



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ

**МЕДИЧНІ
ТЕХНОЛОГІЇ**

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальні зміни законодавства в умовах воєнного стану

**Проблеми антибіотикотерапії
при ковід-асоційованих позалікарняних пневмоніях**

**Новий маркер реактивного гепатиту у постраждалих
з вогнепальними пораненнями**

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

**Клінічний випадок туберозного склерозу
і діагностичні можливості оптичної когерентної томографії
та ангіографії**

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**Актуальні питання профілактики захворюваності
та смертності дітей та підлітків,
які асоційовані з ризиковою поведінкою**



Державний заклад
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
Міністерства охорони здоров'я України»

95 РОКІВ ПЛІДНОЇ ПРАЦІ



Ми завжди відкриті до співпраці та пишаємося досягненням колег, які пройшли підготовку в нашій академії – видатних лікарів, науковців, організаторів охорони здоров'я.

Ректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
професор Никоненко О. С.

ISSN 2072-9367

№ 2 (53), 2022

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році
Реєстраційне свідоцтво
КВ №14053-3024Р
від 19.05.2008 р.

Засновник:

ДЗ «Запорізька медична
академія післядипломної освіти
МОЗ України»

Згідно з наказом Міністерства
освіти і науки України
09.02.2021 № 157
журнал включено до Переліку
наукових фахових видань
України, в яких можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора
і кандидата наук

Рекомендовано
Вченою Радою ДЗ «ЗМАПО
МОЗ України»
Запоріжжя

Протокол № 4 від 20.05.2022 р.

Наукометричні бази даних,
до яких включено наукове видання
Google Scholar
Index Copernicus
Національна бібліотека України
імені В. І. Вернадського

Друк:

СВС Гриценко І. Я.
Україна, 69096, м. Запоріжжя,
вул. проф. Толока, 18/23
Свідоцтво ДК № 4516 від
02.04.2013 р.

Адреса для листування:

Редакція журналу
«Сучасні медичні технології»
69096 м. Запоріжжя,
бул. Вінтера, 20,
Тел/факс: (061) 289-80-82
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та
викладення фактів у статтях
несуть автори, за зміст рекламних
матеріалів — рекламодавці.
Передрук опублікованих статей
можливий за згодою редакції
та з посиланням на джерело

© «Сучасні медичні технології», 2022
www. <http://www.zmapo-journal.com.ua/uk/>



СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

Державний заклад

«Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Алипова О. Є. (Запоріжжя)	Лашкул З. В. (Запоріжжя)
Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)	Левада О. А. (Запоріжжя)
Березницький Я. С. (Дніпро)	Лоскутов О. Є. (Дніпро)
Білянський Л. С. (Київ)	Луценко Наталія Степанівна (Запоріжжя)
Бойко В. В. (Харків)	Луценко Ніна Степанівна (Запоріжжя)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Малекас А. (Каунас, Литва)
Воронцова Л. Л. (Запоріжжя)	Масія Ж. (Барселона, Іспанія)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Гук І. І. (Відень, Австрія)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Доценко М. Я. (Запоріжжя)	Румянцев К. Є. (Ужгород)
Живиця Д. Г. (Запоріжжя)	Савон І. Л. (Запоріжжя)
Коваленко В. М. (Київ)	Усенко О. Ю. (Київ)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Фуркало С. М. (Київ)
Лаврик А. С. (Київ)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
Лазоришинець В. В. (Київ)	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

Секретарі: Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Труфанов І. І.

ЗМІСТ

4 Оригінальні дослідження

- 4 Актуальні зміни законодавства в умовах воєнного стану
Сізнцова Ю. Ю.
- 10 Вплив артеріальної гіпертензії на геометричне ремоделювання лівого шлуночка та механічну дисфункцію лівого передсердя при фібриляції передсердь
Доценко М. Я., Боєв С. С., Молодан О. В., Герасименко Л. В., Шехунова І. О., Малиновська О. Я.
- 15 Сироваткові рівні деяких цитокінів, у дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ
Овчаренко Л. С., Вертегел А. О., Редько І. І., Андрієнко Т. Г., Самохін І. В., Кряжев О. В., Чакмазова О. М.
- 19 Корекція деяких побічних реакцій на протитуберкульозні препарати в сучасних умовах
Просветов Ю. В., Гусарова А. Ю., Барінов С. С., Гусарова А. В.
- 26 Показники неспецифічної резистентності організму у хворих на деструктивні форми бешихи
Василевська Л. А.
- 30 Проблеми антибіотикотерапії при ковід-асоційованих позалікарняних пневмоніях
Савченко О. О., Подсевахіна С. Л., Ткаченко О. В., Мирний Д. П., Кацюба Ю. В., Мирна А. І.
- 36 Помилки та ускладнення при оперативному лікуванні переломів кісток тазу
Труфанов І. І.
- 41 Чи можливий скринінг раку під час війни?
Ковальов О. О.
- 44 Порівняння цементної та гвинтової фіксації ортопедичних конструкцій
Косінов О. С.
- 49 Новий маркер реактивного гепатиту у постраждалих з вогнепальними пораненнями
Осьодло Г. В., Савічан К. В.
- 55 Дослідження якості життя пацієнтів із себорейним кератозом при використанні різних схем лікування
Макуріна Г. І., Чернеда Л. О.

61 Клінічні випадки

- 61 Клінічний випадок туберозного склерозу і діагностичні можливості оптичної когерентної томографії та ангіографії
Луценко Н. С., Рудичева О. А., Ісакова О. А., Кирилова Т. С., Унгурян Н. В.

66 Огляд літератури

- 66 Актуальні питання профілактики захворюваності та смертності дітей та підлітків, які асоційовані з ризиковою поведінкою
Лашкул З. В., Чемирисов В. В., Курочка В. Л., Мотовиця Н. Я., Ярова Л. Д.

Contents

4 Original research

- 4 Current changes legislation under martial status
Sizintsova Yu. Yu.
- 10 Effect of arterial hypertension on left ventricular geometric remodeling and left atrial mechanical dysfunction in atrial fibrillation
Dotsenko M. Ya., Boev S. S., Molodan O. V., Gerasimenko L. V., Shehunova I. O., Malinovska O. Ya.
- 15 Serum level of some cytokines in children 6–10 years old with high frequency of acute respiratory infections
Ovcharenko L. S., Vertegel A. O., Redko I. I., Andrienko T. G., Samohin I. V., Kryazhev O. V., Chakmazova O. M.
- 19 Correction of some side effects to anti-tuberculosis therapy in modern conditions
Prosvetov Yu. V., Gusarova A. Yu., Barinov S. S., Husarova A. V.
- 26 Indicators of nonspecific resistance of the organism in patients with destructive forms of erysipelas
Vasylevskaya L. A.
- 30 Problems of antibiotic therapy in kovid-associated hospital pneumonia
Savchenko O. A., Podsevahyna S. L., Tkachenko A. V., Myrnyi D. P., Katsiuba Y. V., Myrna A. I.
- 36 Mistakes and complications in the surgical treatment of pelvic fractures
Trufanov I. I.
- 41 Is cancer screening during war?
Kovalev A. A.
- 44 Comparison of cement and screw fixation of orthopedic structures
Kosinov O. S.
- 49 The novel marker of reactive hepatitis in injured with gunshot wounds
Osodlo G. V., Savichan K. V.
- 55 Study of quality of life in patients with seborrheic keratosis using different treatment regimens
Makurina G. I., Cherneda L. O.

61 Clinical cases

- 61 Clinical case of tuberous sclerosis and diagnostic possibilities of optical coherent tomography and angiography
Lutsenko N. S., Rudycheva O. A., Isakova O. A., Kyrylova T. S., Unguryan N. V.

66 Reviews of literature

- 66 Current issues of prevention of moristics and mortality of children and adolescents associated with risk behavior (review)
Lashkul Z. V., Chemirisov V. V., Kurochka V. L., Motovytsya N. Y., Yarova L. D.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.1](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.1)**Ю. Ю. Сізинцова***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна***Yu. Yu. Sizintsova***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

АКТУАЛЬНІ ЗМІНИ ЗАКОНОДАВСТВА В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ

Current changes legislation under martial status

Реферат

Мета дослідження. Аналіз чинного трудового, кримінального та кримінально процесуального законодавства, яке прийнято в умовах воєнного стану і подій, що відбуваються на території України.

Матеріали та методи. Проведено аналіз нормативно-правових актів прийнятих з 24 лютого 2022 року, що стосуються безпосередньо правил та обов'язків громадян України, роботи державних закладів в умовах воєнного стану. Обґрунтовані положення трудового, кримінального та кримінально процесуального законодавства України, що є вкрай необхідними під час розслідування кримінальних проваджень, які мають значення для громадян України, установ будь-якої форми власності, що працюють і продовжують реалізовувати політику держави в умовах воєнних дій.

Результати та висновки. Обґрунтовані положення трудового, кримінального та кримінально процесуального законодавства України, що є вкрай необхідними під час розслідування кримінальних проваджень, які мають значення для громадян України, установ будь-якої форми власності, що працюють і продовжують реалізовувати політику держави в умовах воєнних дій.

Визначено на підставі вивчення та аналізу законодавчих норм порядок проведення уповноваженими особами слідчих дій, порушення чинного законодавства та реалізація при цьому права на захист.

Ключові слова: право, захист, закон, провадження, трудова галузь, кримінальна, відповідальність.

Abstract

The purpose of the study. Is to analyze the current labor, criminal and criminal procedure legislation, which was adopted in the martial law and events occurring in Ukraine.

Materials and methods. The analysis of normative-legal acts adopted from February 24, 2022, directly related to the rules and responsibilities of citizens of Ukraine, the work of public institutions in martial law. The provisions of labor, criminal and criminal procedure legislation of Ukraine are substantiated, which are extremely necessary during the investigation of criminal proceedings that are important for citizens of Ukraine, institutions of any form of ownership, working and continuing to implement state policy in hostilities.

Results and conclusions. The provisions of labor, criminal and criminal procedure legislation of Ukraine are substantiated, which are extremely necessary during the investigation of criminal proceedings that are important for citizens of Ukraine, institutions of any form of ownership, working and continuing to implement state policy in hostilities.

The procedure for conducting investigative actions by authorized persons, violation of current legislation and realization of the right to protection have been determined on the basis of study and analysis of legislative norms.

Keywords: law, protection, law, proceedings, labor branch, criminal, responsibility.

ВСТУП

Основу правового регулювання в Україні ста-

новить Конституція України. Згідно з основним законом ніхто не може здійснювати втручання в особисте і сімейне життя, крім випадків,

передбачених Конституцією України. Не допускається збирання, зберігання, використання та поширення конфіденційної інформації про особу без її згоди, крім випадків, визначених законом, і лише в інтересах національної безпеки, економічного добробуту та прав людини.

Кожному гарантується право на свободу думки та слова, на вільне вираження своїх поглядів і переконань. Кожен має право вільно збирати, зберігати, використовувати, поширювати інформацію усно, письмово або в інший спосіб – на свій вибір. Обмеження існують виключно в інтересах національної безпеки, територіальної цілісності або громадського порядку з метою запобігання заворушенням чи злочинам, для охорони здоров'я населення, для захисту репутації або прав інших людей, для запобігання розголошенню інформації, одержаної конфіденційно або для підтримання авторитету і неупередженості правосуддя [1].

Впровадження державою воєнного стану на території держави, що відбулось в Україні, є серйозним кроком до обмеження прав громадян і водночас зберігання територіальної цілісності держави у разі загрози національній безпеці, забезпечення безпеки громадян України. Згідно Закону України «Про правовий режим воєнного стану».

