарпаття на 2021-2025 роки», яка спрямована на реалізацію заходів з покращення діагностики, лікування та профілактики злоякісних новоутво-

рів: вакцинацію підлітків від раку шийки матки, централізовану закупівлю лікарських засобів для лікування онкохворих дітей, забезпечення лікарськими засобами хворих на мієлоїдну лейкемію, онкогематологічні захворювання, а також технічне обслуговування та профілактику медичного обладнання.

У Чернівецькій області була впроваджена Регіональна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період з 2017 по 2019 роки, яка мала низький рівень фінансування. Так, з обласного бюджету на реалізацію даної програми у 2017 році було виділено лише 15 %, у 2018 році – 45,2 %, а у 2019 році – 40,4 % коштів, визначених програмою (табл. 2). Тобто за 3 роки Програма була профінансована лише на третину (33,51 %), і всього було недоотримано 9974 тис грн (66,49 %).

Таблиця 2

**Регіональна програма боротьби
з онкологічними захворюваннями
у Чернівецькій області на період
з 2017 по 2019 роки**

Рік	Передбачене фінансування, визначене програмою, тис. грн.	Проведені касові видатки за звітний період, тис. грн	Рівень виконання до затвердженого, %	Джерело фінансування
2017	5 000	750	15 %	Обласний бюджет
2018	5 000	2 257,7	45,2 %	
2019	5 000	2 018,8	40,4 %	

З причини недофінансування дорослі хворі не отримали 3500 тис. грн на хіміопрепарати та препарати супроводу, а охоплення пацієнтів лікуванням за кошти програми склало тільки 15 % від запланованого. Попри такий рівень фінансування, реалізація даної програми сприяла підвищенню рівня виявлення злоякісних новоутворень I-II стадій на 41,6 % (при запланованому 42,5 %).

На момент дослідження в Чернівецькій області не було цільових програм з онкологічної допомоги. Діяла лише Регіональна програма підтримки обласних комунальних закладів охорони здоров'я на 2020-2022 роки, в якій не передбачено виділення коштів на профілактичні заходи щодо онкологічних захворювань.

Не зважаючи на неналежне фінансування програм онкослужби на обласному рівні та відсутність діючих програм з цього напрямку, аналіз динаміки показників стану онкологічної допомоги

в Чернівецькій області в 2018-2020 рр. показує в цілому позитивні зміни двох ключових показників: показник однорічної летальності знизився на 18,2 % (з 37,4 % до 30,6 %); кількість первинних онкохворих, охоплених спеціальним лікуванням, зросла на 10,0 % (з 69,2 % до 76,1 %). Негативні зміни мають лише два показники, які є дещо більшими за дані по Україні: поширеність захворювань, яка зросла на 8,7 % (у 2018 р. – 2274,6, у 2020 р. – 2473,3 на 100 тис. нас.); кількість хворих, виявлених у III-IV стадії, зросла на 9,5 % (з 43,0 % у 2018 р. до 47,1 % у 2020 р.).

У Волинській області за період 2002-2006 рр. була впроваджена Регіональна програма «Онкологія».

З 2008 року у межах Концепції загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року в області працювала Обласна цільова програма боротьби з онкологічними захворюваннями, в рамках якої за період 2008-2016 рр. на закупівлю медичних препаратів було спрямовано 21 679,9 тис. грн. що становить 16,6 % до передбачених у Цільовій програмі.

Заходи з виконання даної Програми сприяли:

- поліпшенню раннього виявлення злоякісних пухлин на рівні первинної мережі закладів охорони здоров'я;

- впровадженню та удосконаленню скринінгових програм з діагностики патології шийки матки та молочної залози, проведенню роботи по діагностиці патології шкіри, ротової порожнини, прямої кишки, передміхурової залози. Завдяки ефективній роботі даної Програми відбулось зниження захворюваності на рак шийки матки з 31,3 на 100 тис. нас. у 2008 році до 18,7 на 100 тис. нас. у 2017 році. Показник 5-річного виживання зріс з 65,8 % у 2008 році до 80,9 % у 2016 році;

- забезпеченню надання онкологічним хворим стаціонарної допомоги. Проведено реструктуризацію ліжкового фонду обласного онкодиспансеру та обласної клінічної лікарні, завдяки чому ліжковий фонд для проведення лікування онкологічних хворих збільшено до 260 ліжок. У 2009 році на базі Волинського обласного дитячого територіального медичного об'єднання відкрито обласний дитячий онкогематологічний центр потужністю 15 дитячих гематологічних та 5 дитячих онкологічних ліжок;

- створенню хоспісів для паліативного лікування онкологічних хворих. Створена обласна лікарня «Хоспіс» на 25 ліжок. Згідно Програми передбачалось створення міжрайонних хоспісів у м. Володимир-Волинський та м. Ковель;

- міжнародному співробітництву: працівники облонкодиспансеру навчалися в США, Швейцарії, Латвії, Польщі, Німеччині.

На момент дослідження в області функціонування Обласна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на 2020-2022 роки, яка дозволила підвищити якість та оптимізувати надання медичних послуг за напрямками: високоспеціалізована медична допомога третинного рівня населенню області; забезпечення пацієнтів повним медикаментозним лікуванням онкопатологій. У межах програми за кошти обласного бюджету у 2020 році було придбано медичне обладнання в сумі 4809,3 тис. грн., проведено ремонт приміщень у сумі 1465,5 тис. грн.

Динаміка показників стану онкологічної допомоги у Волинській області в 2018-2020 рр. була наступною: показник однорічної летальності знизився на 0,7 % (з 28,5 % до 28,3 %); кількість первинних онкохворих, охоплених спеціальним лікуванням, зросла на 0,28 % (з 72,2 % до 72,4 %). Негативні зміни мають наступні показники: поширеність захворювань, яка зросла на 7,8 % (у 2018 р. – 2172, у 2020 р. – 2342,3 на 100 тис. нас.); кількість хворих, виявлених у III-IV стадії, зросла на 23,2 % (з 33,7 % у 2018 році до 41,5 % у 2020 році).

У Рівненській області реалізовано наступні програми:

- Державна програма «Онкологія» на 2002-2006 рр. з фактичним обсягом державного фінансування 8 014,0 тис. грн., з яких 5 118,3 тис. грн. були спрямовані на забезпечення медикаментами, а 2 895,7 тис. грн. – на закупівлю медичного обладнання.

Як результат реалізації заходів Програми, наявна позитивна динаміка окремих показників онкологічної служби:

- знизився рівень дорічної летальності;
- щороку збільшувалась питома вага виявлення онкопатології при профілактичних оглядах;

- поступово поліпшувалась якість виявлення візуальних локалізацій раку, про що вказують підвищення питомої ваги виявлення онкопатологій на початкових стадіях та зменшення питомої ваги виявлення занедбаних стадій;

- підвищився показник питомої ваги хворих, що отримали спецлікування, який в значній мірі залежить від соціально-економічного фактору та матеріального стану населення, і велику роль у цьому відіграло державне забезпечення медикаментами під дану Програму.

- Обласна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року. В межах дії Програми для забезпечення онкохворих медикаментами освоєно 18 981,1 тис. грн., отримано медичне обладнання на суму 1 226,1 тис. грн. з Державного бюджету та 97,28 тис. грн. з місцевого бюджету (табл. 3).

- Обласна програма покращення діагностики, лікування та профілактики злоякісних новоутворень на 2017-2022 роки, із фінансуванням з обласного бюджету закупівлі ліків, медичного обладнання та ремонтів приміщень. Результати реалізації цієї програми наступні:

- покращено ранню діагностику злоякісних новоутворень I-II стадій, особливо візуальних локалізацій;
- покращено діагностику передракових захворювань, оздоровлення та динамічний нагляд за хворими з передраковими станами та особами з груп ризику;
- знижено рівні занедбаності онкологічної патології, онкологічної смертності, смертності протягом року після встановлення діагнозу;
- удосконалено надання третинної високоспеціалізованої медичної допомоги онкологічним хворим.

Динаміка показників стану онкологічної допомоги у Рівненській області в 2018-2020 рр. була наступною: показник однорічної летальності знизився на 1,5 % (з 26,9 % до 26,5 %); поширеність

Таблиця 3

Обласна програма боротьби з онкологічними захворюваннями у Рівненській області на період до 2016 року

2010 рік	2011 рік	2012 рік	2013 рік	2014 рік	2015 рік	2016 рік	Всього за період 2010-2016 рр.
Забезпечення хімотерапевтичними, радіофармпрепаратами та препаратами супроводу для лікування хворих, тис. грн.							
2 632,7	1 575,7	5 185,1	3 378,4	1 257,2	1 773,2	3 178,8	18 981,1
Придбання медичного обладнання, тис. грн.							
812,9	510,48	-	-	-	-	-	1 323,38

захворювань зросла на 10,5 % (у 2018 р. – 1942,8, у 2020 р. – 2147,5 на 100 тис. нас.), для порівняння, по Україні – на 7,9 %; кількість хворих, виявлених у III-IV стадії, зросла на 4,6 % (з 30,8 % у 2018 році до 32,2 % у 2020 році); кількість первинних онкохворих, охоплених спеціальним лікуванням, знизилась на 13,7 % (з 63,6 % до 54,9 %).

У Хмельницькій області до програм з онкопревенції та лікування онкопатології належали:

- Обласна програма «Онкологія» на 2002-2006 рр. З обласного бюджету для виконання заходів Програми отримано 12 398,33 тис. грн. За рахунок державного бюджету за період дії програми «Онкологія» отримано медикаментів на суму 6 896,500 тис. грн. та обладнання на суму 2 578,460 тис. грн. Заходи щодо виконання Програми включали в себе вторинну профілактику, ранню діагностику, лікування онкопатології та санітарно-просвітницьку роботу.

- Міжгалузева комплексна програма «Здоров'я нації» на 2002-2011 роки. Виконання заходів розділу IX Програми «Боротьба з раком, заходи з онкології» сприяли зниженню рівня загальної онкозанедбаності з 19,7 % у 2001 році до 13,7 % у 2011 році та зростанню показника виявлення онкохворих на профоглядах з 18,9 % у 2001 році до 21,1 % у 2011 році.

- Обласна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року. Для реалізації заходів Програми освоєно

28 573,40 тис. грн. для забезпечення онкохворих медикаментами, з яких 86,9 % – за рахунок державного бюджету. Також поновлено матеріально-технічну базу спеціалізованого обласного онкологічного диспансеру на загальну суму 8 453,405 тис. грн., з них 67,5 % – це кошти благодійних фондів, спонсорські внески та позабюджетні надходження (табл. 4).

У рамках даної Програми вдалося досягнути наступних результатів:

- удосконалено систему первинної та вторинної профілактики онкологічних захворювань;
- удосконалено методи діагностики злоякісних новоутворень та спеціального лікування онкологічних хворих;
- удосконалено систему надання паліативної допомоги онкологічним хворим;
- удосконалено систему підготовки медичних працівників у галузі онкології;
- забезпечено проведення систематичних наукових досліджень у галузі онкології на основі принципів доказової медицини;
- підвищено рівень інформаційного забезпечення онкологічної служби;
- здійснено міжнародне співробітництво.