Воєнний стан – це особливий правовий режим, що вводиться в Україні або в окремих її місцевостях у разі збройної агресії чи загрози нападу, небезпеки державній незалежності України, її територіальній цілісності та передбачає надання відповідним органам державної влади, військовому командуванню, військовим адміністраціям та органам місцевого самоврядування повноважень, необхідних для відвернення загрози, відсічі збройної агресії та забезпечення національної безпеки, усунення загрози небезпеки державній незалежності України, її територіальній цілісності, а також тимчасове, зумовлене загрозою, обмеження конституційних прав і свобод людини і громадянина та прав і законних інтересів юридичних осіб із зазначенням строку дії цих обмежень.

В умовах воєнного стану забороняються: зміна Конституції України та Конституції АР Крим, проведення виборів Президента України, а також виборів до Верховної Ради України, Верховної Ради АР Крим і органів місцевого самоврядування, проведення всеукраїнських та місцевих референдумів, проведення страйків, масових зібрань та акцій [2].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Суттєвими й впливовими змінами, що торкаються всіх громадян України під час дії воєнного стану є визначення правового статусу та обмеження прав і свобод громадян, законних інтересів юридичних осіб. Згідно Закону України «Про воєнний стан» (далі – Закон) дані положення

в умовах воєнного стану визначаються відповідно до Конституції України та цього Закону.

В умовах воєнного стану не можуть бути обмежені права і свободи людини і громадянина, передбачені частиною другою статті 64 Конституції України. Згідно зі статті 20 Закону, у процесі трудової діяльності осіб, щодо яких запроваджена трудова повинність, забезпечується дотримання таких стандартів, як мінімальна заробітна плата, мінімальний термін відпустки та час відпочинку між змінами, максимальний робочий час, врахування стану здоров'я особи тощо. На час залучення працюючої особи до виконання трудової повинності поза місцем її роботи за трудовим договором за нею після закінчення виконання таких робіт зберігається відповідне робоче місце (посада). Зауважу, оскільки медичні працівники, громадяни України продовжують реалізовувати політику держави, у цьому контексті, виникає потреба забезпечення соціальних прав людини як обов'язку держави.

Медичні заклади стикаються наразі з проблемами правового врегулювання надходження благодійної допомоги, її оформлення, порядку перевірки та відповідальності за дані дії в майбутньому. Отже, правильне оформлення благодійної допомоги відповідними внутрішніми наказами, актами, забезпечить захист в майбутньому в разі перевірок відповідними державними органами.

Проблеми також виникли на теренах трудового законодавства, що в свою чергу викликало необхідність впровадження змін до правовідносин між працівниками та роботодавцями. У зв'язку з чим 15.03.2022 було прийнято Закон України «Про організацію трудових відносин в умовах воєнного стану». Даний законодавчий акт набрав чинності 24 березня 2022 року. Згідно з нормами Закону визначаються особливості трудових відносин працівників усіх підприємств, установ, організацій в Україні незалежно від форми власності, виду діяльності та галузевої належності, а також осіб, які працюють за трудовим договором з фізичними особами, у період дії воєнного стану, введеного відповідно до Закону України «Про правовий режим воєнного стану».

На період дії воєнного стану вводяться обмеження конституційних прав і свобод людини і громадянина відповідно до статей 43, 44 Конституції України. У період дії воєнного стану не застосовуються норми законодавства про працю у частині відносин, врегульованих цим Законом. Новели законодавства передбачають, що на період дії воєнного стану роботодавець має право перевести працівника на іншу роботу, не обумовлену трудовим договором, без його згоди (за виключенням переведення на роботу в іншу місцевість, де тривають активні бойові дії), якщо вона не протипоказана працівникові за станом здоров'я, лише для відвернення або ліквідації наслідків

бойових дій, а також інших обставин, які ставлять або можуть поставити під загрозу життя чи нормальні життєві умови людей, з оплатою праці за виконану роботу, але не нижчою, ніж середній заробіток за попередньою роботою; при укладенні трудового договору в період дії воєнного стану умова про випробування при прийнятті на роботу може встановлюватися для будь-якої категорії працівників.

З метою оперативного залучення нових працівників до виконання роботи, а також усунення кадрового дефіциту та браку робочої сили, в тому числі внаслідок фактичної відсутності працівників, які внаслідок бойових дій евакуювалися в іншу місцевість, перебувають у відпустках, простої, тимчасово втратили працездатність або доля яких тимчасово невідома, роботодавці можуть укладати з новими працівниками строкові трудові договори на період дії воєнного стану або на період заміщення тимчасово відсутнього працівника [3].

На сьогодні, виникла проблема правильного оформлення працівника, який не з'явився вчасно на роботу, в тому числі й за поважних причин, порядок подання ним відповідної заяви. Здебільшого з'являються випадки наявності заяв, які працівники особисто не писали, подавали їх інші особи, що породжує відповідальність як зі сторони роботодавця, так і працівника. Даний порядок повинен бути врегульований на кожному підприємстві будь-якої форми власності з урахуванням прийнятих змін до трудового законодавства, а також обставин, в яких перебуває працівник або установа. Доречно передбачити порядок подання заяв працівниками за допомогою засобів електронного та мобільного зв'язку, в разі неможливості подання відповідних документів згідно з нормами чинного законодавства, із зазначенням підстави подання саме таким засобом, а також фіксування даного процесу відповідними документами.

Одним із нововведень є призупинення дії трудового договору. Призупинити договір можна в разі неможливості реалізації роботодавцем своїх обов'язків і виконання працівником своєї роботи у зв'язку з воєнними діями на території України. При цьому трудові відносини між ними не припиняються.

Також роботодавець отримав право на самостійне визначення, організацію кадрового діловодства та архівного зберігання кадрових документів у районах активних бойових дій за умови забезпечення ведення достовірного обліку виконаної працівником роботи та обліку витрат на оплату праці.

Стосовно колективного договору статті 11 Закону України «Про організацію трудових відносин в умовах воєнного стану» визначено, що дія окремих положень колективного договору може бути зупинена за ініціативою роботодавця. Дане

подання норми є некоректним, загальним, що може вплинути на суттєве погіршення становища працівників.

Це визначення створює підстави для роботодавця самостійно приймати рішення, одноособово впроваджувати в діяльність зміни, що є порушенням Конституції України. Отже, на сьогодні доречно дане питання узгоджувати між сторонами договору і приймати рішення згідно з нормами Конституції України.

Під час воєнного стану діють особливості встановлення та обліку часу роботи та часу відпочинку. Визначено, що робочий час у працівників, не може перевищувати 60 годин на тиждень і 50 годин на тиждень для працівників, яким відповідно до законодавства встановлюється скорочена тривалість робочого часу. П'ятиденний або шестиденний робочий тиждень встановлюється роботодавцем за рішенням військового командування разом із військовими адміністраціями (у разі їх утворення).

Час початку і закінчення щоденної роботи (зміни) визначається роботодавцем. Тривалість щотижневого безперервного відпочинку може бути скорочена до 24 годин. У період дії воєнного стану не застосовуються норми статті 53 (тривалість роботи напередодні святкових, неробочих і вихідних днів), частини першої статті 65, частин третьої–п'ятої статті 67 та статей 71–73 (святкові і неробочі дні) Кодексу законів про працю України. Саме дані обмеження визначені статтею 6 Закону України «Про організацію трудових відносин в умовах воєнного стану».

Реалізуючи право на відпустки, законодавство зазнало серйозних змін. При цьому права працівника суттєво обмежені. Зауважу, виключно підставою для обмеження стало введення на території України воєнного стану, що при даних обставинах є об'єктивно необхідним. Згідно статті 12 Закону України «Про організацію трудових відносин в умовах воєнного стану» передбачено, що: «У період дії воєнного стану щорічна основна оплачувана відпустка надається працівникам тривалістю 24 календарні дні.

У період дії воєнного стану роботодавець може відмовити працівнику у наданні будь-якого виду відпусток (крім відпустки у зв'язку з вагітністю та пологами та відпустки для догляду за дитиною до досягнення нею трирічного віку), якщо такий працівник залучений до виконання робіт на об'єктах критичної інфраструктури. Протягом періоду дії воєнного стану роботодавець на прохання працівника може надавати йому відпустку без збереження заробітної плати без обмеження строку, встановленого частиною першою статті 26 Закону України «Про відпустки».

Право на оплату праці залишено законодавцем без змін, до того ж роботодавця зобов'язано вживати всіх можливих заходів для забезпечення реалізації права працівників на своєчасне

отримання заробітної плати. Виключенням є положення щодо строків виплати заробітної плати, а саме роботодавець звільняється від відповідальності за порушення зобов'язання щодо строків оплати праці, якщо доведе, що це порушення сталося внаслідок ведення бойових дій або дії інших обставин непереборної сили.

Проте звільнення роботодавця від відповідальності за несвоєчасну оплату праці не звільняє його від обов'язку виплати заробітної плати. У разі неможливості своєчасної виплати заробітної плати внаслідок ведення бойових дій, строк виплати заробітної плати може бути відтермінований до моменту відновлення діяльності підприємства.

Таким чином, суттєві зміни трудового законодавства внесли зміни у життєдіяльність та роботу установ, підприємств та їх працівників. Не можливо передбачити всі обставини з якими може стикнутися будь-яке підприємство під час воєнних дій, але відшкодування, під час вимушеного призупинення діяльності, повинно бути стягнуто згідно норм чинного законодавства.

Зміни, що відбулись на території України, військова агресія відносно громадян нашої держави покликана законодавців прийняти та удосконалити законодавство стосовно відповідальності за колабораційну діяльність та особливості застосування запобіжних заходів за вчинення злочинів проти основ національної та громадської безпеки. Верховна рада України офіційно оприлюднила на сайті інформацію про «внесення змін до Кримінального та Кримінального процесуального кодексів України щодо удосконалення відповідальності за колабораційну діяльність та особливості застосування запобіжних заходів за вчинення злочинів проти основ національної та громадської безпеки, № 7186. Законом удосконалено кримінальну відповідальність за колабораційну діяльність, передбачивши ув'язнення до 12 років з конфіскацією за пособництво державі-агресору, тобто будь-яку співпрацю з такою державою, її окупаційною адміністрацією, збройними формуваннями на шкоду Україні.

Закон унеможливує обрання запобіжного заходу, не пов'язаного з триманням під вартою, щодо підозрюваних у вчиненні злочинів проти національної і громадської безпеки, миру, безпеки людства та міжнародного правопорядку» [4].

У зв'язку з чим, для подолання процесуальних проблем, удосконалення відповідальності за колабораційну діяльність та особливостей застосування запобіжних заходів за вчинення злочинів проти основ національної та громадської безпеки» в Україні набув чинності 01 травня 2022 року Закон «Про внесення змін до Кримінального процесуального кодексу України щодо удосконалення порядку здійснення кримінального провадження в умовах воєнного стану», який був прийнятий 14 квітня 2022.

Відповідно до даного документу внесено суттєві зміни до Кримінально процесуального кодексу України (далі – КПК), що суттєво впливає на життя та діяльність всіх громадян України, закладів, будь-якої форми власності. Відповідно до статті 223 КПК проведення слідчих (розшукових) дій у нічний час (з 22 години до 6 години) не допускається, за винятком невідкладних випадків, коли затримка в їх проведенні може призвести до втрати слідів кримінального правопорушення чи втечі підозрюваного, а також крім здійснення кримінального провадження у порядку, встановленому статтею 615 КПК [5].