Проте, на сьогодні в області залишається не вирішеним питання зі створення хоспісу, особливій увазі вимагає поновлення рентгенологічної та іншої апаратури.

Таблиця 4

**Обласна програма боротьби з онкологічними захворюваннями у Хмельницькій області
на період до 2016 року**

Рік Стаття витрат	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всього за період 2010-2015 рр.
Забезпечення медикаментами, тис. грн.	2625,7 в т.ч.:	3466,7 в т.ч.:	6217,4 в т.ч.:	7165,5 в т.ч.:	1584,6 в т.ч.:	7513,5 в т.ч.:	28573,40
	Централізовані поставки за рахунок державного бюджету						
	2625,7	3466,7	6217,4	7165,5	1584,6	3766,6	24826,50
	За рахунок обласного бюджету						
	-	-	-	-	-	3746,9	3746,9
Придбання медичного обладнання, тис. грн.	854,1 в т.ч.:	892,06 в т.ч.:	5670,8 в т.ч.:	339,515 в т.ч.:	642,230 в т.ч.:	54,7 в т.ч.:	8 453,405
	За кошти державного бюджету						
	492,688	-	-	-	-	-	492,688
	За кошти обласного бюджету						
	91,3	885	85,95	375,052	602,63	54,7	2094,632
	Позабюджетні надходження, спонсорські кошти, благодійна допомога						
	19,1	7,055	5 600	38,463	39,6	-	5 704,218

▪ Обласна програма розвитку та підтримки комунальних закладів охорони здоров'я Хмельницької обласної ради на 2020 рік включала розділ «Боротьба з онкологічними захворюваннями», в якому були передбачено кошти з обласного бюджету на капітальний ремонт будівлі КНП «Хмельницький обласний протипухлинний центр» та придбання медичного, хірургічного, лабораторного обладнання (устаткування), медикаментів для КНП «Хмельницький обласний протипухлинний центр» у сумі 14 800,0 тис. грн. Виділено на ці потреби 6 518,6 тис. грн, що становить 44,0 % від заявлених.

▪ Обласна програма розвитку та підтримки комунальних закладів охорони здоров'я Хмельницької обласної ради на 2021 рік у розділі «Боротьба з онкологічними захворюваннями» була спрямована на технічне переоснащення лікувальної кімнати для дистанційної променевої терапії радіологічного відділення та капітальний ремонт системи гарячого водопостачання Хмельницького обласного онкодиспансеру, а також фінансування центральної цитологічної лабораторії.

Динаміка показників стану онкологічної допомоги у Хмельницькій області в 2018-2020 рр. була наступною: показник однорічної летальності знизився на 8,3 % (з 27,7 % до 25,4 %); поширеність захворювань зросла на 9,1 % (у 2018 р. – 2522,4, у 2020 р. – 2752,5 на 100 тис. нас.); кількість хворих, виявлених у III-IV стадії зросла на 9,7 % (з 33,0 % у 2018 році до 36,2 % у 2020 році); кількість первинних онкохворих, охоплених спеціальним лікуванням, знизилась на 1,0 % (з 69,1 % до 68,4 %).

У *Закарпатській області* була впроваджена обласна цільова Програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2021 року. Програма включала такі основні заходи:

- застосування скринінгових програм в роботі лікувально-профілактичних закладів з метою раннього виявлення передпухлинних захворювань і злоякісних новоутворень, зокрема раку шийки матки, молочної залози, інших локалізацій; використання електронних систем контролю цитологічного та мамологічного скринінгу та забезпечення кабінетів патології шийки матки, мамологічних кабінетів розхідними матеріалами, діагностичними тест системами, апаратурою, що сприяло зростанню питомої ваги злоякісних новоутворень, виявлених в 1-2 стадії;

- забезпечення обласного онкологічного клінічного диспансеру та відділень засобами медичного призначення, хіміотерапевтичними та спеціальними препаратами, радіофармпрепаратами,

препаратами супроводу для діагностики та лікування онкологічних хворих. Як результат, збільшилась питома вага хворих, які отримали спеціалізоване лікування;

- забезпечення медичної, соціальної, психологічної та санаторно-курортної реабілітації онкологічних хворих. Забезпечення онкологічних хворих виробами медичного призначення для реабілітації, а саме калоприймачами, сечоприймачами та засобами догляду;

- розроблення та видання пам'ятки для онкологічних хворих, плакатів, бюлетенів для інформування з питань профілактики, ранньої діагностики злоякісних новоутворень, методів лікування.

Таким чином, ця Програма в більшості випадків дала в практично повному обсязі очікувані результати. І в цілому, якщо проаналізувати динаміку ключових показників роботи онкослужби в Закарпатській області за 2018-2020 роки, то все ж більшість змін є позитивними: показник однорічної летальності не зростав - на однаковому рівні в 2018 та 2020 роках (28,9 %); кількість первинних онкохворих, охоплених спеціальним лікуванням, зросла на 1,2 % (з 67,4 % до 68,2 %). Негативні зміни мають два показники, і їх динаміка є меншою, ніж в цілому по Україні: поширеність захворювань зросла на 5,7 % (у 2018 р. – 1781,9, у 2020 р. – 1883,4 на 100 тис. нас.); кількість хворих, виявлених у III-IV стадії зросла на 6,9 % (з 43,4 % у 2018 році до 46,4 % у 2020 році).

На момент дослідження в області діяла обласна Програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2026 року з реалізацією наступних заходів:

- впровадження сучасних методів діагностики злоякісних новоутворень на всіх рівнях;

- забезпечення медичними засобами для реабілітації онкологічних хворих;

- інформування населення з питань профілактики, раннього виявлення, ефективного лікування онкологічних захворювань;

- удосконалення системи психологічної підтримки онкологічних хворих та членів їх сімей, зокрема шляхом залучення волонтерів громадських організацій;

- поліпшення підготовки медичних працівників з онкологічних спеціальностей, а також медичних працівників, які надають первинну лікувально-профілактичну допомогу в закладах охорони здоров'я;

- розвиток міжнародного співробітництва з питань протиракової боротьби.

У Тернопільській області була задіяна Обласна програма боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року, яка сприяла підвищенню ефективності заходів з профілактики, своєчасного виявлення та лікування онкологічних захворювань, зниженню смертності, зменшенню кількості первинних виходів на інвалідність внаслідок захворювання на рак, створенню умов для продовження та поліпшення якості життя онкологічних хворих.

Динаміка показників роботи онкослужби у Тернопільській області за 2018-2020 роки була наступною: показник однорічної летальності знизився на 8,3 % (з 30,1 % до 27,6 %); поширеність захворювань зросла на 4,6 % (у 2018 р. – 2467,3, у 2020 р. – 2581,1 на 100 тис. нас.); кількість хворих, виявлених у III-IV стадії, зросла на 16,4 % (з 40,3 % у 2018 році до 46,9 % у 2020 році); кількість первинних онкохворих, охоплених спеціальним лікуванням, знизилась на 3,8 % (з 75,7 % до 72,8 %).

На час дослідження в області працювала Обласна комплексна програма «Здоров'я населення Тернопілля на 2022-2026 роки», в якій передбачено розділ «Забезпечення надання медичної допомоги онкологічним хворим», а саме: проведення модернізації матеріально-технічної бази радіологічного відділення з обов'язковою перезарядкою та технічним обслуговування апаратів променевої терапії; забезпечення комунального некомерційного підприємства «Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер» Тернопільської обласної ради сучасним технічним обладнанням для здійснення інвазивного лікування злоякісних новоутворень і забезпечення його технічним супроводом; матеріально-технічне забезпечення комунального некомерційного підприємства „Тернопільський обласний клінічний онкологічний диспансер” хіміотерапевтичними препаратами, радіо-фармацевтичними препаратами та препаратами супроводу з метою додержання стандартів лікування онкологічних хворих.

ВИСНОВКИ

Таким чином, в областях західного регіону України реалізуються цільові програми щодо профілактики онкологічних захворювань, окрім того працюють програми розвитку охорони здоров'я, в яких є розділи, присвячені цій проблематиці. В більшості випадків фінансування відбувається за рахунок обласного бюджету. Загалом, можемо констатувати, що реалізація регіональних програм з онкопревенції привела до позитивних змін ключових

показників онкологічної служби, що доводить важливість їх реалізації.

Конфлікт інтересів. Автор рукопису стверджує, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
View at:
Publisher Site: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
2. [Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Every year, the number of people who return to normal life after cancer treatment increases]. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://www.phc.org.ua/news/schoroku-zbilshuetsya-kilkist-lyudey-yaki-povertayutsya-do-normalnogo-zhittya-pislya>
3. Yu XQ, Baade P. Cancer prevention: When knowledge of cancer prevention is not enough. *Cancer.* 2020;126(20):4451-4454. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.33090>
View at:
Publisher Site: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33090>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32780420/>
4. Smith RA, Oeffinger KC. The Importance of Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2020;104(6):919-938. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.08.008>
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712520300869?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33099452/>
5. Shchyrina KV, Tolstanov OK. [Main theoretical and methodological approaches to the management of a medical institution in a crisis]. *Scientific perspectives = Naukovi perspektyvy.* 2020;1(1): 119-134. [in Ukrainian]. DOI: <http://perspectives.pp.ua/index.php/np/article/view/10>
View at:

Publisher Site: <http://perspectives.pp.ua/index.php/np/article/view/10>

URL: [https://doi.org/10.32689/2708-7530-2020-1\(1\)-119-134](https://doi.org/10.32689/2708-7530-2020-1(1)-119-134)

6. Zimenkovsky AB, Gutor TG, Lesniak OM. [Quality assessment of medical care according to data of annual reports (as exemplified by Urology Department of Municipal Non-profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Hospital")]. *Acta Medica Leopoliensia*. 2021;27(1-2):83-100. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2021.01-02.083>

View at:

Publisher Site: <https://amljournal.com/index.php/journal/article/view/193>

7. Semeniv IP, Kotuza AS, Strokan AM, Krut AG, Moskalenko TYa. [Organization and conduct of an internal audit of the quality management system in a health care facility (according to the requirements of the international standard ISO 9001:2015): method. instructions; Feofania clinical hospital; State management of affairs; Ukrainian Association for the Quality of Medical Care]. Kyiv: Lesya, 2015. 206 p. [in Ukrainian]

Article history:

Received: 19.10.2022

Revision requested: 29.10.2022

Revision received: 20.11.2022

Accepted: 27.12.2022

Published: 30.12.2022

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF CANCER PREVENTION AND CONTROL PROGRAMS IN WESTERN REGIONS OF UKRAINE

Zub V.O.

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

zub.valeriyoleksiyovych@gmail.com

Relevance. Cancer remains the biggest medical and socio-economic problem of humanity. International efforts to overcome this global burden of humanity are aimed at the implementation of programs for the prevention and early detection of tumors.

Objective: investigation of the effectiveness and level of funding of targeted regional programs to fight cancer, which were implemented in the western regions of Ukraine in the period before the Russian invasion in 2022.

Materials and methods. A single point descriptive research was performed on the basis of information provided in 2021 by the Health Departments of the regional state administrations of the western regions of Ukraine, as well as data obtained from the websites of these Health Departments. Statistical methods, structural-logical analysis and a systematic approach were used.