Слідчими діями, згідно з чинним законодавством визначається проведення дій, які спрямовані на отримання або перевірку доказів у кримінальному провадженні, а саме: проведення допитів, оглядів, обшуків, пред'явлення для впізнання, призначення експертизи та інші, включаючи негласні слідчі дії.

Отже, обґрунтовуючи необхідність проведення відповідних заходів правоохоронні органи мають право проводити слідчі дії, в тому числі обшук, у визначений в статті час. Дана норма порушила суттєво Конституцію України, право громадян, але з урахування воєнних дій, концепція та мета запровадження цілком обґрунтована.

Суттєвим нововведенням є відсутність при проведенні даних слідчих дій понятих, де їх участь є обов'язковою. Законодавець визначив, що при проведенні обшуку або огляду житла чи іншого володіння особи, обшуку особи, де участь понятих є об'єктивно неможливою або пов'язана з потенційною небезпекою для їхнього життя чи здоров'я, відповідні слідчі (розшукові) дії проводяться без їх участі. Але при цьому в обов'язковому порядку процес проведення обшуку або огляду житла чи іншого володіння особи, обшуку особи та його результати в обов'язковому порядку фіксуються доступними технічними засобами шляхом здійснення безперервного відеозапису. При цьому уповноважені особи повинні розуміти, що підстави порушення основоположних прав повинні бути дійсно аргументовані та доведені в подальшому в судовому порядку. Оскільки, сторона захисту, має право перевірити ці обставини і результати перевірки також надати суду.

Не залишено поза увагою законодавцем, що є суттєвим під час кримінального провадження і показання осіб, які уповноважені органи мають право отримувати під час проведення слідчих дій. Показання, отримані під час допиту свідка, потерпілого, у тому числі одночасного допиту двох чи більше вже допитаних осіб, у кримінальному провадженні, що здійснюється в умовах воєнного стану, можуть бути використані як докази в суді виключно у випадку, якщо хід і результати такого допиту фіксувалися за допомогою доступних технічних засобів відеофіксації,

а також за участю захисника, а вразі необхідності і перекладача, що є важливим аспектом реалізації концепції захисту під час проведення кримінального провадження, згідно з нормами кримінально процесуального законодавства.

Отже, дізнавач, слідчий, прокурор повинні забезпечити участь захисника у проведенні окремої процесуальної дії, у тому числі, в разі неможливості явки захисника – із застосуванням технічних засобів (відео-, аудіозв'язку) для забезпечення дистанційної участі захисника.

Участь перекладача для перекладу пояснень, показань або документів підозрюваного, потерпілого забезпечується за першої можливості. За наявності обставин, що унеможливають його участь у кримінальному провадженні, дізнавач, слідчий, прокурор має право особисто здійснювати переклад пояснень, показань або документів, якщо він володіє однією з мов, якими володіє підозрюваний, потерпілий.

Законодавцем також внесено зміни до роботи суддів, під час слухання справ, а саме частину четверту статті 95 КПК викладено наступним чином: «Суд може обґрунтовувати свої висновки лише на показаннях, які він безпосередньо сприймав під час судового засідання, або отриманих у порядку, передбаченому статтею 225 цього Кодексу. Суд не вправі обґрунтовувати судові рішення показаннями, наданими слідчому, прокурору, або посилатися на них, крім порядку отримання показань, визначеного статтею 615 цього Кодексу». Отже, законодавець дотримується норм Конституції України спрямованих виключно на захист громадян.

Не можливо оминати увагу прийняття норми, яка суттєво змінила процесуальний порядок та строки затримання особи. Отже, відповідно до ч. 6 статті 615 КПК строк затримання особи без ухвали слідчого судді, суду чи постанови керівника органу прокуратури під час дії воєнного стану не може перевищувати двохсот шістнадцяти годин (9 діб) з моменту затримання, який визначається згідно з вимогами статті 209 КПК. Затримана без ухвали слідчого судді, суду чи постанови керівника органу прокуратури особа під час дії воєнного стану не пізніше двохсот шістнадцяти годин з моменту затримання повинна бути звільнена або доставлена до слідчого судді, суду чи керівника органу прокуратури для розгляду клопотання про обрання стосовно неї запобіжного заходу.

Дана норма надала право, а головне час правоохоронним органам реалізувати свої права, при цьому особа, не позбавлена права на захист впродовж всього терміну затримання. Право на захист у контексті кримінально процесуального закону передбачає можливість надання підозрюваному, обвинуваченому, виправданому, засудженому усних або письмових пояснень з приводу підозри чи обвинувачення, збирати та подавати докази, брати особисту участь у кримінальному провадженні, користуватись правовою допомогою захисника, а також реалізовувати інші процесуальні права.

Слідчий, прокурор, слідчий суддя, суд зобов'язані роз'яснити підозрюваному, обвинуваченому його права та забезпечити право на кваліфіковану правову допомогу з боку обраного ним або призначеного захисника. Роз'яснити та зафіксувати даний факт з метою уникнення надалі відмови та заперечень щодо даних роз'яснень зі сторони особи, що підозрюється, обвинувачується у вчиненні кримінального правопорушення.

Не виключається законодавцем і норма, щодо надання безоплатної правової допомоги за рахунок держави. В разі невиконання уповноваженими органами даних норм, порушення права на захист, даний факт негайно треба зафіксувати, можливим у певній ситуації засобом (шляхом подання скарги, фіксування у відповідних документах, під час надання показань та проведенні слідчих дій, виклику відповідної чергової особи та ін.).

ВИСНОВКИ

Дослідженням встановлені основні зміни до чинного трудового законодавства, кримінального та кримінально процесуального права.

Обмеження прав громадян України, які прийняті державою, є вимушеною мірою подолання тих проблем, які виникли на підприємствах, установах у зв'язку з воєнними діями, що відбуваються на території України.

Не дивлячись на суттєві зміни, законодавець продовжує реалізовувати політику держави у європейському напрямку, де права людини та громадянина є основним важелем і показником демократичної, правової держави.

REFERENCES

1. Constitution of Ukraine [Internet]. Official web portal of the Parliament of Ukraine. [cited 2022 May 11]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>.
2. On the legal regime of martial law [Internet]. Official web portal of the Parliament of Ukraine. [cited 2022 May 11]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/389-19>.
3. On the organization of labor relations in martial law [Internet]. Official web portal of the Parliament of Ukraine. [cited 2022 May 11]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2136-22>.

4. Together – against Russian aggression – the Verkhovna Rada passed the Law [Internet]. Gov.ua.[cited 2022 May 11]. Available from: <https://www.rada.gov.ua/news/razom/221776.html?search>.

5. Criminal Procedure Code of Ukraine 2012 Article 223. Requirements for conducting investigative (search) actions [Internet]. Com.ua. [cited 2022 May 11]. Available from: <https://kodeksy.com.ua/kpku-2012/223.htm>.

Стаття надійшла до редакції 03.03.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.2](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.2)

М. Я. Доценко, С. С. Боев, О. В. Молодан, Л. В. Герасименко, І. О. Шехунова, О. Я. Малиновська
 Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
 Запоріжжя, Україна

M. Ya. Dotsenko, S. S. Boev, O. V. Molodan, L. V. Gerasimenko, I. O. Shehunova, O. Ya. Malinovska
 State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
 Zaporizhzhia, Ukraine

ВПЛИВ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ГЕОМЕТРИЧНЕ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА МЕХАНІЧНУ ДИСФУНКЦІЮ ЛІВОГО ПЕРЕДСЕРДЯ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Effect of arterial hypertension on left ventricular geometric remodeling and left atrial mechanical dysfunction in atrial fibrillation

Реферат

Abstract

Мета роботи. Вивчити зміни структурних та функціональних параметрів лівого передсердя і лівого шлуночка у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та фібриляцією передсердь.

Матеріал та методи. Обстежено 52 хворих з артеріальною гіпертензією II–III стадії, які були поділені на 2 групи в залежності від наявності або відсутності фібриляції передсердь. В першу групу включено 21 пацієнт з артеріальною гіпертензією без фібриляції передсердь, в другу 31 хворий з артеріальною гіпертензією з фібриляцією передсердь. Трансторакальна ехокардіографія виконувалася з використанням ультразвукової системи Acuson X 700 Siemens.

Результати. У всіх пацієнтів відзначався підвищений індекс маси міокарду лівого шлуночка. З фібриляцією передсердь відзначалася концентрична гіпертрофія у 22 (71%), та ексцентрична гіпертрофія у 9 (29%) пацієнтів; а без аритмії у 17 (81%) та 4 (19%) відповідно. У другій групі пацієнтів було підвищення середнього тиску у лівому передсерді, та наявність 3-го типу діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Гіпертрофія лівого шлуночка збільшує жорсткість лівого шлуночка, що підтверджується в нашому дослідженні наростанням зменшення поздовжнього S лівого шлуночка при фібриляції передсердь щодо пацієнтів без неї.

Відзначалося достовірне зменшення показника деформації лівого передсердя у пацієнтів з фібриляцією передсердь порівняно з пацієнтами

Purpose of the study. To study changes in the structural and functional parameters of the left atrium and left ventricle in patients with arterial hypertension and atrial fibrillation.

Material and methods. The study involved 52 patients with stage II–III arterial hypertension, which were divided into 2 groups depending on the presence or absence of atrial fibrillation. The first group included 21 patients with arterial hypertension without atrial fibrillation, the second group included 31 patients with arterial hypertension with atrial fibrillation. Transthoracic echocardiography was performed using an Acuson X 700 Siemens ultrasound system.

Results. All patients had an increased mass index of the left ventricular myocardium. With atrial fibrillation, concentric hypertrophy was noted in 22 (71%) and eccentric hypertrophy in 9 (29%) patients; and without arrhythmia in 17 (81%) and 4 (19%), respectively. In the second group of patients, there was an increase in mean pressure in the left atrium and the presence of type 3 diastolic dysfunction of the left ventricle.

Left ventricular hypertrophy increases the stiffness of the left ventricle, which is confirmed in our study by an increase in the decrease in the longitudinal S of the left ventricle in atrial fibrillation in relation to patients without it.

There was a significant decrease in the indicator of left atrial deformation in patients with atrial fibrillation compared with patients

без аритмії ($15,9 \pm 2,4\%$ та $26,9 \pm 4,1\%$ відповідно ($p \leq 0,05$)) з різким зниженням фракції випорожнення лівого передсердя ($15,1 \pm 4,1$ та $35,0 \pm 5,2$, відповідно ($p \leq 0,05$)).

Висновок. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією при фібриляції передсердь відзначається зміна ремоделювання лівого шлуночка та передсердя, причому, деформація та фракція спорожнення лівого передсердя більша, ніж збільшення його об'єму.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь, ремоделювання лівого шлуночка.

without arrhythmia ($15,9 \pm 2,4\%$ and $26,9 \pm 4,1\%$, respectively ($p \leq 0,05$)) with a sharp decrease in stool fraction left atrium ($15,1 \pm 4,1$ and $35,0 \pm 5,2$, respectively ($p \leq 0,05$)).

Conclusion. In patients with arterial hypertension with atrial fibrillation, there is a change in the remodeling of the left ventricle and atrium, and the deformation and emptying fraction of the left atrium is greater than the increase in its volume.

Keywords: arterial hypertension, atrial fibrillation, left ventricular remodeling.

ВСТУП

Фібриляція передсердь (ФП) пов'язана з багатьма супутніми захворюваннями, найбільш поширеним є артеріальна гіпертонія (АГ). У 49%–90% пацієнтів із ФП зустрічається АГ [1]. Гіпертонія є фактором ризику як для розвитку, так і для прогресування ФП [2, 3]. ФП є не просто аритмічним явищем, але воно також пов'язане з більш високою частотою ішемічного інсульту (від 2% до 4% на рік для пароксизмальної, персистуючої і постійної ФП, відповідно) [4]. Крім того, розвиток ФП при АГ пов'язаний зі збільшенням госпіталізації та смертності від усіх причин [5]. Незважаючи на те, що чітко встановлений зв'язок АГ з прогресуванням ФП та серцево-судинними подіями, проте мало вивченим залишається питання взаємозв'язку гіпертонічного ушкодження серця, тобто гіпертрофії та функції лівого шлуночка (ЛШ) та лівого передсердя (ЛП) з ФП. Хоча про взаємозв'язок об'єму та розміру ЛП з ФП зазначено у багатьох дослідженнях, інші параметри гіпертонічного ушкодження серця ще повністю не досліджені [6, 7].

МЕТА РОБОТИ

Вивчити зміни структурних та функціональних параметрів ЛП та ЛШ у пацієнтів з АГ та ФП та оцінити їх клінічну значимість.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами були обстежені 52 хворих з АГ II–III стадії високого і дуже високого ризику, середній вік яких склав $61,58 \pm 1,04$ років. Тривалість АГ в середньому склала $9,81 \pm 0,88$ років.

Обстежувані нами пацієнти були поділені на 2 групи в залежності від наявності або відсутності порушень ритму – ФП. В першу групу були включені 21 пацієнт АГ без ФП, в другу групу 31 хворий АГ з ФП. Першу групу склали хворі на ГХ II і III стадії 17 (80,9%) та 4 (19,1%) відповідно. Другу групу склали хворі на ГХ II і III стадії 24 (77,4%) та 7 (22,6%) відповідно. Групи були зіставні за віком, середнім значенням артеріального тиску (АТ). Клінічна характеристика хворих АГ в залежності від наявності ФП представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих АГ в залежності від наявності ФП

Показники, одиниці вимірювання	1 група	2 група
	Пацієнти АГ без ФП (n = 21)	Пацієнти АГ з ФП (n = 31)
Вік, років	$60,06 \pm 1,9$	$62,57 \pm 1,3$
Макс САТ, мм рт.ст.	$189,53 \pm 7,3$	$188,28 \pm 4,8$
Макс ДАТ, мм рт.ст.	$103,70 \pm 2,1$	$100,23 \pm 1,5$
Офісне САТ, мм рт.ст.	$159,27 \pm 6,60$	$148,33 \pm 3,84$
Офісне ДАТ, мм рт.ст.	$93,38 \pm 3,88$	$91,38 \pm 2,90$

Критерії виключення: пацієнти з іншими відомими причинами ФП, такими як ішемічна хвороба серця, клінічно виражена серцева недостатність, попередні операції на серці, структурні захворювання серця, дисфункція щитоподібної залози, або ниркова недостатність; також пацієнти з фракцією викиду ЛШ (ФВ) < 50%,

хвороба клапанів, гіпертрофічна кардіоміопатія, цукровий діабет, ожиріння, ішемічний інсульт та процедура абляції в анамнезі, імплантація кардіостимулятора або кардіопульмональна хірургія, хронічна обструктивна хвороба легень.

Трансторакальна ехокардіографія виконувалася з використанням ультразвукової системи

Acuson X 700 Siemens (Німеччина). Розрахунок показників деформації міокарда ЛП та ЛШ проводився з використанням запатентованої методики Siemens VVI. Ехокардіографія з відстеженням спекл-трекінгу (СТЕ) – це можливий метод оцінки функцій ЛП та ЛШ шляхом кількісної оцінки деформації міокарда та синхронності сегментарних рухів міокарда. Деформація (Strain (S)) і швидкість деформації (strain rate (SR)) відображають різні аспекти деформації міокарда. SR – це швидкість, з якою відбувається деформація (тобто деформація в одиницю часу). Деформація, що дорівнює інтегралу SR за часом, є деформацією об'єкта щодо його вихідної довжини. Згідно з поточними рекомендаціями, у пацієнтів з ФП під час ехокардіографії вимірю-

вали тільки подовжню деформацію передсердь на рівні першого, вищого піку кривої деформації ЛП [8]. Визначали також і фракцію спорожнення ЛП.

Деякі ехокардіографічні параметри були виміряні стандартними ехокардіографічними (Ехо-КС) методами.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Ехокардіографічні параметри ЛШ та ЛП представлені в таблиці 2. Усі пацієнти були зі збереженою фракцією викиду ЛШ, та були зіставні за масою міокарда ЛШ, кінцево-ситолічним розміром ЛШ (КСР), та кінцево-діастолічним розміром (КДР).

Таблиця 2

Ехокардіографічні параметри ЛШ та ЛП, СТЕ хворих АГ в залежності від наявності ФП

Показники, одиниці вимірювання	1 група	2 група
	Пацієнти АГ без ФП (n = 21)	Пацієнти АГ з ФП (n = 31)
Е/А	1,15 ± 0,09	2,03 ± 0,18*
DT, мс	181,21 ± 17,7	193,44 ± 17,98
ММЛШ, г	283,4 ± 49,0	343,3 ± 59,5
КСР, см	55,89 ± 1,48	53,83 ± 1,44
КДР, см	33,68 ± 1,37	36,46 ± 1,84
ФВ ЛШ, %	68,63 ± 2,21	62,58 ± 2,82
Поздовжній SR ЛШ, 1/с	0,73 ± 0,12	1,05 ± 0,16
Поздовжній S ЛШ, %	14,15 ± 1,07	11,26 ± 0,89*
Ю ЛП, мл/м ²	36,14 ± 4,8	41,89 ± 2,4
Поздовжній S ЛП, %	26,9 ± 4,1	15,9 ± 2,4*
ФС ЛП, %	35,0 ± 5,2	15,1 ± 3,1*

Примітка: DT – час уповільнення раннього діастолічного наповнення, Е/А – відношення пікових швидкостей раннього та пізнього діастолічного наповнення ЛШ, ММЛШ – маса міокарду ЛШ, КДР – кінцево-ситолічний розмір ЛШ, КСР – кінцево-ситолічний розмір ЛШ, ФС ЛП – фракція спорожнення ЛП; Ю ЛП – індексований об'єм ЛП; * – $p \leq 0,05$

Також визначалася геометрія ЛШ. У всіх пацієнтів відзначався підвищений індекс маси міокарду ЛШ (у чоловіків понад 115 г/м² та більше, 95 г/м² у жінок). З урахуванням відносної товщини стінки у обстежених пацієнтів спостерігалися такі геометричні моделі ЛШ: з ФП відзначалася концентрична гіпертрофія у 22 (71%), та ексцентрична гіпертрофія 9 (29%) пацієнтів; а без ФП 17 (81%) та 4 (19%) відповідно. Щопевною мірою узгоджується з даними Yuta Seko і співавтр., які відзначали залежність частоти ФП з характером ремоделювання ЛШ [9].

Ремоделювання серця проявляється у вигляді змін розміру, форми та функції серця у відповідь на підвищене навантаження. Гіпертрофія ЛШ сприймається як адаптивна реакція міокарда на тривале навантаження тиском.

Ремоделювання серця викликає підвищення кінцевого діастолічного тиску, та розширення кінцевого діастолічного об'єму з діастолічною та систолічною дисфункцією [10]. Збільшення співвідношення Е/А $\geq 2,0$ у другій групі пацієнтів відображає підвищення середнього тиску у ЛП, та наявність 3-го типу діастолічної дисфункції ЛШ [11]. DT (Deceleration Time) відбиває швидкість зниження градієнту тиску ЛП та ЛШ, що спостерігається в обох групах пацієнтів.

Таким чином, АГ викликає зниження комплаєнсу ЛШ, діастолічну дисфункцію та гіпертрофію ЛШ. Всі ці функціональні та структурні зміни можуть викликати ФП, проте гіпертрофія ЛШ є найважливішим предиктором, оскільки вона збільшує жорсткість ЛШ, що підтверджується в нашому дослідженні наростанням зменшення

поздовжній S ЛШ при ФП щодо пацієнтів без ФП (з $14,15 \pm 1,07$ та $11,26 \pm 0,89\%$, відповідно ($p \leq 0,05$)). Проте прямі базові тригери ФП здебільшого зумовлені ремоделюванням передсердь [9, 12].

Нормальне функціонування ЛП забезпечує оптимальний ударний обсяг ЛШ, водночас порушення роботи останнього пов'язане з підвищенням тиску наповнення та гемодинамічним перевантаженням ЛП [13, 14, 15, 16, 17, 18].

При гіпертрофії міокарду процеси гіпертрофії та фіброзу зачіпають не лише шлуночки, але й передсердя. Викликані АГ високе постнавантаження і діастолічна дисфункція міокарду ЛШ призводять до зниження швидкості падіння градієнту між передсердям та шлуночком у діастолу, підвищення тиску всередині ЛП, механічного розтягування кардіоміоцитів передсердь, активації механосенситивних (stretch-activated) каналів у цитоплазматичній мембрані кардіоміоцитів, підвищенню електричної нестабільності міоцитів передсердь, та зростанню передсердної ектопічної активності, й викликають генерацію механізмів reentry [19, 20]. Доведено, що структурне ремоделювання передсердь тісно пов'язане з проліферацією та диференціюванням фібробластів у міофібробластів, та посиленням відкладень сполучної тканини і фіброзу, які згодом викликають порушення у позаклітинному матриксі. У ряді досліджень показано, що ферменти, які необхідні для ремоделювання серцевого позаклітинного матриксу, були значно змінені у пацієнтів з есенціальною гіпертонією та ФП [21, 22]. В даний час показник деформації ЛП запропонований як високочутливий сурогатний маркер структурних аномалій ЛП, таких як фіброз, здатний виявляти

механічну дисфункцію ЛП на ранній стадії [23].

Ми відзначаємо достовірне зменшення показника деформації ЛП у пацієнтів з ФП порівняно з пацієнтами без ФП ($15,9 \pm 2,4\%$ та $26,9 \pm 4,1\%$ відповідно ($p \leq 0,05$)) з різким зниженням фракції випорожнення ЛП ($15,1 \pm 4,1$ та $35,0 \pm 5,2$, відповідно ($p \leq 0,05$)). Дисфункція ЛП, викликана відкладенням колагенових волокон в інтерстиції, що призводить до фіброзу ЛП та збільшенню об'єму ЛП типового для ФП [24]. Однак, як показано в нашому дослідженні, ФП у пацієнтів з АГ не призводить до значного збільшення об'єму ЛП: індексований об'єм ЛП $36,14 \pm 4,8$ мл/м² без ФП та $41,89 \pm 2,4$ мл/м² у пацієнтів з ФП, відповідно ($p > 0,05$), збільшення відзначається лише на 16% з одночасним погіршенням показників, що відображають дисфункцію ЛШ.

ВИСНОВОК

Таким чином, у пацієнтів з АГ при ФП відзначається зміна ремоделювання ЛШ та ЛП, причому, механічна дисфункція ЛП (деформація та фракція спорожнення) ЛП більша, ніж збільшення його об'єму. Це, швидше за все обумовлено тим, що передсердя більш схильні до розвитку фіброзу, ніж до гіпертрофії при підвищеному постнавантаженні при АГ.