Results. The research established the achievement of positive changes in the main indicators of the work of the oncology service regarding the timely diagnosis of oncological pathologies, a reduction in the mortality rates up to a year, as well as the improvement of screening programs for the detection of precancerous conditions. Since most of the final results correspond to the set tasks of the programs, this proves the importance of implementing such programs at the regional level, and, in turn, their proper funding is a catalyst for improving the oncological epidemiological situation and the process of organizing oncological care.

Conclusions. Regional target programs should remain a strategic direction of policy implementation in the field of cancer prevention and control.

Keywords: oncology, cancer control programs, effectiveness, funding.

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТТРАВМАТИЧНИМ СТРЕСОВИМ РОЗЛАДОМ ТА РОЗЛАДАМИ АДАПТАЦІЇ

¹Ульяницька Н.Я. <https://orcid.org/0000-0002-7369-8935>

¹Ребрик Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-6190-4949>

¹Якобсон О.О. <https://orcid.org/0000-0002-7340-2014>

²Ушко Я.А. <https://orcid.org/0000-0003-3017-7766>

¹Сітовський А.М. <https://orcid.org/0000-0002-7434-7475>

¹Усова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6227-0597>

¹Волинський Національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

ulianutskaya.natalia@eenu.edu.ua

Актуальність. Фізичний та психічний показники здоров'я відіграють основну роль при оцінці якості життя пацієнтів. При розвитку посттравматичних стресових розладів (ПТСР) якість життя погіршується, що напряму впливає на здоров'я пацієнтів.

Ціль: дослідити зміни показників якості життя у пацієнтів з ПТСР.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 22 пацієнтки молодого віку. Були використані Міжнародний опитувальник якості життя MOS SF-36 та Місісіпська шкала оцінки посттравматичних реакцій (громадянський варіант).

Результати. За результатами Місісіпської шкали, пацієнтки були поділені на три групи: 1 (n=4) – без проявів ПТСР, 2 (n=13) – з розладами психіки та 3 (n=5) – з проявами ПТСР. У кожній з цих груп проводився тест для оцінки якості життя MOS SF-36. За його результатами визначено, що група 2 мала нижчі показники якості життя (фізичний та психічний компонент здоров'я), порівняно з першою групою, але вищі в порівнянні з третьою групою.

Висновок. Прояви ПТСР напряму впливають на якість життя пацієнток. Пацієнтки з проявами ПТСР та з розладами психіки відмічали нижчі показники фізичного та психічного компонентів здоров'я.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, реабілітація, фізичний показник якості життя, психічний показник якості життя.

Актуальність. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – це розлад, що розвивається у деяких людей, які пережили шоковую, лякаючу або небезпечну подію в житті. Згідно МКХ-10 (ВОЗ 19920), ПТСР (F43.1) визначається як відстрочена або затяжна реакція на стресогенну подію чи ситуацію винятково загрозливого або катастрофічного характеру, які можуть зумовити дистрес майже у будь-кого [8]. Сьогодні, у зв'язку з війною, значна кількість населення України відчуває на собі симптоми ПТСР та розладів адаптації, але вони не звертаються до медичних установ і відповідно не отримують необхідної кваліфікованої медичної допомоги.

Психологічна реабілітація є основною та обов'язковою складовою реабілітації пацієнтів з ПТСР. Основними та найефективнішими методами психотерапії на сьогоднішній день є: когнітивно-поведінкова терапія, техніки експозиції, десенсибілізації та занурення. Основним психотерапевтичним прийомом є пряма та непряма раціональна психотерапія, групова психотерапія в різних її варіаціях [2].

Окрім психотерапії, використовують різні додаткові методи терапії, але не було визначено

достатніх доказів щодо використання додаткових методів в якості самостійних методів лікування пацієнтів з ПТСР для затверджених протоколів ведення пацієнтів [6, 7]. Тому є актуальним проведення дослідження з пошуку ефективних додаткових методів терапії пацієнтів з ПТСР, які включатимуть безпосередньо фізичні методи реабілітації [5].

Для того, аби підібрати необхідні фізичні методи реабілітації для таких пацієнтів, спочатку необхідно визначити рівень якості життя та показники фізичного та психічного здоров'я [1]. Це дасть змогу більш детально та систематизовано розробити варіанти додаткових методів реабілітації пацієнтів з ПТСР.

Ціль: дослідити зміни показників якості життя у пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 22 пацієнтки молодого віку (25-44 роки відповідно міжнародної класифікації вікових періодів). Усі ці пацієнтки звернулися за консультацією до лікаря

превентивної медицини на платформі Gama Consulting зі скаргами на погіршення самопочуття, зниження якості життя та іншими скаргами різного характеру, які з'явилися у них з моменту повномасштабного вторгнення на територію України. Для дослідження нами були використані Місісіпська шкала оцінки посттравматичних реакцій (громадянський варіант) та Міжнародний опитувальник якості життя MOS SF-36.

Спочатку пацієнток тестували за Місісіпською шкалою (МШ) посттравматичних реакцій. МШ була розроблена для оцінки ступеня вираженості посттравматичних стресових реакцій у ветеранів бойових дій. На сьогодні вона є одним із широко використовуваних інструментів для вимірювання ознак ПТСР. Шкала містить 35 тверджень, кожне з яких оцінюється за п'ятибальною шкалою Ліккерта. Оцінка результатів здійснюється сумуванням балів, підсумковий показник дозволяє виявити ступінь впливу перенесеного індивідом травматичного досвіду. Пункти опитувальника входять у 4 категорії, три з яких співвідносяться з критеріями DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders): 11 пунктів направлені на визначення симптомів вторгнення, 11 – уникання, та 8 запитань відносяться до критерію фізіологічної збудливості. П'ять інших запитань направлені на виявлення почуття провини та суїцидальності.

Надалі пацієнтки пройшли тестування за MOS SF-36. SF-36 складається з 36 питань, об'єднаних у загальні шкали: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан та психічне здоров'я. Показники кожної шкали складені таким чином, що чим вище значення показника (від 0 до 100), тим краще оцінка за обраною шкалою. З них формують два параметри: «Фізичний компонент здоров'я» та «Психічний компонент здоров'я» [3, 8]. Оцінювали за допомогою методів математичної статистики з використанням програми MedStat [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

По закінченню опитування та опрацювання матеріалів, ми отримали наступні результати.

За Місісіпською шкалою оцінки посттравматичних реакцій, усіх пацієнток було поділено на 3 групи (рис. 1.): пацієнтки без проявів ПТСР, добре адаптовані – 4 особи, пацієнти з психічними розладами – 13 осіб, пацієнтки з проявами ПТСР – 5 осіб.

Чотири пацієнтки з першої групи не відмічали особливих скарг напередодні опитування та не перебували під впливом стресового чинника. При опитуванні цих пацієнток вони відмічали лише скарги на важкість засинання та неміцний сон. Місісіпська шкала не виявила у них проявів ПТСР. Таким чином, цю групу доцільно назвати групою порівняння.

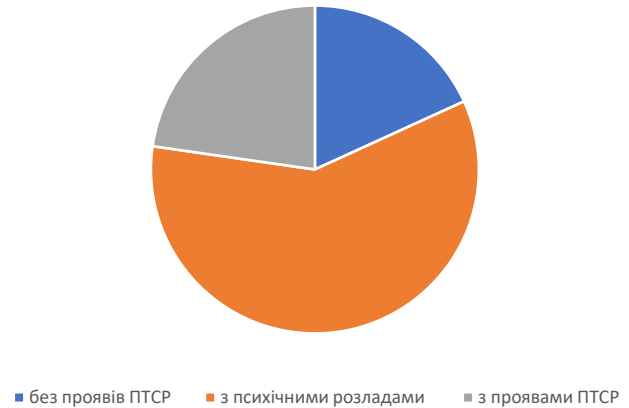


Рис.1. Розподіл пацієнток відповідно до Місісіпської шкали оцінки ПТСР (%)

13 пацієнток з другої групи відзначали, що за останні шість місяців (з моменту повномасштабного вторгнення на територію України у 2022 році) відчують на собі вплив хронічного стресу та помітили депресивні симптоми: проблеми із засинанням та пробудженням вночі, не вистачає сил протягом дня, відчувають роздратованість та тривожність. Стресовим чинником відзначають для себе початок ведення військової агресії на території України (з 24 лютого 2022 року).

П'ять осіб з третьої групи мали ознаки ПТСР, і до проведення дослідження троє з них відвідували психіатра, і ним було встановлено діагноз «посттравматичний стресовий розлад». За міжнародною класифікацією хвороб (МКХ-10), цей діагноз кодується як F43.1. Пацієнти з цієї групи стресовим чинником назвали початок військової агресії на території України (з 24 лютого 2022 року) і за шість місяців відмічали лише погіршення самопочуття, хоча раніше не мали психічних розладів та не зверталися до психіатра. Троє з пацієнток перебували на тимчасово окупованих територіях 2 місяці, дослідження проводилося через 4 місяці після того, як вони переїхали на безпечну територію. Для даної групи характерні симптоми як і для другої групи, але з'явилися й інші тяжкі симптоми депресивних станів, а саме: постійна тривожність та апатія, нав'язливі думки

про смерть, розлади сну, панічні атаки різного ступеню.

Далі були опрацьовані результати опитувальників MOS SF-36. Оцінювали показники фізичного та психічного компоненту здоров'я у кожній з вище зазначених груп.

У пацієнтів з першої групи (без проявів ПТСР) за шкалою «Фізичний компонент здоров'я» був визначений підвищений (2 особи) та високий (2 особи) показник якості життя, за шкалою «Психічний компонент здоров'я» був визначений підвищений показник якості життя у всіх 4 осіб (рис. 2).

У пацієнтів другої групи (пацієнти з психічними проявами, відповідно Місісіпської шкали

оцінки посттравматичних реакцій) за шкалою «Фізичний компонент здоров'я» показник якості життя був визначений як занижений – у 4 осіб, як середній – у 7 осіб, як підвищений – у 2 осіб; за шкалою «Психічний компонент здоров'я» показник якості життя був визначений як занижений – у 5 осіб та середній показник якості життя – у 8 осіб (рис. 3).

У пацієнтів третьої групи (з проявами ПТСР, відповідно Місісіпської шкали оцінки посттравматичних реакцій) за шкалою «Фізичний компонент здоров'я» показник якості життя визначений як середній – у 4 осіб, та як занижений – у 1 особи, за шкалою «Психічний компонент здоров'я» був визначений як низький – у 1 особи, як занижений – у 3 осіб та як середній – у 1 особи (рис. 4).

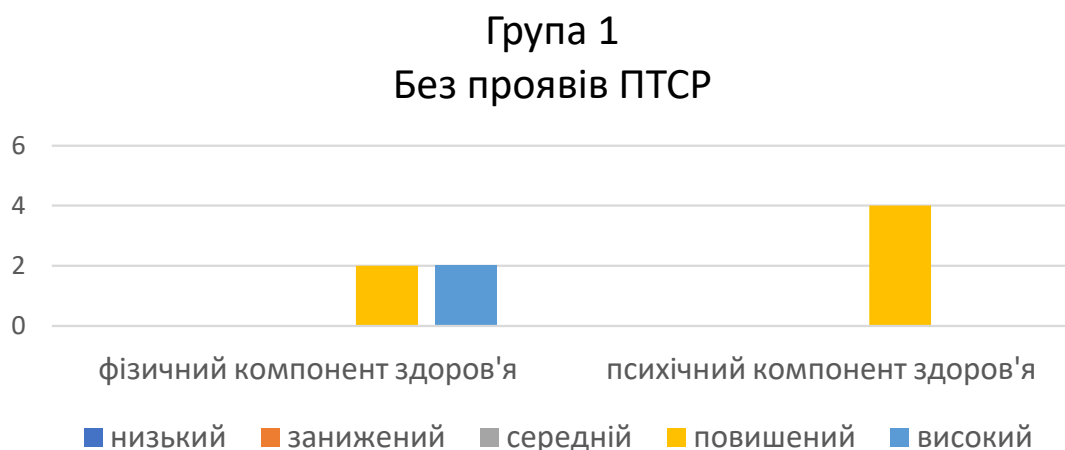


Рис. 2. Якість життя пацієнтів без проявів ПТСР

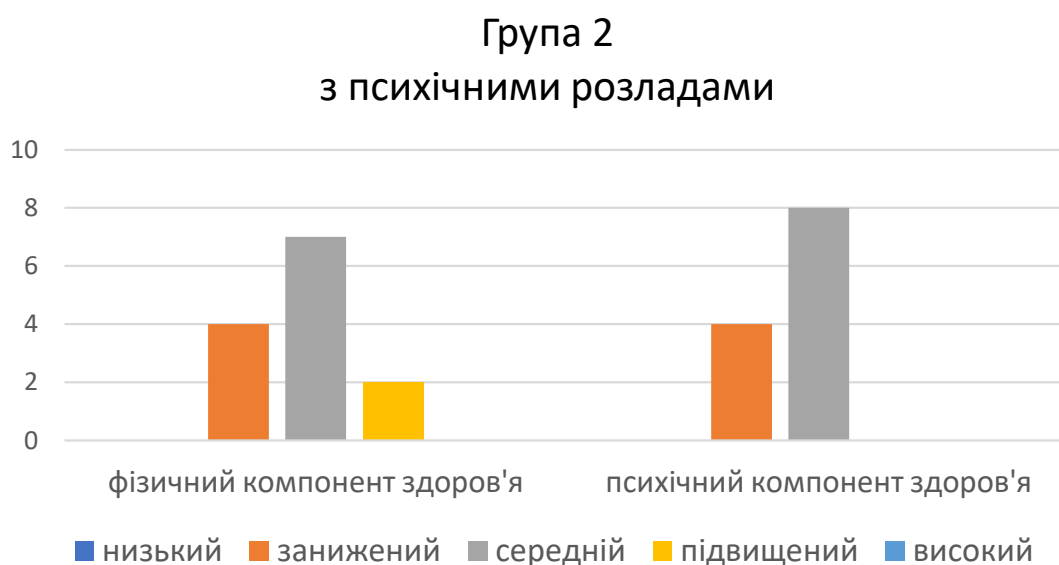


Рис. 3. Якість життя пацієнтів з психічними розладами

Група 3 з проявами ПТСР

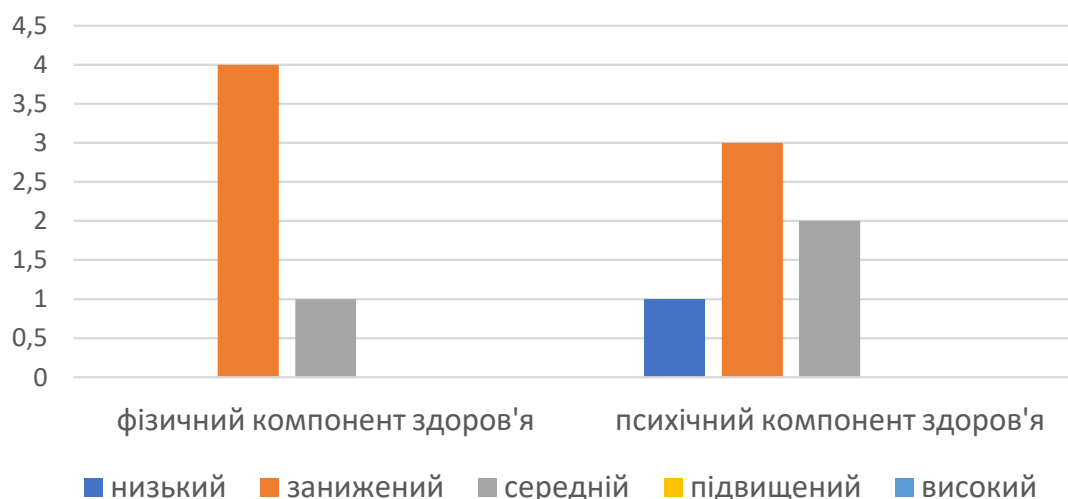


Рис. 4. Якість життя пацієнтів з проявами ПТСР

Отже, ПТСР на пряму має вплив на показники якості життя пацієнтів. Чим яскравіші прояви ПТСР, тим нижчі показники якості життя.

ВИСНОВКИ

Прояви ПТСР на пряму впливають на якість життя пацієнток. Пацієнтки з проявами ПТСР та з розладами психіки відмічали нижчі показники фізичного та психічного компонентів здоров'я.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

- Danielsson L, Noras AM, Waern M, Carlsson J. Exercise in the treatment of major depression: a systematic review grading the quality of evidence]. *Physiother Theory Pract.* 2013; 29(8):573-585. DOI: 10.3109/09593985.2013.774452.
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09593985.2013.774452?journalCode=iptp20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23521569>
- Duman RS. Neurobiology of stress, depression, and rapid acting antidepressants: remodeling synaptic connections. *Depression and Anxiety.* 2014; 31(4): 291-296. DOI: 10.1002/da.22227.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/da.22227>
- López-Torres Hidalgo J, DEP-EXERCISE Group. Effectiveness of physical exercise in the treatment of depression in older adults as an alternative to antidepressant drugs in primary care. *BMC Psychiatry.* 2019; 19(1):21. DOI: 10.1186/s12888-018-1982-6.
View at:
Publisher Site: <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-018-1982-6>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642326/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6332682/>
- Lyah Yu.E, Guryanov VG, Homenko VN, Panchenko OA. [Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy with the statistical package MedStat]. Donetsk: Papakitsa E.K., 2006. 214 p. [in Russian].
- Mihajlov BV. [Mental and behavioral disorders of extreme psychological origin]. *Mental health = Psihichne zdorov'ya.* 2015; 2(47):9-18.
View at:
Publisher Site: <https://mentalhealth.org.ua/ua/news/stor%D1%96nka-m%D1%96zhdiscipl%D1%96narnogo-naukovo-praktichnogo-zhurnalu-%C2%ABpsix%D1%96chne-zdorovya%C2%BB.html>

6. Musij OS, I. Pinchuk Ya, Haustova OO. [Innovative approaches to the organization of medical and psychological care for post-traumatic stress disorder. Guidelines]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, 2014. 32 p.
View at:
Publisher Site: <https://kurort.gov.ua/en/books/metodychni-rekomendaciyi-2013-2014/innovacijni-pidhody-do-organizaciyi-medyko-psyhologichnoyi-dopomogy-pislyatravmatychnogo-stresovogo-rozladu>
7. [On the approval and implementation of medical and technological documents on the standardization of medical care for post-traumatic stress disorder]. Order of the Ministry of Health of Ukraine. No. 121, dated 23.02. 2016. [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ25625>
8. Voloshin PV, Maruta NO, Shestopalova LF, Linsky IV, Pidkorytov V S, Lipatov II, Buchok YS, Zavorotny VI. [Diagnosis, therapy and prevention of medicopsychological consequences of combat actions in modern conditions]. Harkiv, 2014. 79 p. [in Ukrainian]
View at:
URL: <https://inpn.org.ua/uploads/files/231120181009%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC.pdf>
- URL: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2016_121_PTSR/2016_121_YKPM_D_PTSR.pdf?fbclid=IwAR067yDcA17RTxg67qO3m5jk6gnQmaS5HAe49cy0WzBggEciVhmd_hTg7k

Article history:
Received: 15.12.2022
Revision requested: 19.12.2022
Revision received: 25.12.2022
Accepted: 27.12.2022
Published: 30.12.2022

QUALITY ASSESSMENT OF PATIENTS' LIFE WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER
AND ADJUSTMENT DISORDERS

¹Ulianytska N.Y., ¹Rebryk Y.Y., ¹Yakobson O.O., ²Ushko Ia.A., ¹Sitovskyi A.M., ¹Usova O.V.

¹Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ulianutskay.natalia@eenu.edu.ua

Relevance. Physical and mental health indicators play a major role in assessing patients' quality of life. The quality of life deteriorates with the development of post-traumatic stress disorders (PTSD), and it directly affects patients' health.

Objective: to investigate changes in indicators of quality of life among patients with PTSD.

Materials and methods. 22 young patients participated in the study. The MOS SF-36 International Quality of Life Questionnaire and the Mississippi Posttraumatic Stress Disorder Rating Scale (civilian version) have been used.

Results. According to the results of the Mississippi Scale, the patients were divided into three groups: 1 (n=4) – without PTSD symptoms, 2 (n=13) – with mental disorders, and 3 (n=5) – with PTSD symptoms. In each of the above mentioned groups, the MOS SF-36 quality of life test has been conducted. According to its results, it was determined that group 2 had lower quality of life indicators (physical and mental health components) compared to the first group, but higher compared to the third group.

Conclusion. Manifestations of PTSD directly affect the quality of life of patients. Patients with PTSD and mental disorders reported lower indicators of physical and mental components of health.

Key words: post-traumatic stress disorder, rehabilitation, physical indicator of quality of life, mental indicator of quality of life.

НАПРЯМКИ ВДОСКОНАЛЕННЯ ОСТЕОПЛАСТИЧНИХ МАТЕРІАЛІВ ДЛЯ СТОМАТОЛОГІЇ. Огляд

Цуперяк С.С. <https://orcid.org/0000-0002-6897-5037>

Мочалов Ю.О. <https://orcid.org/0000-0002-5654-1725>

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua

Актуальність. Остеопластичні матеріали широко застосовуються в охороні здоров'я і в стоматології зокрема. Застосування методик остеопластики в ротовій порожнині має підвищений ризик контамінації операційного поля умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою. Ряд удосконалень таких матеріалів мають потенціал до застосування при лікуванні стоматологічних захворювань.

Ціль: проаналізувати сучасні публікації, присвячені вдосконаленню остеопластичних матеріалів, які застосовуються в охороні здоров'я та можуть застосовуватися в стоматології.

Методи. Проведено аналіз даних, отриманих в ході виконання інформаційного пошуку в он-лайн базах даних «PubMed», «SciELO», «Medcare» та «Наука України: доступ до знань» за ключовими словами «остеопластика», «кістковозамінні матеріали», «кісткові дефекти».