Оскільки наше дослідження є поперечним, ми не змогли визначити причинно-наслідковий зв'язок кожного пацієнта. Поздовжнє спостереження може вирішити цю проблему. Необхідне подальше глибоке вивчення взаємозв'язку внутрішньосерцевої гемодинаміки, та механічної функції ЛШ і ЛП для удосконалення стратегії ведення пацієнтів з АГ для попередження прогресування ФП.

REFERENCES

1. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the working group 'hypertension arrhythmias and thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2012; 30: 239–252.
2. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ et al. Progression of atrial fibrillation in the REGistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of atrial fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J.* 2012; 163: 887–893.
3. De Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 725–731.
4. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J.* 2015; 36: 281–287.
5. Vidal-Perez R, Otero-Ravina F, Lado-Lopez M et al. The change in the atrial fibrillation type as a prognosis marker in a community study: long-term data from AFBAR (Atrial Fibrillation in the BARbanza) study. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 2146–2152.
6. Patel D A, Lavie CJ, Gilliland YE et al. Prediction of all-cause mortality by the left atrial volume index in patients with normal left ventricular filling pressure and preserved ejection fraction. *Mayo Clinic Proceedings.* 2015; 90 (11): 1499–1505.
7. Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. *European Heart Journal.* 2013; 34 (4): 278–285.

8. Badano LP, Koliass TJ, Muraru D et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018; 19 (6): 591–600. <https://doi.org/10.1093/ehici/iey042> PMID: 29596561.
9. Seko Y, Kato T, Haruna T et al. Association between atrial fibrillation, atrial enlargement, and left ventricular geometric remodeling. *Scientific Reports*. 2018; 8 (1): 6366. doi: 10.1038/s41598-018-24875-1.
10. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000; 35: 569–582.
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2016; 29 (4): 277–314.
12. Nagarakanti R, Ezekowitz M. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008; 22: 111–118.
13. Dsheska M, Shahid F, Shancila A et al. Hypertension and atrial fibrillation: a close relationship epidemiology, pathophysiology and outcomes. *Am J Hypertens*. 2017; 30 (8): 733–55. Doi: 10.1093/ajh/hpx013.10.
14. Rucker-Martin S, Milieu P, Tan S. et al. Chronic atrial hemodynamic overload is important Factor of gap junction remodeling in human and rat hearts. *Cardiovasc Res*. 2006; 72 (1): 69–79. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.06.016.11.
15. De Jong A, Van Gelder I, Vreswijk-Bodoin I et al. Atrial remodeling is directly related to left ventricular end-diastolic pressure in a mouse model of ventricular pressure overload. *PLOS One*. 2013; 8 (9): e72651. DOI: 10.1371/journal.pone.0072651.12.
16. Ashu S, Ross D, Thomas L Effect of mild hypertension on left atrial size and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; 2: 93–99. DOI: 10.1161/VOLUME.108.793190.13.
17. Cameli M, Mandoli G, Mondillo S Left atrium: the last stronghold before overt heart failure. *Heart failure* 2017; 22 (1): 123–31. DOI: 10.1007/s10741-016-9589-9.14.
18. Matsuda M, Matsuda Y Mechanism of left atrial enlargement associated with diastolic ventricular dysfunction in hypertension. *Wedge Cardiol*. 1996; 19 (12): 954–959. Doi: 10.1002/clc.4960191211.
19. Beltrami M, Palazzuoli A, Padeletti L et al. The importance of integrated left atrial evaluation: From hypertension to heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Clin Pract*. 2018; 72 (2): e13050. Doi: 10.1111/ijcp.13050.
20. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: EN GAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J*. 2014; 35 (22): 1457–65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf500.
21. Kalogeropoulos AS, Tsiodras S, Rigopoulos AG et al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11: 77–83.
22. Go O, Rosendorff C Hypertension and atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2009; 11: 430–435.
23. Modin D, Biering-Sorensen SR, Mogelvang R et al. Prognostic value of left atrial strain in predicting cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019; 20 (7): 804–15. <https://doi.org/10.1093/ehici/iey181> PMID: 30541074.
24. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA et al. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (15): 1961–77. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.059>.

Стаття надійшла до редакції 22.05.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.3](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.3)Л. С. Овчаренко, А. О. Вертегел, І. І. Редько, Т. Г. Андрієнко, І. В. Самохін, О. В. Кряжев,
О. М. ЧакмазоваДержавний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, УкраїнаL. S. Ovcharenko, A. O. Vertegel, I. I. Redko, T. G. Andrienko, I. V. Samohin, O. V. Kryazhev,
O. M. ChakmazovaState Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

СИРОВАТКОВІ РІВНІ ДЕЯКИХ ЦИТОКІНІВ, У ДІТЕЙ ВІКОМ 6–10 РОКІВ, ЯКІ ЧАСТО ХВОРІЮТЬ НА ГРЗ

Serum level of some cytokines in children 6–10 years old with high frequency of acute respiratory infections

Реферат

Мета дослідження. Удосконалення діагностики імунних порушень у дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ, на підставі даних дослідження сироваткових рівнів деяких цитокінів, шляхом порівняння з показниками у дітей, що хворіють епізодично.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилося 60 дітей віком від 6 до 10 років, з яких було сформовано 2 групи: 1) діти, які часто хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту ($n = 30$); 2) діти, які не хворіють часто на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту ($n = 30$).

Результати. Серед дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ статистично значимо збільшується частота реєстрації високих показників вмісту у сироватці крові інтерлейкіну-6 (на 53,3%, $p < 0,05$), ФНП (на 63,3%, $p < 0,05$) та низьких показників інтерлейкіну-10 (на 33,3%, $p < 0,05$). Було встановлено існування високої ймовірності (відношення шансів) того, що збільшення сироваткового вмісту інтерлейкіну-6, ФНП та зниження інтерлейкіну-10 від референтних значень асоційоване з наявністю збільшення частоти захворюваності на ГРЗ у дітей.

Висновок. У дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ, має місце тенденція до посилення прозапальної спрямованості імунних реакцій, що не забезпечує зниження загальної захворюваності на ГРЗ та є небезпечним з боку розвитку супутніх патологічних станів неінфекційного генезу.

Abstract

Purpose of the study. Improved diagnosis of immune disorders in children aged 6–10 years old, who are often ill with upper respiratory tract infections (URTI), on the basis of these data, further investigation of serum equalities of cytokines, a way of diagnosing with indications in healthy children.

Materials and methods. There were 60 children of 6 to 10 years of age, from which 2 groups were formed: 1) children who are often ill with URTI ($n = 30$); 2) children, who do not get sick often URTI ($n = 30$).

Results. Among children of 6–10 years of age, as often ill with URTI, the frequency of registration of high indications in place of interleukin-6 blood serum (by 53,3%, $p < 0,05$), TNF (by 63,3%, $p < 0,05$) and low indications for interleukin-10 (by 33,3%, $p < 0,05$), it was established that there was a high probability (odds ratio) of an increase serum interleukin-6, TNF and a decrease in interleukin-10 as a reference value, it is associated with the presence of an increased incidence of URTI in children.

Conclusion. In children aged 6–10 years, as they often fall ill with URTI, may tend to intensify pro-inflammation of the immune reactions, which still does not ensure a decrease in serious illness on URTI and unsafe side of the development of opportunistic diseases.

Keywords: children, respiratory infections, immunity, cytokines, interleukins.

Ключові слова: діти, респіраторні інфекції, імунітет, цитокіни, інтерлейкіни.

Часта захворюваність дітей на гостру респіраторну патологію інфекційного генезу (гострі респіраторні захворювання – ГРЗ) є одним з фізіологічних проявів вікових аспектів становлення протимікробного захисту, зокрема, одного з його елементів – імунітету. Цілком зрозуміло, що реалізація даного процесу має чіткі вікові відмінності, що залежать спочатку від материнського імунітету та спроможності до здійснення вродженої відповіді, а згодом – від ефективності набутих і адаптивних механізмів імунологічної пам'яті.

Саме тому, відношення до частої захворюваності на ГРЗ широко варіює – від спокійного для дітей перших років життя, до настороженого у дітей старше 6 років, у яких адаптивний імунітет у кооперації з вродженим повинен більш-менш легко справлятися із звичайною респіраторною інфекцією. Але якщо цього не відбувається і дитина продовжує часто хворіти й після 6 років, то виникають підозри про недостатність цих двох ланок антимікробного захисту, або про відсутність достатньої координації між вродженим та адаптивним імунітетами.

Така міжклітинна імунокомпетентна координація утворюється шляхом хімічної взаємодії різних учасників імунного процесу, тобто синтезом та вивільненням цитокінів, здатних пов'язати неспецифічний вроджений імунітет із специфічним адаптивним. До таких цитокінів відносяться такі, що утворюються фагоцитарними клітинами при першому контакті з патогеном та забезпечують запуск подальших захисних реакцій. Це насамперед, інтерлейкіни (ІЛ) – 1 β , ІЛ-6, ІЛ-10 та фактор некрозу пухлини (ФНП) – α .

Інтерлейкін-1 β синтезують та секретують різноманітні макрофаги. Основними мішенями є Т-клітини, В-клітини, ендотелій і тканинні клітини. ІЛ-1 викликає активацію лімфоцитів, підвищення адгезії лейкоцитів до ендотелію [1].

Інтерлейкін-6 утворюється макрофагами. Основні ефекти ІЛ-6 включають диференціювання В-клітин і стимуляцію білків гострої фази [2].

Інтерлейкін-10 є важливим протизапальним цитокіном. Його основними мішенями є Th1 клітини. Він викликає інгібування ІЛ-2 та інтерферону гамма. Він зменшує презентацію антигену та експресію МНС класу II дендритних клітин, костимулюючих молекул на макрофагах [3]. Два пов'язаних явища пояснюють важливість продукції ІЛ-10 у цьому контексті: по-перше, широкий спектр клітин, здатних виробляти цей цитокін, а по-друге, широкий вплив, який він здійснює на клітини-мішені. Під час інфекцій вироблення ІЛ-10 зменшує

пошкодження тканин хазяїна та полегшує виживання господаря [4].

Фактор некрозу пухлин- α призводить до перехресної активації нейроендокринної і усіх ланок імунної системи [5].

Якщо продукція та ліберація даних цитокінів буде порушена, то матиме місце дискоординація вроджених та адаптивних імунних процесів, клінічним наслідком чого є саме часта захворюваність на інфекційну респіраторну патологію. Саме для встановлення повноцінності такої кооперації було проведено дослідження сироваткових рівнів цитокінів, що продукуються фагоцитарними клітинами та мають вплив на адаптивний імунітет, у дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ, у порівнянні із дітьми, що хворіють епізодично.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Удосконалення діагностики імунних порушень у дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ, на підставі даних дослідження сироваткових рівнів деяких цитокінів, шляхом порівняння з показниками у дітей, що хворіють епізодично.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереження знаходилося 60 дітей віком від 6 до 10 років, з яких було сформовано 2 групи: 1) діти, які часто хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту ($n = 30$); 2) діти, які не хворіють часто на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту ($n = 30$).

Визначення «часті повторні респіраторні інфекції» у дітей базувалося на таких міжнародних критеріях: 1) більш ніж 6 епізодів інфекцій дихальних шляхів протягом 1 року; 2) більше 1 епізоду інфекції верхніх дихальних шляхів на місяць у період з вересня по квітень; 3) понад 3 епізоди інфекції нижніх дихальних шляхів протягом одного року [6].