Результати. Незважаючи на переважання в клінічній практиці випадків використання остеопластичних матеріалів тваринного походження, перспективним виглядає розвиток та вдосконалення штучних матеріалів. Такими напрямками може бути вдосконалення композитних матеріалів на основі гідрофільних гелів, які здатні резорбуватися в людському організмі. Модифікація керамічних матеріалів та біологічного скла, підвищення їх остеокондуктивних властивостей. Включення до складу остеопластичних матеріалів антибіотиків та антисептиків. Включення до складу матеріалів натуральних та рекомбінантних біологічних факторів росту. Перетворення остеопластичного матеріалу на систему контрольованої тривалої емісії антибіотиків, антисептиків та біологічних факторів росту.

Висновки. Сучасні остеопластичні матеріали, які застосовуються в стоматології, переважно є високотехнологічними медичними виробами, які продовжують вдосконалюватися. Створення штучних та композитних матеріалів із додатковими антисептичними, антибактеріальними, остеоіндуктивними та біологічними властивостями відкриває шлях до вдосконалення методик стоматологічного лікування та остеопластики для потреб стоматології.

Ключові слова: стоматологія, кістковозамінні матеріали, остеопластика, вдосконалення.

Актуальність. В сучасних умовах щорічно в різноманітних закладах охорони здоров'я виконують понад 2 млн втручань, які передбачають застосування різноманітних остеопластичних матеріалів (ОМ). Основними напрямками використання зазначених матеріалів в практичній охороні здоров'я виступають травматологія, ортопедія, онкологія та стоматологія. В останньому випадку такі методики лікування проводяться амбулаторно. Обмеження застосування таких матеріалів пов'язують найчастіше із їх високою собівартістю, низькою доступністю та іншими технічними проблемами. Хірургічні процедури, пов'язані з імплантацією ОМ в кісткову тканину, мають високі ризики ускладнень – кровотечі, гнійне запалення, імунологічні реакції та інше. Тому важливою проблемою виробництва та вдосконалення таких матеріалів є збереження їх високої біологічної безпечності та біосумісності. На сьогодні пріоритетним напрямком визнано штучні резорбувальні ОМ із переважно остеокондуктив-

ним механізмом взаємодії з кістковою тканиною реципієнтної зони. Аутологічна кісткова тканина, яка при застосуванні показує найбільшу ефективність при остеопластичних втручаннях, є малодоступним варіантом в багатьох клінічних випадках. Продукти тваринного походження мають ризики міжвидової передачі інфекцій, можуть спричинити імунологічну відповідь, а також їх застосування може спричинити виникнення певних етичних проблем. Стосовно стоматології, то застосування методик остеопластики має підвищений ризик контамінації операційного поля умовно-патогенною та патогенною мікрофлорою з ротової рідини та внутрішньокісткових осередків хронічної одонтогенної інфекції. В сучасних умовах доступні методики діагностики та бактеріологічної ідентифікації дозволяють визначати лише частину представників орального мікробіому, тому повна картина етіології запальних захворювань залишається незавершеною, відповідно підходи до профілактики та лікування залишаються

переважно емпіричними. Тому наявна потреба вдосконалення кістковозамінних матеріалів для потреб стоматології [1, 2, 3, 4].

Ціль: проаналізувати сучасні публікації, присвячені вдосконаленню остеопластичних матеріалів, які застосовуються в охороні здоров'я та можуть застосовуватися в стоматології.

МЕТОДИ

Проведено аналіз даних отриманих в ході виконання інформаційного пошуку в онлайн базах даних «PubMed», «SciELO», «Medcape» та «Наука України: доступ до знань» за ключовими словами «остеопластика», «кістковозамінні матеріали», «кісткові дефекти».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проблема дефіциту кісткової тканини в стоматології

Атрофія та зменшення об'єму кісткової тканини альвеолярних відростків (частин) та тіла щелеп є поширеним в клінічній практиці явищем, яке на кінцевому етапі призводить до обмеження вибору конструкцій зубних протезів можливостей установки дентального імплантату. Розвитку зазначеного явища сприяє цілий ряд несприятливих факторів та умов, які доволі часто зустрічаються. Перш за все, варто враховувати тенденцію еволюції – зменшення кількості зубів у *Homo sapiens*, а також зменшення маси щелеп. Зміна характеру харчування – термічна обробка та гомогенізація продуктів харчування призвела до зменшення жувального навантаження на щелепи, що відобразилося на рості кісткової тканини та процесах її ремоделювання. Негативний вплив загальносоматичної патології – порушення обміну речовин, вплив екологічних факторів, системні захворювання, ендокринопатії та ін., – всі ці фактори негативно впливають на швидкість відновлення кісткової тканини. Прийом окремих лікарських препаратів також може негативно відобразитися на стані кісткової тканини, до таких належать цитостатики, окремі антибіотики, кортикостероїди, протизаплідні засоби та ін. І нарешті, не можна не враховувати негативний вплив хронічної одонтогенної інфекції щелеп, яка при тривалій персистенції може призвести до значних вторинних змін форми кісток та об'єму кісткової тканини. Також варто згадати феномен інтенсивної атрофії альвеолярного гребня після видалення зуба, який спостерігається протягом першого року після екстракції в тому випадку, коли відсутне

жувальне навантаження на ділянку альвеолярного гребня [5, 6, 7, 8]

Сучасні остеопластичні матеріали в клінічному застосуванні

Кісткові трансплантати та кістковозамінні матеріали застосовуються в медицині понад 100 років. Першою згадкою про застосування кісткових трансплантатів можна вважати повідомлення Meekeren про застосування кістки померлої собаки для відновлення дефекту кістки черепа у людини в 1668 р. Відповідно до рішення US Food and Drug Administration (США), кісткові трансплантати й замітники належать до медичних виробів класу II (вироби для заповнення кісткових порожнин та дефектів) і класу III (кістковозамінні матеріали, які містять лікарські речовини). Застосування вищевказаних матеріалів значно збільшилося протягом двох останніх декад, що пов'язують зі зростанням випадків дентальної імплантації та вдосконалення методик відновлення дефектів кісток мозкового та лицевого черепа. У зростанні потреби до застосування таких матеріалів «звинувачують» збільшення в системах охорони здоров'я різних країн числа випадків важкої травми, резекцій кісток, пародонтиту, краніопластики, остеомієліту, вроджених вад та злоякісних пухлин. Світова статистика повідомляє про приблизно 2,2 млн проведених процедур із застосування кістково-пластичних матеріалів щороку, і наявна тенденція до щорічного зростання кількості випадків застосування на 13,0%. Світові агентства станом на 2018 рік оцінили світовий обсяг ринку кістково-пластичних матеріалів у 493 млн доларів США, за прогнозами він досягне у 2025 році значення 931 млн доларів США із тенденцією до зростання 9,5% щороку [9, 10, 11].

«Ідеальний» остеопластичний матеріал – чи він існує?

Провідною функцією ОМ є створення механічної опори та стимуляція процесів остеоінтеграції, наслідком яких є повне заміщення кісткового дефекта або недостатчі. На сьогодні в переважній більшості наукових та фахових публікацій можна зустріти кілька основних категорій остеопластики – «остеоінтеграція», «остеоіндукція», «остеопромодія», «остеоіндукція» та «остеогенез». Ідеальний ОМ має володіти всіма переліченими властивостями. Додатково такий матеріал повинен мати розширені позитивні характеристики – як то біосумісність, розчинність (резорбованість), стерильність, структурна інтегрованість, адекватна пористість (для проростання судин), пластичність, зручність у використанні, низька

собівартість та відповідні механічні властивості. Переважна більшість ОМ є остеокондуктивними. Також всі матеріали, за винятком аутологічного походження, здатні спричиняти деякі реакції в ході взаємодії із реципієнтною зоною, що виокремлює цілий напрямок для досліджень та вдосконалення [12, 13, 14, 15].

Класифікація остеопластичних матеріалів та їх коротка характеристика

Сьогодні відомі цілий ряд принципів класифікації ОМ, первинними серед яких є походження тканини і вид матеріалу. Загалом для потреб стоматології такі матеріали розділяють на 5 класів:

- I. Матеріали природного походження:
 - 1) Аутогенні матеріали
 - 2) Аллогенні матеріали:
 - трупна кістка
 - кістка від живого донора
 - демінералізований кістковий матрикс
 - 3) Ксеногенні матеріали:
 - тваринна кістка (свині, велика рогата худоба, коні)
 - хітозан (деацетильований хітин)
 - протейни шовку
 - 4) Фітогенні матеріали:
 - матеріали на основі водоростей
 - кораловий апатит
 - II. Синтетичні (штучні) матеріали:
 - 1) Гідроксиапатит
 - 2) β -Трикальційфосфат (кераміка)
 - 3) Двофазна кальцій фосфатна кераміка
 - 4) Сульфат кальцію
 - 5) Полімери
 - 6) Біоактивне скло
 - 7) Кальцій-фосфатні цементи
 - 8) Метали
 - III. Композитні остеопластичні матеріали
 - IV. Остеопластичні матеріали із факторами росту

V. Кістковозамінні матеріали, «засіяні» живими остеогенними клітинами [15].

Якщо говорити про обсяги використання класів матеріалів у світі, то до 90,0% в клінічній практиці застосовують ОМ природного походження. Серед аутологічних матеріалів можна виділити кісткові блоки (кортикальна пластинка та спонгіоза) і гомогенізовану кісткову масу, яку зазвичай забирають із симфізу, гілки та зовнішньої косої лінії нижньої щелепи, гребня клубової кістки, великогомілкової кістки, проксимальної частини ліктьової кістки та дистальної частини променевої кістки. Алломатеріали включають в себе людську кісткову тканину, отриману від живого донора або

трупа. Наявні три форми такого матеріалу – консервовані, заморожені та заморожені з наступним висушуванням. Окремим різновидом таких матеріалів є демінералізована кістка, а також колагенові аллотрансплантати [16].

Група ксеноматеріалів охоплює переважно вироби тваринного походження (кісткова тканина корів, свиней та коней), які зазнають хімічної та фізичної обробки для дезактивації, деконтамінації та зниження імуногенних властивостей. Окремим і відносно новим напрямком є вироби із хітозану, який пропонують як в чистому вигляді, так і в композиції із неорганічною основою. Третім і найновішим напрямком серед ксеногенних матеріалів можна вважати вироби із фіброїну (компонент шовкової нитки, яку продукує *Bombyx mori*) [17, 18].

Група фітогенних матеріалів включає в себе такий новітній напрямок, як застосування колагенових матриць із компонентами рослинного матеріалу з остеоіндуктивними властивостями – кореневища *Drynaria fortunei* (гузуїбу), та кораловий кристалічний гідроксиапатит, який отримують шляхом нагрівання висушеного матеріалу тіла океанічних коралів в присутності амонію фосфату. Кораловий матеріал в експерименті та клініці поводить себе більш активним стимулятором ангіогенезу, ніж окремі матеріали тваринного походження. Ще одним напрямком в цій підгрупі кістковозамінних матеріалів є вироби на основі морських водоростей, з яких виготовляють губки та інші пористі матеріали з гідроксиапатитом, які показали хороші протизапальні, регенеративні та остеокондуктивні властивості, що відомо із 1988 р. [15, 19].

Група штучних (синтетичних, аллопластичних) ОМ охоплює широкий перелік субстанцій різного походження, основне призначення яких імітувати натуральну кісткову тканину, і переважно вони виконують лише остеоінтегративну та остеокондуктивну функції. Матеріали зазначеної групи включають в себе кальцій-фосфатну кераміку (гідроксиапатит кальцію, трикальцій-фосфат, їх біфазні композиції, біоскло, сульфат кальцію та кальцій-фосфатні цементи), метали (нікелід титану, сплави та часточки магнію та стронцію) та полімери (поліметилметакрилат, полігліколід і полілактид/полігліколід), в тому числі й композитні (на базі оксид-силіконового матриксу, збагаченого тромбоцитами фібринового згустка, біосумісних гідрогелів (желатин-метакрилол) та з покриттями полілактидом/полігліколідом) [15, 20].

ОМ з натуральними та рекомбінантними факторами росту включають в себе композиції, які готуються *ex tempore* з аутологічних тромбоцитарних концентратів (плазма, згустки – містять тромбоцитарні фактори росту), матеріали з інсуліноподібним фактором росту, морфогенетичним білком кістки (BMP, фракція 2 та 7). Кістковозамінні матеріали, заселені живими остеогенетичними клітинами – це новий напрямок, що розвивається для стоматології. Тривають доклінічні дослідження по створенню таких матеріалів з використанням стовбурових клітин пульпи зубів пацієнта, тканин пародонту та кістки, які отримують при видаленні зубів. На сьогодні це є експериментальним напрямком, який має високу собівартість та знаходиться під обмеженням окремих норм законодавства в багатьох країнах. До цієї групи матеріалів можна також віднести технології отримання немінералізованого кісткового матриксу, які в Україні вже впроваджуються в травматології та ортопедії, комбустіології [15, 21, 22].

Антибактеріальні засоби в кістковозамінних матеріалах

Враховуючи той факт, що переважна більшість ОМ лише імітує властивості натуральної кісткової тканини, такі вироби мають знижені або взагалі не мають захисних властивостей, тому вони можуть досить легко колонізуватися патогенною мікрофлорою, особливо при розташуванні операційної рани в ротовій порожнині. Більш того, в ряді випадків на таких матеріалах можуть формуватися біоплівки, які посилюють стійкість патогенних мікроорганізмів до впливу антисептиків та антибіотиків. Тому, в ряді досліджень наявні рекомендації щодо додавання до ОМ або їх сумішей антибактеріальних засобів. Особливо активно цей напрямок розроблявся в травматології та ортопедії для пацієнтів з остеомієлітом. Більш того, на думку ряду авторів, локальний вплив антибіотиків у таких пацієнтів проявляє кращий ефект, ніж системна антибактеріальна терапія, при якій складно підтримувати оптимальну терапевтичну дозу в зоні імплантованого остеопластичного матеріалу [23, 24, 25, 26].

Показано, що наявність неваскуляризованих просторів в зоні внесеного ОМ може сприяти колонізації таких зон патогенною мікрофлорою, що підвищує ризик розвитку локального остеомієліту. Експериментальні роботи показують, що при додаванні антибактеріальних засобів до ОМ, внаслідок відсутності адекватного кровообігу в зоні операції, резорбція активної речовини є мінімальною, тому навіть при збереженні локального

впливу в плазмі крові експериментальних тварин антибактеріальний засіб навіть не виділяється. В різний час для створення антибактеріальних властивостей таких матеріалів рекомендували до складу додавати гентаміцину сульфат та пальмітат, амікацин, нетилміцин, тобраміцин, ванкоміцин, рифаміцин SV, рифампіцин, рифапентин, цiproфлаксам, моксифлоксацин, гатіфлоксацин, левофлоксацин, доксициклін, тетрациклін, тайгециклін, кліндаміцин, іміпенем, лінезолід, фосфоміцин, флуклоксацилін, бензилпеніцилін, диклоксацилін, цефазолін, цефалотин, цефуросин, стрептоміцин, фузидинова кислота, тейкопланін, поліміксин, комбінації – цефтріаксон/сульбактам, ванкоміцин/амікацин, амфотерицин В/вориконазол, гатіфлоксацин/флюконазол ванкоміцин/піперацилін, лінезолід/даптоміцин/ ванкоміцин та ін. В таких випадках при нівелюванні загального системного впливу антибактеріальних засобів залишається ймовірність місцевого ефекту на регенерацію кісткової тканини, і в цьому напрямку вичерпної інформації про вплив антибактеріальних засобів є небагато [3, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

Остеопластичний матеріал як депо антибіотиків

Практика доповнення ОМ різного походження антибіотиками дозволила відкрити нові ефекти таких композицій – зокрема повільне й передбачуване виділення в тканини активної речовини, що дозволило перетворити окремі з таких матеріалів на депо антибіотиків та пристрої з контрольованим виділенням лікарської речовини. Більш того, різні способи внесення антибактеріальних засобів в матеріал здатні викликати різні впливи на регенерацію кісткової тканини. Показано, що інкорпорація рифаміцину на поверхню остеопластичного матеріалу може стимулювати ріст та заселення поверхні остеобластами. Тому на сьогодні визначилася тенденція до створення ОМ, які містять антибіотики або антисептики та здатні резорбуватися [27]. І в ході такої резорбції вони здатні виділяти в навколишнє середовище контрольовану дозу інкорпорованої речовини. Наводяться дані про застосування поліметилметакрилатного гелю, кальцій-фосфатної кераміки та натурального колагену із доданим антибіотиком [29]. Але просте внесення антибіотиків у структуру синтетичного ОМ призводить до швидкого виділення їх протягом перших двох діб з наступним різким зниженням, і це важко виробом з контрольованим тривалим виділенням активної речовини. Іншою проблемою може бути низький рівень емісії антибіотика із застиглого кісткового цементу, і що

обсяги виділення зростають лише при механічному пошкодженні такого цементу. Тому в ідеалі ОМ має виділяти передбачувані об'єми антибіотика протягом 8 тижнів, періоду найбільш активного відновлення кісткової тканини, і штучні полімерні вироби здатні вирішувати таке клінічне завдання. Наприклад, полімерний матеріал, що виділяє ванкоміцин протягом 42 днів. В такому напрямку вдосконалення було створено кісткові цементи на поліметилметакрилатній основі, які виділяють антибіотики, а також біоактивне скло, яке виступало депо ванкоміцину на 6-8 тижнів [33]. Окремим напрямком було визначено технологію імпрегнації антибіотиками аутологічних та ксенологічних кістковозамінних матеріалів – використовували ванкоміцин, гентаміцин, нетилміцин та ін. Антибіотик може наноситися на матеріали, просякати його, формувати хімічні зв'язки з матеріалом або накопичуватися в мікро- та нанопорах матеріалу. Інша технологія депонування та дозованого виділення антибіотиків в кістковій рані базується на застосуванні пористих силіконових матеріалів, які також містять нанопори та мікропори, де може накопичуватися активна речовина, також молекули антибіотика можуть осідати та накопичуватися на силанізованих поверхнях неорганічного компонента ОМ (зокрема такі вироби було розроблено для депонування гентаміцину сульфату) [34].

Достатньо простою системою тривалого виділення антибіотика для губчастої кістки була створена на основі бджолиного воску та гліцерину, куди додавали ванкоміцин. Імпрегнація замороженої кістки гентаміцином забезпечує виділення мінімально інгібуючих доз протягом 14 днів, а моксифлоксацином – протягом 42 діб. Незважаючи на те, що поліметилметакрилат в полімеризованому вигляді є нерозчинним в людському організмі матеріалом, він також може бути джерелом тривалого виділення антибіотиків та антисептиків. Новішими розробками є полігліколід-полілактидні матеріали з антибіотиками (гентаміцин, лінезолід), полігідроксил-алкени та варіанти включення в матеріали каніфолі. Тому на сьогодні всі ОМ розглядають як потенційне депо антибіотиків та антисептиків, що формує потребу і напрямок подальшого вдосконалення таких технологій. Наводяться приклади тринадцяти комерційних та зареєстрованих матеріалів, які містять антибіотики [29, 30, 32, 35, 36, 37, 38, 39].

Остеопластичні матеріали з антисептичними додатками

Поряд з ОМ, які здатні тривало виділяти антибактеріальні засоби, менш інтенсивно, але роз-

робляли й вироби із додаванням антисептичних сполук. Хоча такий напрямок обмежується потенційним токсичним і подразнювальним впливом переважного числа антисептиків при тривалому перебуванні їх в організмі людини. Більш того, окремі синтетичні ОМ від природи мають слабо виражені антисептичні властивості – окремі різновиди біоскла. Також було встановлено, що при деградації штучної кераміки (ГА чи ТКФ) в навколишнє середовище виділяється ортофосфорна кислота, яка здатна пригнічувати розмноження окремих патогенних мікроорганізмів та перешкоджати утворенню біоплівки. Також перспективним напрямком визнано технологію включення наночастинок срібла до складу ОМ. Також протимікробні властивості проявляє оксид магнію. А також іони цинку, магнію та міді. Такі іони ізолювано або їх комбінації можуть бути внесені до складу ОМ як добавки, а також вони можуть бути включені до хімічної структури кісткової кераміки. Подібні медичні вироби потребують подальшого вдосконалення, оскільки додавання антисептичних агентів можуть впливати на механічні властивості та процеси резорбції модифікованих матеріалів. Також клінічний ефект таких варіантів ОМ потребує ретельного спостереження, хоча напрямок сам по собі є перспективним з огляду на відсутність у нього потенційного впливу на формування антибактеріальної резистентності в навколишньому середовищі [1, 20, 40, 41, 42].

Включення остеотропних додатків до складу кістковозамінних матеріалів

Застосування факторів росту (як природних, так і рекомбінантних) разом з ОМ дозволяє при використанні отримати явище остеоіндукції, що разом з остеокондуктивними властивостями сприяє швидкій реконструкції в зоні кісткового дефекту після операції. До таких варіантів можна віднести застосування аутологічних згустків фібрину, збагаченого тромбоцитами та аналогічно – плазми (гелю з плазми) в комбінації з власною кісткою, ксеногенними та синтетичними матеріалами. Тромбоцитарні концентрати є особливими матеріалами, які містять цілий набір факторів росту, які містяться в гранулах тромбоцитів – тромбоцитарний фактор росту, ціла родина трансформувальних факторів росту- β , фактор росту ендотелію та інші цитокіни, які прямим та непрямим чином здатні впливати на процеси регенерації та ремоделювання кісткової тканини. Увесь спектр взаємодій тромбоцитарних концентратів із кістковою раною залишається нез'ясованим. Іншим

напрямок вдосконалення ОМ є створення їх композицій із рекомбінатним морфогенетичним білком кісток-2. На сьогодні він визнаний найбільш потужним цитокіном, який посилює ріст та формування кісткової тканини у людини. Технологія його застосування розвивається понад 15 років, і на зараз вже відомі варіанти його ізольованого застосування, разом з алломатеріалами та синтетичними керамічними ОМ. Проте залишається проблемою висока собівартість такого продукту, навіть незважаючи на розвиток його виробництва в Південно-Східній Азії. Також зазначений цитокін володіє високими алергенними властивостями, що обмежує його регулярне застосування. Але на сьогодні можна говорити про впровадження такої технології в практику, оскільки в багатьох країнах тривають клінічні дослідження таких новітніх ОМ. Такі модифікації вимагають перегляду технологій дезактивації та стерилізації остеопластичних матеріалів, оскільки включення органічного компонента та білків перетворює ОМ на високочутливий до коливання температур, опромінення та окремих хімічних агентів. Варто також зазначити факт антагонізму *BMP-2* та окремих антибактеріальних засобів, що також ускладнює технологію виготовлення та застосування ОМ із додатковими позитивними властивостями [13, 43, 44, 45].