Діти в групах спостереження були зіставлені за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю хвороби, супутньої патології. Клінічний метод складався з оцінки анамнезу, фенотипової характеристики дитини, загальноклінічних методів обстеження.

Кров для дослідження брали з кубітальної вени вранці натще. Обстеження проводилось в міській лабораторії клінічної імунології КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради (свідоцтво про атестацію № 004313 від 21.08.2015 р.) у динаміці: до й після лікування. Кількісне визначення концентрації інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α

в сироватці крові проводилося методом імуноферментного аналізу (ІФА) на фотометрі-аналізаторі «Humareader SINGLE» (Німеччина).

Референтні показники визначалися за сертифікованими нормативами лабораторії, де проводилося дослідження, та викладені у локальних протоколах з імунодіагностики у дітей КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовувався кутовий критерій Фішера ϕ (для зіставлення двох вибірок за частотою виявлення відхилень показників сироваткового вмісту цитокінів). Для оцінки ймовірності того, що за наявності виявленого відхилення дитина матиме часту захворюваність на ГРЗ використовувався метод розрахунку відношення шансів (ВШ). Значення ВШ від 0 до 1 відповідали зниженню ймовірності, більше 1 – її збільшенню, ВШ рівне 1 означало відсутність відмінностей.

Дослідження було проведено у відповідності з етичними принципами Медичного дослідження, проведеного на людях, які були прийняті

Гельсінкської Декларацією, і Якісною Клінічною Практикою (GCP).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати дослідження рівня цитокінів, що синтезуються макро- та мікрофагоцитарними клітинами, у дітей 1-ї та 2-ї груп спостереження, наведені у таблиці 1.

Дані, які наведені у таблиці, вказують, що серед дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ статистично значимо збільшується частота реєстрації високих показників вмісту у сироватці крові інтерлейкіну-6 (на 53,3%, $p < 0,05$), ФНП (на 63,3%, $p < 0,05$) та низьких показників інтерлейкіну-10 (на 33,3%, $p < 0,05$),

Було встановлено існування високої ймовірності (відношення шансів) того, що збільшення сироваткового вмісту інтерлейкіну-6, ФНП та зниження інтерлейкіну-10 від референтних значень асоційоване з наявністю збільшення частоти захворюваності на ГРЗ у дітей.

Таблиця 1

Кількість дітей 1-ї та 2-ї груп спостереження з відхиленнями рівнів цитокінів у сироватці крові

Діапазон величини показника	Група 1, n = 30	Група 2, n = 30	ВШ, ДІ 95%
Інтерлейкін-1β			
Вище норми ($\geq 5,01$ пг/мл)	5 (16,7%)	0	∞
У межах норми (0,02–5,00 пг/мл)	25 (83,3%)	30 (100,0%)	0
Нижче норми ($\leq 0,01$ пг/мл)	0	0	–
Інтерлейкін-6			
Вище норми ($\geq 7,01$ пг/мл)	21 (70,0%)*	5 (16,7%)	11,67 (3,38–40,22)
У межах норми (0,02–7,00 пг/мл)	9 (30,0%)	25 (83,3%)	0,09 (0,03–0,30)
Нижче норми ($\leq 0,01$ пг/мл)	0	0	–
Інтерлейкін-10			
Вище норми ($\geq 9,11$ пг/мл)	4 (13,3%)	0	∞
У межах норми (3,31–9,10 пг/мл)	16 (63,4%)	29 (96,7%)	0,04 (0,01–0,33)
Нижче норми ($\leq 3,30$ пг/мл)	10 (33,3%)*	1 (3,3%)	14,50 (1,72–122,40)
Фактор некрозу пухлини			
Вище норми ($\geq 8,22$ пг/мл)	22 (73,3%)*	3 (10,0%)	24,75 (5,86–104,60)
У межах норми (0,20–8,21 пг/мл)	6 (20,0%)	27 (90,0%)	0,03 (0,01–0,12)
Нижче норми ($\leq 0,19$ пг/мл)	2 (6,7%)	0	∞

Примітка: * – достовірність відмінностей від показників групи 2 ($p < 0,05$)

ОБГОВОРЕННЯ

Враховуючи вікові особливості функціонування імунної системи, часта захворюваність на ГРЗ дітей віком 6–10 років є реальною клінічною ситуацією, коли виникають підозри про формування або наявність будь-яких порушень протимікробного захисту – початкових неспецифічних реакцій (зокрема, фагоцитозу) або специ-

фічних реакцій, обумовлених слабким формуванням імунологічної пам'яті.

В даному дослідженні, ми спостерігали дітей, що мають повторні ГРЗ без тяжких бактеріальних ускладнень. Тобто, у них мали місце проблеми не з набутими антибактеріальними механізмами, а з бар'єрною спроможністю вродженого захисту – процесами імунного кліренсу та виключення, а отже – компонентів фагоцитарної ланки.

Однією з важливих функцій фагоцитарних клітин, окрім виконання функцій безпосереднього захоплення та лізису патогенів, є утворення хімічного забезпечення відповідного лейкоцитарного мікрооточення, шляхом продукції деяких цитокінів, зокрема інтерлейкінів -1 β , -6, -10 та ФНП- α . Саме сироваткову концентрацію цих цитокінів й було досліджено.

Кількість дітей, що часто хворіють, з підвищенням рівня ІЛ-1 β не мала статистично значущої різниці з дітьми 2-ї групи, хоча й мав місце тренд до більш високих значень. Тобто, рання реакція фагоцитарних клітин на потрапляння патогенів у дітей 1-ї групи є збереженою.

Збільшення кількості дітей з високим рівнем у сироватці крові ІЛ-6 та ФНП- α та низьким рівнем ІЛ-10, свідчить про посилену прозапальну налаштованість імунної відповіді, що з одного боку забезпечує посилений режим функціонування адаптивного протибактеріального захисту без інфекційних ускладнень, а з іншого боку – потенційно несе загрозу розвитку декількох варіантів негативних подій [7].

Перший варіант – це виснаження системи адаптивного захисту через надмірне залучення лімфоцитарних клітин в інфекційний процес з подальшим розвитком функціональної та кількісної їхньої недостатності, або навпаки – надмірним і неконтрольованим зростанням малодиференційованих субпопуляцій [8, 9].

Другий варіант – підвищена ймовірність формування системної асептичної запальної патології, зокрема – аутоімунної [3, 10].

Третій варіант – запальне клітинне та хімічне ушкодження тканин різноманітних органів і систем, що призведе до розвитку функціональних та/або органічних захворювань дитини у подальшому [11].

Загалом, дослідження сироваткових рівнів цитокінів, що продукуються фагоцитарними клітинами, показало, що у дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ, має місце тенденція до посилення прозапальної спрямованості імунних реакцій, що не забезпечує зниження загальної захворюваності на ГРЗ та є небезпечним збоку розвитку супутніх патологічних станів неінфекційного генезу.

ВИСНОВКИ

Серед дітей віком 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ статистично значимо збільшена частота реєстрації високих показників вмісту у сироватці крові прозапальних ІЛ-6, ФНП- α та низьких показників протизапального ІЛ-10, Встановлено існування високої ймовірності (відношення шансів) того, що збільшення сироваткового вмісту ІЛ-6, ФНП- α та зниження ІЛ-10 від референтних значень асоційоване з наявністю підвищення частоти захворюваності на ГРЗ у дітей.

REFERENCES

- Xu Z, Zhou X, Chen G. Expression and Mechanism of Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 2 (IL-2), Interleukin 8 (IL-8), BMP, Fibroblast Growth Factor 1 (FGF1), and Insulin-Like Growth Factor (IGF-1) in Lumbar Disc Herniation. *Med. Sci. Monit.* 2019; 25: 984–990.
- Petes C, Mariani MK, Yang Y, et al. Interleukin (IL)-6 Inhibits IL-27- and IL-30-Mediated Inflammatory Responses in Human Monocytes. *Front. Immunol.* 2018; 9: 256.
- Belghith M, Bahrini K, Kchaou M, et al. Cerebrospinal fluid IL-10 as an early stage discriminative marker between multiple sclerosis and neuro-Behçet disease. *Cytokine.* 2018; 108: 160–167.
- Peñaloza HF, Noguera LP, Riedel CA, Bueno SM. Expanding the current knowledge about the role of interleukin-10 to major concerning bacteria. *Frontiers in microbiology.* 2018; 9: 2047.
- Leandro CG, Ferreira E, Silva WT, Lima-Silva AE. Covid-19 and Exercise-Induced Immunomodulation. *Neuroimmunomodulation.* 2020; 27 (1): 75–78.
- Cuppari C, Colavita L, Miraglia Del Giudice M, et al. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2020; 31: 19–21.
- Freise N, Burghard A, Ortkras T, [et al.] Signaling mechanisms inducing hyporesponsiveness of phagocytes during systemic inflammation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology,* 134 (2): 134–146.
- Hop HT, Reyes AWB, Huy TXN, et al. Interleukin 10 suppresses lysosome-mediated killing of *Brucella abortus* in cultured macrophages. *Journal of Biological Chemistry,* 2018; 293 (9): 3134–3144.
- El Hajj H, Hleihel R, El Sabban M, et al. Loss of interleukin-10 activates innate immunity to eradicate adult t-cell leukemia-initiating cells. *Haematologica.* 2021; 106 (5): 1443.
- Yoshifuji H. Pathophysiology of large vessel vasculitis and utility of interleukin-6 inhibition therapy. *Modern rheumatology,* 2019; 29 (2): 287–293.
- Scherger S, Henao-Martinez A, Franco-Paredes C, Shapiro L. Rethinking interleukin-6 blockade for treatment of COVID-19. *Medical hypotheses.* 2020; 144: 110053.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.4](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.4)

Ю. В. Просветов, А. Ю. Гусарова, С. С. Барінов, А. В. Гусарова

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

Yu. V. Prosvetov, A. Yu. Gusarova, S. S. Barinov, A. V. Gusarova

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

КОРЕКЦІЯ ДЕЯКИХ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ НА ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНІ ПРЕПАРАТИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

Correction of some side effects to anti-tuberculosis therapy in modern conditions

Реферат

Введення. Туберкульоз не ліквідовано в жодній країні світу. Провідне місце в цій боротьбі відіграє хіміотерапія. В останні два десятиліття суттєво зріс рівень резистентного до протитуберкульозних препаратів туберкульозу, що сприяло зростанню загальної кількості побічних реакцій, часто важких та поширених.

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування та якості життя хворих на туберкульоз легень, на підставі наукового обґрунтування і розробки способів медикаментозної корекції токсичних побічних реакцій (ПР) протитуберкульозної терапії.

Матеріали і методи. Проведено аналіз 818 випадків ускладнень від застосування протитуберкульозних препаратів (ПТП), які зафіксовані у пацієнтів, що лікувалися в умовах Запорізького обласного протитуберкульозного клінічного диспансеру впродовж 2012–2016 рр. Реєстрація випадків ПР з роками зростала, що було пов'язано із підвищенням уваги до фармаконагляду.

Результати. При лікуванні пацієнтів на туберкульоз легень зі збереженою чутливістю до ПТП побічні реакції виникли у 48,8% випадках, при хіміорезистентних формах – у 51,2%. З ускладненнями на ПТП переважали хворі з резистентними формами процесу, що були віднесені до 4 категорії лікування. Їх частка склала 55,1%, що на 10,2% більше, ніж хворих зі збереженою чутливістю. У структурі ПР переважали гепатотоксичні реакції – 36,0%, які найчастіше (28,0%) були пов'язані зі застосуванням піразинамиду та які приходили до норми від застосування

Abstract

Introduction. Tuberculosis has not been eradicated in any country in the world. Chemotherapy plays a leading role in this fight. In the last two decades, the level of chemoresistant tuberculosis has increased significantly, contributing to an increase in the total number of side effects, often severe and widespread.

Purpose of the study. Improving the effectiveness of treatment and quality of life of TB patients. This is based on scientific substantiation and development of methods for drug correction of toxic side effects of anti-TB therapy.

Materials and methods. 818 cases of complications from the use of anti-TB therapy were analyzed among patients treated at Zaporizhzhia Regional Clinical TB Dispensary between 2012 and 2016. Side effects increased over these years, due to an increased attention to pharmacovigilance.

Results. During the treatment of patients with pulmonary TB with preserved sensitivity to anti-TB therapy, side effects occurred in 48,8% of cases and in chemoresistant forms 51,2%. Patients with resistant forms of the process which were assigned to the 4th category of treatment predominated with complications of anti-TB therapy. Their percentage was 55,1%, which was 10,2% more than patients with preserved sensitivity. The structure of side effects was dominated by hepatotoxic reactions (36,0%) which were most often (28,0%) associated with the use of pyrazinamide and later returned to normal from the use of ademethionine. In total, the use of pyrazinamide resulted in 40,4% of cases of side effects.

адеметіоніну. Всього від використання піразинаміду виникло 40,4% випадків ПР.

Висновки. Курсове застосування адеметіоніну сприяє нормалізації клініко-лабораторних показників, регресії симптомів токсичного ураження печінки, підвищує якість життя хворих на хіміорезистентний туберкульоз з токсичними побічними реакціями, що суттєво скорочує терміни перебування хворих у стаціонарі, підвищує ефективність лікування та комплаєнтність хворих.

Ключові слова: туберкульоз, терапія, побічні реакції.

Conclusions. The course of ademethionine helps to normalize clinical and laboratory parameters, regression of symptoms of toxic liver disease and improves the quality of life of patients with chemoresistant tuberculosis with toxic side effects of anti-TB therapy, which significantly reduces the length of hospital stay and increases treatment efficiency with compliance.

Keywords: tuberculosis, therapy, side effects.

ВСТУП

Туберкульоз на даний час не ліквідовано в жодній країні світу. Сталася непрогнозована ситуація. Інфекція вийшла з-під контролю. Причиною такої ситуації стало передчасне послаблення боротьби з цією недугою багатьма урядами світу. Зараз третина населення світу інфікована мікобактеріями туберкульозу. Протягом життя захворіти на активну форму туберкульозу здатна кожна десята людина. Від цієї хвороби в світі кожні 10 секунд помирає одна особа, а кожні 4 секунди одна людина стає хворою на цю інфекцію. Понад 1% населення земної кулі щорічно інфікується туберкульозом.

Світовий медичний загал поставив перед собою амбітне завдання – подолання епідемії туберкульозу (ТБ) у світі. Медики України не залишилися осторонь цієї проблеми і вважають подолання епідемії туберкульозу в державі однією з провідних завдань сьогодення. Задля вирішення цієї мети вдосконалюються різні методи діагностики та лікування. Провідне місце в цій боротьбі відіграє хіміотерапія (ХТ) [11]. Незважаючи на значні здобутки сучасної фтизіатрії, відсоток хворих, що успішно завершують лікування, залишається незадовільним. Так, успішне лікування нового випадку, за даними звіту Глобального контролю за туберкульозом 2019 р., повинно становити 85%. Стосовно ж лікарсько-стійкого туберкульозу (МЛС-ТБ) цей показник не перевищує 56% [12].

З виникненням МЛС-ТБ, особливо в 90-х роках ХХ століття, з'явилась необхідність у застосуванні протитуберкульозних препаратів (ПТП) II ряду та препаратів резерву [1]. Це сприяло зростанню загальної кількості побічних реакцій (ПР), нерідко важких та поширених, частота яких при застосуванні цих препаратів сягала 85–97%. Відомо, що вищезазначені препарати, окрім того, ще й менш ефективні та більш токсичні для хворих. Значний рівень побічних реакцій на ПТП II ряду та резерву негативно впливає на якість життя хворих. Окрім негативних соціально-побутових факторів та

некомплаєнтності хворих, незадовільна переносимість ПТП займає провідне місце серед предикторів невдачі лікування хворих на туберкульоз [2, 5, 8, 9]. Виникнення ПР залежить також і від наявності супутніх захворювань, що спостерігається у 69–82% пацієнтів [6].

У 2/3 хворих на туберкульоз лікування ускладнюється різними за важкістю та патогенезом ПР. Ці реакції на ПТП є найпоширенішою причиною формування неповноцінних схем лікування. Переривання хіміотерапії (ХТ) при лікуванні ТБ може сягати 11,3%, що пов'язують як із соціальними факторами, так й з незадовільною переносимістю ПТП [7]. Це сприяє набуттю хіміорезистентності, поширенню її спектру та формуванню невиліковних форм ТБ. Існують дані, які вказують на те, що виникнення двох чи більше ПР є фактором, які гальмують знебацелення [1].

Структура побічних реакцій на ПТП за клінічними проявами є неоднорідною. Визначити препарат, який став причиною ПР, достатньо складно. У структурі ПР значну питому вагу складають ускладнення з боку травної системи, зокрема гепатотоксичні реакції, серед яких 36–54% припадає на неспецифічний реактивний гепатит та 16–28% – на медикаментозний гепатит [6, 9].

Туберкульозний процес та довготривалий прийом антимікобактеріальної терапії (АМБТ), особливо у хворих з незадовільною переносимістю ліків, призводить до виникнення окислювального стресу, розвитку ендогенної інтоксикації, ушкодженню клітинних мембран внутрішніх органів, зростанню симпатикотонії та загального напруження структур вегетативної нервової системи, що порушує реактивні та адаптивні механізми організму [8].

У разі інтенсифікації вільно-радикального перекисного окислення (ВРПО) пошкоджуються білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти власних тканин організму. Існує достатньо робіт, що присвячені перекислому окисленню ліпідів (ПОЛ). Поряд з цим, треба відзначити вагому роль у розвитку змін в різних органах, які пов'язані з утворенням продуктів окислювальної модифікації білків

(ОМВ) – перекісного окислення білків (ПОБ). Продукти фрагментації окислювальних білків, як і самі модифіковані білки, мають надзвичайно негативне спрямування та виступають у ролі маркерів ендогенної інтоксикації [3]. Проте, роль цих патогенетичних механізмів у виникненні токсичних побічних реакцій (ТПР) вивчена ще недостатньо.

Врівноважує оксидативні процеси система антиоксидантного захисту (АОЗ), стан якої може оцінюватися за рівнем токоферолу, каталази, супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази, церулоплазміну та інших ферментних і неферментних антиоксидантів крові. Щодо забезпечення АОЗ, звертає на себе увагу також тіол-дисульфідні сполуки. До них відносять глутатіон (трипептид, який утворений цистеїном, глютаміном та гліцином), SH- та SS-групи білків та ферменти – глутатіонтрансфераза (знешкоджує ксенобіотики), глутатіонпероксидаза (знешкоджує радикали) і глутатіонредуктаза (відновлює глутатіон). У фізіологічних умовах ця система чітко врівноважена. При вираженому оксидативному стресі можливе зрушення в системі SH/SS у бік зменшення вільних SH-груп та накопиченням у подальшому продуктів ПОЛ і ПОБ, що посилює оксидативний стрес. Є низка робіт, які вказують на першочергову роль саме тіол-дисульфідної системи захисту організму від ВРПО та від чужорідних речовин [3]. Проте, роль цих показників при ТПР антимікобактеріальної терапії ХР ТБ вивчено недостатньо. У наш час існують рекомендації щодо симптоматичної корекції ПР, але ефект від такої терапії не є довготривалим.

Зараз ми ще не маємо достатнього досвіду щодо використання антиоксидантних препаратів у хворих з ТПР при лікуванні хіміорезистентного туберкульозу. Це спонукає до необхідності подальшого вивчення механізмів виникнення ускладнень ХТ та дослідження окислювального стресу у хворих з ТПР, пошуку шляхів корекції цих порушень за допомогою антиоксидантів з широким спектром фармакологічної дії.

Серед перспективних препаратів з універсальною гепатопротекторною дією при більшості ТПР антимікобактеріальної терапії ТБ викликає інтерес адеметіонін (адеметіоніну 1,4-бутандисульфонат). Засіб відіграє провідну роль у проміжному метаболізмі і є попередником таких важливих сполук, як холін, цистеїн, таурин, глутатіон, коензим-А та інші, виявляючи антиоксидантні властивості з універсальними протективними можливостями. Цитопротекторні, антихолестатичні та детоксикаційні властивості адеметіоніну можуть бути актуальними при терапії лікарсько-індукованих захворювань печінки [3, 4, 10].

Відомо, що у хворих на ХРТБ існує висока вірогідність наявності коморбідної патології [6].

Інколи достеменно невідомо, чим викликані токсичні побічні реакції АМБТ – це ускладнення коморбідної патології чи особливість функціонування детоксикаційної системи організму. Виникає необхідність у відокремленні проявів токсичних побічних реакцій АМБТ від проявів інтоксикаційного синдрому, зумовленого основним захворюванням.

Важливим є також вивчення структури порушення комплаєнтності хворими на ТБ та визначення ролі ускладнень АМБТ у порушенні режимів лікування, а також пошуку шляхів щодо підвищення мотивації та формування прихильності хворих до лікування [2, 5, 9].

МЕТА РОБОТИ

Підвищення ефективності лікування та якості життя хворих на туберкульоз легень, на підставі наукового обґрунтування і розробки способів медикаментозної корекції токсичних побічних реакцій протитуберкульозної хіміотерапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для визначення структури побічних реакцій у різних категорій хворих на ТБ легень (ТБЛ) проведено ретроспективний аналіз 818 випадків ускладнень на застосування ПТП, які були зафіксовані у пацієнтів, що лікувалися в умовах Запорізького обласного протитуберкульозного клінічного диспансеру (ЗОПТКД) впродовж 2012–2016 рр. Зафіксовано 43 випадки ПР у 2012 р., 161 – у 2013 р., 173 – у 2014 р., 225 – у 2015 р. та 216 випадків у 2016 р. Кількість випадків реєстрації ПР поступово зростала, що, ймовірно, було пов'язано із підвищенням уваги до фармаконагляду. При лікуванні пацієнтів на ТБЛ зі збереженою чутливістю МБТ до ПТП побічні реакції виникли у 399 (48,8%) випадках, при хіміорезистентних формах – у 419 (51,2%).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Більш детально було проаналізовано 225 випадків ПР у 2015 р. Серед хворих на ХРТБ, які лікувалися за IV категорією, зафіксовано 124 (55,1%) випадки від загальної кількості. При лікуванні повторних випадків ТБЛ, що були віднесені до II категорії, ПР зафіксовано у 21 (9,3%) випадку, а серед хворих на ВДТБ зі збереженою чутливістю до ПТП ускладнення АМБТ було зафіксовано у 80 (35,6%) випадках.

Найбільш часто фіксувалися гепатотоксичні реакції (81 пацієнт – 36,0%) та були пов'язані із застосуванням: піразинамиду – 63 (28,0% від загальної кількості випадків), рифампіцину – 14 (6,2%), ізоніазиду – 2 (0,9%) та етіонамиду – 2 (0,9%).