Розвиток композитних і полімерних остеопластичних матеріалів

Подальший розвиток органічної хімії та біотехнологій дозволив підійти до завдання створення композитних та полімерних ОМ із різними додатками та модифікаціями, які дозволили якісно змінити властивості ОМ та характер взаємодії із кістковою тканиною, куди вони імплантуються. Так, першими композиційними кісткозамінними матеріалами зі штучною полімерною основою стали вироби з поліметилметакрилатом (що стає нерозчинним після тверднення). Така основа також присутня в складі кісткових цементів. Надалі були здійснені модифікації органічної основи в напрямку перетворення її на повільно розчинну та з покращеною біосумісністю. Такими стали композитні матеріали із гідрофільними гелями та модифікованим біосклом, модифікованим тваринним колагеном, поліетиленгліколь-метил-ефір-метакрилат, співполімери полігліколід-полі-L-лактид-полі-D-лактид, натуральна каніфоль, полігидроксилалканоати, гелі з гіалуроновою кислотою та хітозану, 2-диметиламінометилметакрилат в композиції з N,N-метиленбіс-акриламідом та ін. Створення таких композит-

них ОМ дозволило додавати в зазначені основи пористі форми штучної кераміки, антисептичні добавки та антибіотики, також на стадії розробки перебуває технологія включення в такі матеріали факторів росту. Майже всі перелічені органічні основи можуть виступати депо для різних речовин і легко перетворюються на системи тривалого й контрольованого виділення лікарських речовин. Властивості та вплив органічних основ на регенерацію кісткової тканини та епітелію проводжують досліджувати [20, 35, 46, 47, 48, 49].

ВИСНОВКИ

Отже, сучасні ОМ, які застосовуються в стоматології, переважно є високотехнологічними медичними виробами. Незважаючи на те, що в клінічній практиці переважно застосовуються ксеноматеріали, технологія штучних та комбінованих ОМ продовжує вдосконалюватися, що покращує результати їх застосування. Створення штучних та композитних матеріалів із додатковими антисептичними, антибактеріальними, остеоіндуктивними та біологічними властивостями відкриває шлях до вдосконалення методик стоматологічного лікування та остеопластики для потреб стоматології. Переважна більшість новітніх розробок ОМ створюються для потреб ортопедії й травматології, але за наявності успішного досвіду їх прямого застосування вони можуть бути успішно адаптовані до стоматологічної практики.

REFERENCES

1. Nisyrlos T, Karygianni L, Fretwurst T, Nelson K, Hellwig E, Schmelzeisen R, Al-Ahmad A. High Potential of Bacterial Adhesion on Block Bone Graft Materials. *Materials (Basel)*. 2020 May 1;13(9):2102. DOI: 10.3390/ma13092102.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1996-1944/13/9/2102>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32370084/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7254222/>
2. Kostenko Y, Mochalov I, Kaminsky R, Nakashidze G, Bun Y, Goncharuk-Khomyn M. [Application of synthetic osteoplastic material EASYGRAFT® in maxilla subantral augmentation (sinus-lift)]. *Georgian Med News*. 2018;(285):32-36. [In Russian]. PMID: 30702066.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702066/>

3. Emanuel N, Machtei EE, Reichart M, Shapira L. D-PLEX500: a local biodegradable prolonged release doxycycline-formulated bone graft for the treatment for peri-implantitis. A randomized controlled clinical study. *Quintessence Int.* 2020;51(7):546-53. DOI: 10.3290/j.qi.a44629.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32500862/>
4. Khouly I, Braun RS, Silvestre T, Musa W, Miron RJ, Demyati A. Efficacy of antibiotic prophylaxis in intraoral bone grafting procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2020;49(2):250-63. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.07.003.
View at:
Publisher Site: [https://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(19\)31231-7/fulltext](https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(19)31231-7/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31371155/>
5. Kostenko Y, Mochalov Y. [Experimental study of synthetic osteoplastic material easygraft® (Sunstar GUIDOR®) hardening due to different methods of its preparation]. *Suchasna stomatologiya*. 2018;3(92):41-6. [In Russian] DOI: 10.33295/1992-576X-2018-3-47-53
View at:
Publisher Site: <https://www.dentalexpert.com.ua/index.php/stomatology/article/view/89>
URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/20215>
6. Ra G, Wo Q. Bone regeneration in dentistry: an overview. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(1 Suppl. 1):37-46.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33463141/>
7. Carvalho PHA, Trento GS, Moura LB, Cunha G, Gabrielli MAC, Pereira-Filho VA. Horizontal ridge augmentation using xenogenous bone graft-systematic review. *Oral Maxillofac Surg.* 2019 Sep;23(3):271-279. DOI: 10.1007/s10006-019-00777-y.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10006-019-00777-y>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089897/>
8. Ribeiro J, Pereira RDS, Marin C, Granato R, Fernandes BDR, Mulinari-Santos G, Mendes BC, Hochuli E. Technical Strategy of Bone Graft Augmentation in the Anterior Maxilla. *J Craniofac Surg.* 2019 Sep;30(6):1873-4. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005494.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/Abstract/2019/09000/Technical_Strategy_of_Bone_Graft_Augmentation_in.65.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756876/>
9. Sanan A, Haines SJ. Repairing holes in the head: a history of cranioplasty. *Neurosurgery.* 1997 Mar;40(3):588-603. DOI: 10.1097/00006123-199703000-00033.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/neurosurgery/Abstract/1997/03000/Repairing_Holes_in_the_Head_A_History_of.33.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9055300/>
10. Ratnayake JTB, Mucalo M, Dias GJ. Substituted hydroxyapatites for bone regeneration: A review of current trends. *J. Biomed. Mater. Res. Part B Appl. Biomater.* 2017; 105(5):1285-99. DOI: 10.1002/jbm.b.33651
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm.b.33651>
URL: <https://sci-hub.se/10.1002/jbm.b.33651>
11. Dental Bone Graft Substitute Market by Type (Synthetic Bone Grafts, Xenograft, Allograft, Alloplast), Application (Sinus Lift, Ridge Augmentation, Socket Preservation), Product (Bio-OSS, OsteoGraf, Grafton), End User (Hospital)-Global Forecast to 2025.
View at:
Publisher Site: <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/dental-bone-graft-substitutes-market-159678690.html>
12. Haugen HJ, Lyngstadaas SP, Rossi F, Perale G. Bone grafts: which is the ideal biomaterial? *J Clin Periodontol.* 2019 Jun;46 Suppl 21:92-102. DOI: 10.1111/jcpe.13058.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcpe.13058>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30623986/>
13. Gillman CE, Jayasuriya AC. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021;130:112466. DOI: 10.1016/j.msec.2021.112466.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493121006068?via%3Dihub>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34702541/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8555702/>
14. Kühn KD, Berberich C, Bösebeck H. Knochensatzwerkstoffe als lokale Wirkstoffträger: Aktueller Stand bei Ersatzstoffen verschiedenen Ursprungs. *Orthopade*. 2018;47(1):10-23. DOI: 10.1007/s00132-017-3505-4.
 View at:
 Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00132-017-3505-4>
 15. Zhao R, Yang R, Cooper PR, Khurshid Z, Shavandi A, Ratnayake J. Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. *Molecules*. 2021 May 18;26(10):3007. DOI: 10.3390/molecules26103007.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/10/3007>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34070157/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8158510/>
 16. Baldwin P, Li DJ, Auston DA, Mir HS, Yoon RS, Koval KJ. Autograft, Allograft, and Bone Graft Substitutes: Clinical Evidence and Indications for Use in the Setting of Orthopaedic Trauma Surgery. *J Orthop Trauma*. 2019;33(4):203-13. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001420.
 View at:
 Publisher Site: https://journals.lww.com/jorthotrauma/Abstract/2019/04000/Autograft,_Allograft,_and_Bone_Graft_Substitutes_.8.aspx
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30633080/>
 17. Di Stefano DA, Orlando F, Ottobelli M, Fiori D, Garagiola U. A comparison between anorganic bone and collagen-preserving bone xenografts for alveolar ridge preservation: systematic review and future perspectives. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2022;44(1):24. DOI: 10.1186/s40902-022-00349-3.
 View at:
 Publisher Site: <https://jkamprs.springeropen.com/articles/10.1186/s40902-022-00349-3>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35821286/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9276906/>
 18. Soundarya SP, Menon AH, Chandran SV, Selvamurugan N. Bone tissue engineering: Scaffold preparation using chitosan and other biomaterials with different design and fabrication techniques. *Int J Biol Macromol*. 2018;119:1228-39. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2018.08.056.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813018337164?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30107161/>
 19. Galindo-Moreno P, Padial-Molina M, Lopez-Chaichio L, Gutiérrez-Garrido L, Martín-Morales N, O'Valle F. Algae-derived hydroxyapatite behavior as bone biomaterial in comparison with anorganic bovine bone: A split-mouth clinical, radiological, and histologic randomized study in humans. *Clin. Oral Implant Res*. 2020; 31(6):536-48. DOI: 10.1111/clr.13590
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/clr.13590>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32072685/>
 20. González-Sánchez MI, Perni S, Tommasi G, Morris NG, Hawkins K, López-Cabarcos E, Prokopovich P. Silver nanoparticle based antibacterial methacrylate hydrogels potential for bone graft applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015;50:332-40. DOI: 10.1016/j.msec.2015.02.002.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493115001125?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25746278/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4368440/>
 21. Nakagawa S, Okada R, Kushioka J, Kodama J, Tsukazaki H, Bal Z, Tateiwa D, Ukon Y, Hirai H, Makino T, Takenaka S, Okada S, Kaito T. Effects of rhBMP-2-loaded hydroxyapatite granules/beta-tricalcium phosphate hydrogel (HA/ β -TCP/hydrogel) composite on a rat model of caudal intervertebral fusion. *Sci Rep*. 2022 May 12;12(1):7906. DOI: 10.1038/s41598-022-12082-y.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-12082-y>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35550600/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9098867/>
 22. "BIOTECH 2.0" project
 View at:
 Publisher Site: <https://www.peoplesproject.com/zbir-koshtiv-na-vidnovlennya-tyazhkoporanenix->

- vijskovoslužhbovciv-ta-civilnix-gromadyan-ukrainiz-dopomogoyu-regenerativnix-texnologij/
23. Rozis M, Evangelopoulos DS, Pneumaticos SG. Orthopedic Implant-Related Biofilm Pathophysiology: A Review of the Literature. *Cureus*. 2021 Jun 14;13(6):e15634. DOI: 10.7759/cureus.15634.
View at:
Publisher Site: <https://www.cureus.com/articles/54504-orthopedic-implant-related-biofilm-pathophysiology-a-review-of-the-literature>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34306846/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8278357/>
 24. Mauceri R, Campisi G, Matranga D, Mauceri N, Pizzo G, Melilli D. The Role of Antibiotic Prophylaxis in Reducing Bacterial Contamination of Autologous Bone Graft Collected from Implant Site. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:2175019. DOI: 10.1155/2017/2175019.
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/2175019/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29423403/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750498/>
 25. Coraça-Huber DC, Putzer D, Fille M, Hausdorfer J, Nogler M, Kühn KD. Gentamicin palmitate as a new antibiotic formulation for mixing with bone tissue and local release. *Cell Tissue Bank*. 2014;15(1):139-44. DOI: 10.1007/s10561-013-9384-y.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10561-013-9384-y>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23793827/>
 26. Allende C, Mangupli M, Bagliardelli J, Diaz P, Allende BT. Infected nonunions of long bones of the upper extremity: staged reconstruction using polymethylmethacrylate and bone graft impregnated with antibiotics. *Chir Organi Mov*. 2009;93(3):137-42. DOI: 10.1007/s12306-009-0046-y.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12306-009-0046-y>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19876707/>
 27. Taşdemir U, Özeç İ, Esen HH, Avunduk MC. The influence of rifamycin decontamination on incorporation of autologous onlay bone grafts in rats: A histometric and immunohistochemical evaluation. *Arch Oral Biol*. 2015;60(5):724-9. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.12.010.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003996914003227?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25748392/>
 28. Beck S, Sehl C, Voortmann S, Verhasselt HL, Edwards MJ, Buer J, Hasenberg M, Gulbins E, Becker KA. Sphingosine is able to prevent and eliminate *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation on different orthopedic implant materials in vitro. *J Mol Med (Berl)*. 2020;98(2):209-19. DOI: 10.1007/s00109-019-01858-x.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-020-01874-2>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31970428/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7007907/>
 29. Van Vugt TA, Geurts J, Arts JJ. Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:6984656. DOI: 10.1155/2016/6984656.
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/6984656/>
 30. Wassif RK, Elkayal M, Shamma RN, Elkheshen SA. Recent advances in the local antibiotics delivery systems for management of osteomyelitis. *Drug Deliv*. 2021;28(1):2392-414. DOI: 10.1080/10717544.2021.1998246.
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10717544.2021.1998246>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755579/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8583938/>
 31. Anagnostakos K, Schröder K. Antibiotic-impregnated bone grafts in orthopaedic and trauma surgery: a systematic review of the literature. *Int J Biomater*. 2012;2012:538061. DOI: 10.1155/2012/538061.
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/ijbm/2012/538061/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22899933/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412111/>

32. Peeters A, Putzeys G, Thorrez L. Current Insights in the Application of Bone Grafts for Local Antibiotic Delivery in Bone Reconstruction Surgery. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(5):245-53. DOI: 10.7150/jbji.38373.
View at:
Publisher Site: <https://jbji.copernicus.org/articles/4/245/2019/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31700774/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6831806/>
33. Hasan R, Schaner K, Mulinti P, Brooks A. A Bioglass-Based Antibiotic (Vancomycin) Releasing Bone Void Filling Putty to Treat Osteomyelitis and Aid Bone Healing. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7736. DOI: 10.3390/ijms22147736.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/14/7736>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34299362/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8304857/>
34. Li B, Zhang Y, Zhao Y. [Preparation of gentamicin-impregnated bone allograft and experimental study on treatment of infective bone defect]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2006 Sep;20(9):920-4. [Article in Chinese]
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17036982/>
35. Curley J, Hasan MR, Larson J, Brooks BD, Liu Q, Jain T, Joy A, Brooks AE. An Osteoconductive Antibiotic Bone Eluting Putty with a Custom Polymer Matrix. *Polymers (Basel).* 2016;8(7):247. DOI: 10.3390/polym8070247.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2073-4360/8/7/247>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30974523/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6432247/>
36. Frommelt L. Anwendung von Antibiotika im Knochen: Prophylaxe und aktuelle Therapiestandards. *Orthopade.* 2018;47(1):24-9. DOI: 10.1007/s00132-017-3508-1.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00132-017-3508-1>
37. Li P, Gao Z, Tan Z, Xiao J, Wei L, Chen Y. New developments in anti-biofilm intervention towards effective management of orthopedic device related infections (ODRI's). *Biofouling.* 2021 Jan;37(1):1-35. DOI: 10.1080/08927014.2020.1869725.
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08927014.2020.1869725?journalCode=g bif20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33618584/>
38. Mathijssen NM, Petit PL, Pilot P, Schreurs BW, Buma P, Bloem RM. Impregnation of bone chips with antibiotics and storage of antibiotics at different temperatures: an in vitro study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:96. DOI: 10.1186/1471-2474-11-96.
View at:
Publisher Site: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-11-96>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20500808/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2887391/>
39. Klapkova E, Nescakova M, Melichercik P, Jahoda D, Dunovska K, Cepova J, Prusa R. Vancomycin and its crystalline degradation products released from bone grafts and different types of bone cement. *Folia Microbiol (Praha).* 2020;65(3):475-82. DOI: 10.1007/s12223-019-00752-w.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12223-019-00752-w>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654320/>
40. Coelho CC, Padrão T, Costa L, Pinto MT, Costa PC, Domingues VF, Quadros PA, Monteiro FJ, Sousa SR. The antibacterial and angiogenic effect of magnesium oxide in a hydroxyapatite bone substitute. *Sci Rep.* 2020;10(1):19098. DOI: 10.1038/s41598-020-76063-9.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-76063-9>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33154428/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7645747/>
41. Furustrand T, Tabin U, Betrisey B, Bohner M, Ilchmann T, Trampuz A, Clauss M. Staphylococcal biofilm formation on the surface of three different calcium phosphate bone grafts: a qualitative and quantitative in vivo analysis. *J Mater Sci Mater Med.* 2015;26(3):130. DOI: 10.1007/s10856-015-5467-6.
View at:

- Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10856-015-5467-6>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693675/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4333228/>
42. Rau JV, Wu VM, Graziani V, Fadeeva IV, Fomin AS, Fosca M, Uskoković V. The Bone Building Blues: Self-hardening copper-doped calcium phosphate cement and its in vitro assessment against mammalian cells and bacteria. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;79:270-9. DOI: 10.1016/j.msec.2017.05.052.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493117309839>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28629018/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5523820/>
43. Rousseau M, Anderson DE, Lillich JD, Apley MD, Jensen PJ, Biris AS. In vivo assessment of a multicomponent and nanostructural polymeric matrix as a delivery system for antimicrobials and bone morphogenetic protein-2 in a unicortical tibial defect in goats. *Am J Vet Res*. 2014;75(3):240-50. DOI: 10.2460/ajvr.75.3.240.
 View at:
 Publisher Site: <https://avmajournals.avma.org/view/journals/ajvr/75/3/ajvr.75.3.240.xml>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24564309/>
44. Tateiwa D, Nakagawa S, Tsukazaki H, Okada R, Kodama J, Kushioka J, Bal Z, Ukon Y, Hirai H, Kaito T. A novel BMP-2-loaded hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate microsphere/hydrogel composite for bone regeneration. *Sci Rep*. 2021;11(1):16924. DOI: 10.1038/s41598-021-96484-4.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-96484-4>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413442/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8376985/>
45. Simonpieri A, Corso MD, Sammartino G, Ehrenfest DMD. The relevance of Choukroun's platelet-rich fibrin and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: implant surgery, prosthodontics, and survival. *Implant Dent*. 2009;18(3):220-9. DOI: 10.1097/ID.0b013e31819b5e3f.
 View at:
- Publisher Site: https://journals.lww.com/implantdent/Fulltext/2009/06000/The_Relevance_of_Choukroun_s_Platelet_Rich_Fibrin.6.aspx
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19509532/>
46. Tommasi G, Perni S, Prokopovich P. An Injectable Hydrogel as Bone Graft Material with Added Antimicrobial Properties. *Tissue Eng Part A*. 2016;22(11-12):862-72. DOI: 10.1089/ten.TEA.2016.0014.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.tea.2016.0014>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27174392/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4913507/>
47. Xia YJ, Wang W, Xia H, Huang XH, Deng FP, Ying QS, Yu X, Li LH, Wang JH, Zhang Y. Preparation of Coralline Hydroxyapatite Implant with Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2-Loaded Chitosan Nanospheres and Its Osteogenic Efficacy. *Orthop Surg*. 2020;12(6):1947-53. DOI: 10.1111/os.12752.
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/os.12752>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080108/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7767670/>
48. Ramesh N, Moratti SC, Dias GJ. Hydroxyapatite-polymer biocomposites for bone regeneration: A review of current trends. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018;106(5):2046-57. DOI: 10.1002/jbm.b.33950.
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jbm.b.33950>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28650094/>
49. Moghanian A, Portillo-Lara R, Shirzaei Sani E, Konisky H, Bassir SH, Annabi N. Synthesis and characterization of osteoinductive visible light-activated adhesive composites with antimicrobial properties. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(1):66-81. DOI: 10.1002/term.2964.
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/term.2964>

Article history:

Received: 20.12.2022

Revision requested: 23.12.2022

Revision received: 25.12.2022

Accepted: 27.12.2022

Published: 30.12.2022

WAYS FOR IMPROVEMENT THE OSTEOPLASTIC MATERIALS FOR DENTISTRY. Review

Tsuperyak S.S., Mochalov I.O.

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

yuriy.mochalov@uzhnu.edu.ua

Relevance. Bone-graft materials are widely used in health care and dentistry in particular. The use of osteoplasty techniques in the oral cavity has an increased risk of contamination of the operating field with opportunistic and pathogenic microflora. A number of improvements in such materials have the potential to be used in the treatment of dental diseases.

Objective: to analyze current publications devoted to the improvement of bone graft materials that are used in health care and can be used in dentistry.

Methods. An analysis of data obtained during an information search in the online databases «PubMed», «SciELO», «Medcape» and «Science of Ukraine: access to knowledge» was carried out using the keywords «osteoplasty», «bone substitute materials», « bone defects».

Results: Despite the predominance in clinical practice of the use of osteoplastic materials of animal origin, the development and improvement of artificial materials looks promising. Such directions can be the improvement of composite materials based on hydrophilic gels which are able to be resorbed in the human body. Modification of ceramic materials and biological glass, improvement of their osteoconductive properties. Inclusion of antibiotics and antiseptics to osteoplastic materials. Inclusion of natural and recombinant biological growth factors in the composition of bone substitute materials. Transformation of osteoplastic material into a system of controlled long-term emission of antibiotics, antiseptics and biological growth factors.

Conclusions: Modern osteoplastic materials used in dentistry are mainly high-tech medical products that continue to be improved. The creation of artificial and composite materials with additional antiseptic, antibacterial, osteoinductive and biological properties opens the way to improving the methods of dental treatment and osteoplasty for the needs of dentistry.

Key words: dentistry, bone substitute materials, osteoplasty, improvement.