Диспепсичні явища спостерігались у 23 (10,2%) випадках: на протіонамід – 12 (5,3%), ПАСК – 8 (3,6%), рифампіцин – 2 (0,9%), моксіфлоксацин – 1 (0,4%).

Ототоксичні реакції зафіксовано у 21 (9,3%) випадках: на канаміцин – у 19 (8,4%), капреоміцину – у 2 (0,9%).

Нефротоксичні реакції – 19 (8,4%) випадках: капреоміцин – у 9 (4,0%), канаміцин – у 10 (4,4%).

Підвищення рівня сечової кислоти мало місце у 18 (8,0%) випадках та було пов'язано зі застоюванням піразинамиду.

Порушення з боку нервової системи зафіксовано у 20 (8,8%) пацієнтів: на циклосерин – у 12 (5,3%), ізоніазид – у 5 (2,2%), лінезолід – у 3 (1,3%).

Гіпотиреоз мав місце у 5 (2,2%) випадках при застосуванні ПАСК.

Гіпертермія від застосуванні рифампіцину спостерігалась у 2 (0,9%) хворих.

Порушення зору від етамбутолу – у 4 (1,8%), увеїт, пов'язаний із рифампіцином – у 1 (0,4%).

Кардіалгія, яку було асоційовано з прийомом етамбутолу – 1 (0,4%) випадок та гіпокаліємія від застосування капреоміцину – 1 (0,4%) випадок.

Фотодерматит виник у 1 (0,4%) пацієнта та був пов'язаний із застосуванням левофлоксацину.

Алергічні реакції спостерігались в 17 (7,5%) випадках: піразинамід – 10 (4,4%), рифампіцин – 6 (2,6%), ізоніазид – 1 (0,4%).

Таким чином, найбільш часто фіксувалися ТПР з боку печінки та шлунково-кишкового тракту – 104 (46,2%) випадки від загальної кількості ускладнень. Найчастіше ПР були пов'язані зі застосуванням піразинамиду – 91 (40,4%) випадок.

Оскільки 36% хворих на ТБ, які отримували АМБТ, мали гепатотоксичні ПР, виникла необхідність у застосуванні саме в цих випадках гепатопротекторного засобу. Ми звернули увагу на адеметіонін. Як вже зазначалося, засіб відноситься до препаратів універсальної гепатопротекторної дії і має досить широке застосування в різних сферах медицини. Проте, у фтизіатричній

практиці зазначений засіб не має широкого використання.

Обстежено 90 хворих на ХРТБ (з ПР на АМБТ 61 та 29 – без ПР), що лікувалися у КУ «Запорізький ОПТКД» ЗОР протягом 2015–2017 рр. Контрольну групу склали 23 практично здорових осіб – донорів крові: середній вік склав ($36,1 \pm 1,68$) років; чоловіків було 22 (68,7%), жінок – 10 (31,3%). Групи хворих та здорових осіб були відповідні, що дозволило проводити коректні порівняння. Пацієнти, у свою чергу, були розподілені на 4 групи:

- 1-а група – 31 хворий на ХРТБ легень із ПР на АМБТ, які отримували адеметіонін у пігулках;

- 2-а група – 30 хворих на ХРТБ легень із ПР на АМБТ, які не отримували адеметіоніну;

- 3-я група – 29 хворих на ХРТБ легень, без ПР на АМБТ та проявів ендогенної інтоксикації;

- 4-а група – 23 практично здорових осіб – донорів крові.

Критерії виключення: поширена резистентність до ПТП, хворі за 60 років, супутня патологія з боку інших органів і систем (цукровий діабет будь-якого типу, онкологічні захворювання, виявлення іншої тяжкої конкуруючої хвороби), ВІЛ, вірусні гепатити.

Лікування хворих на ХРТБ проводили із застосуванням ПТП згідно з діючим на той час наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз».

Додаткове патогенетичне лікування для корекції біохімічних порушень у хворих 1-ї групи складалось зі застосування препарату адеметіоніну протягом 2-х місяців у дозі 800 мг/добу (по 400 мг/2 р.).

Хворі в групах з відповідним типом специфічного процесу та по відношенню до здорових осіб за статтю та віком суттєво не відрізнялись, чоловіки і жінки в групах зустрічались з однаковою частотою (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих за віком та статтю

Показник	1-а група, n = 31		2-а група, n = 30		3-я група, n = 29		4-а група, n = 23	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	24	77,4	22	73,3	21	72,4	17	73,9
Жінки	7	22,6	8	26,7	8	27,6	6	26,1
Середній вік	39,32 ± 1,69		37,84 ± 1,62		39,39 ± 1,70		36,09 ± 1,68	

Примітка: * – відмінність у межах однієї групи ($p < 0,05$)

При розподілі за клінічними формами туберкульозу встановлено, що серед хворих усіх груп переважали інфільтративна (ІТ) та дисемінована

(ДТ) форми ТБЛ. У групах ці клінічні форми зустрічались майже з однаковою частотою (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих за клінічними формами туберкульозу

Клінічна форма	1-а група, n = 31		2-а група, n = 30		3-я група, n = 29	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вогнищева	2	6,5	1	3,3	2	6,9
Інфільтративна	17	54,8	15	50,0	19	65,5
Дисемінована	12	38,7	14	46,7	8	27,6

Профіль резистентності в першій групі був: до ізоніазиду і рифампіцину (HR) – у 19 (45,1%); ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу (HRE) – у 11 (35,5%); ізоніазиду, рифампіцину, етамбутолу, піразинаміду (HREZ) – у 6 (19,4%). У другій – HR у 12 (40,0%), HRE – у 13 (43,3%), HREZ – у 5 (16,7%). В третій – HR – у 15 (51,7%), HRE – у 9 (31,0%), HREZ – у 5 (17,3%) (табл. 3).

Групи також були репрезентативними за кількістю та типом токсичних побічних реакцій АМБТ. В обох групах переважали диспепсичні явища, гепатотоксичні реакції та порушення з боку центральної нервової системи. Розподіл хворих за кількістю та типом ПР представлений у таблиці 4.

Ураження гепатобіліарної системи було одним з найчастіших ускладнень внаслідок застосування АМБТ в нашому дослідженні. Тому було проаналізовано динаміку лабораторних показників стану печінки. Достовірне зниження АЛАТ після лікування зафіксовано лише в 1-й групі, причому у хворих цієї групи, які отримували адеметіонін) рівень цього показника після лікування був достовірно нижчий за показники хворих, які отримували тільки ПТП. Статистично значиме зниження рівня тимолової проби та АсАТ після лікування було зафіксовано тільки у хворих 1-ї групи, які отримували в якості гепатопротекторного засобу адеметіонін (табл. 5).

Таблиця 3

Розподіл хворих за профілем хіміорезистентності

Препарати	1-а група, n = 31		2-а група, n = 30		3-я група, n = 29	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
HR	14	45,1	12	40,0	15	51,7
HRE	11	35,5	13	43,3	9	31,0
HREZ	6	19,4	5	16,7	5	17,3

Таблиця 4

Розподіл хворих за типом та кількістю побічних реакцій на протитуберкульозні препарати

ПР	1-а група, n = 31		2-а група, n = 30	
	абс.	%	абс.	%
Диспепсичні явища	30	96,8	28	93,3
Артралгії	12	38,7	10	33,3
Гепатотоксичні реакції	22	70,9	21	70,0
Вестибулотоксичні	6	19,3	5	16,7
Порушення з боку ЦНС	18	58,1	19	63,3
Нефротоксичні реакції	5	16,1	4	13,3

Таблиця 5

Характеристика показників функції печінки у хворих з токсичними побічними реакціями антимікобактеріальної терапії (M ± m)

Фермент	Період	1-а група, n = 31	2-а група, n = 30	3-я група, n = 29
АЛАТ, ммоль/л (N 0,68)	До лікування	1,009 ± 0,148	0,947 ± 0,099	0,564 ± 0,04
	Після лікування	*0,517 ± 0,051**	0,776 ± 0,074**	0,603 ± 0,039
АсАТ, ммоль/л (N 0,45)	До лікування	0,623 ± 0,071	0,645 ± 0,062	0,491 ± 0,04
	Після лікування	*0,41 ± 0,046	0,569 ± 0,058	0,514 ± 0,058
Тимолова проба, ОД	До лікування	2,749 ± 0,29	2,833 ± 0,363	1,373 ± 0,124
	Після лікування	*1,612 ± 0,165**	2,036 ± 0,207**	1,52 ± 0,095

Також, з метою встановлення патогенетичних зв'язків токсичних побічних ускладнень АМБТ при лікуванні хіміорезистентного туберкульозу у хворих було досліджено стан глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи (табл. 6).

Так, у обох групах хворих з токсичними ПР антимікобактеріальної терапії було зафіксовано зниження активності каталази до початку лікування. Токсичні ПР зумовили подальше зниження цього показника у хворих 2-ї групи. Цей показник у хворих 1-ї групи після лікування був достовірно вищим у порівнянні з пацієнтами 2-ї групи. Рівень відновленого глутатіону мав тенденцію до зниження внаслідок токсичних ПР у хворих 2-ї групи, які отримували АМБТ без включення адеметіоніну, та був достовірно вищим після застосування у хворих 1-ї групи адеметіоніну. Також було зафіксовано достовірні

відмінності рівнів показників глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази.

Так, рівні активності цих ферментів були достовірно вищі після лікування хворих 1-ї групи, що отримували в якості патогенетичної корекції токсичних побічних реакцій АМБТ адеметіоніну в порівнянні з показниками хворих 2-ї групи, в яких активність цих ферментів, після лікування не змінилась.

Зазначені в таблиці показники хворих на туберкульоз з гарною переносимістю ПТП були близькі до даних здорових осіб. Застосування гепатопротектору хворим 1-ї групи суттєво підвищувало показники, що вивчалися, за двомісячної терапії до показників здорових осіб та хворих з гарною переносимістю АМБТ на відміну від пацієнтів 2-ї групи.

Таблиця 6

Характеристика стану глутатіонового ланцюга тіол-дисульфідної системи

Фермент	Період	1-а група, n = 31	2-а група, n = 30	3-я група, n = 29	4-я група, n = 23
Активність каталази, мкат/г/хв	До лікування	2,947 ± 0,267	3,084 ± 0,284	4,834 ± 0,338	4,355 ± 0,344
	Після лікування	*3,869 ± 0,283**	2,787 ± 0,19**	4,669 ± 0,27	
Глутатіон відновлений, мкмоль/г Нв	До лікування	1,076 ± 0,118	1,127 ± 0,124	1,346 ± 0,159	1,557 ± 0,153
	Після лікування	*1,493 ± 0,131**	1,033 ± 0,146**	1,214 ± 0,168	
ГР, мкмоль НАДФН/г Нв	До лікування	1,496 ± 0,183	1,502 ± 0,186	2,031 ± 0,268	2,426 ± 0,275
	Після лікування	*2,132 ± 0,253**	1,461 ± 0,192**	1,853 ± 0,221	
ГП, МО/г Нв	До лікування	12,021 ± 1,874	12,174 ± 1,808	15,357 ± 1,742	19,886 ± 1,567
	Після лікування	*17,265 ± 1,774**	11,908 ± 1,696**	14,094 ± 1,951	
ГТ, ммоль/хв/г Нв	До лікування	157,363 ± 18,236	153,47 ± 17,066	181,468 ± 12,452	191,336 ± 11,011
	Після лікування	*186,804 ± 14,656	147,967 ± 11,653	178,212 ± 15,455	
SH-групи, опт. щільн/г білка	До лікування	4,894 ± 0,369	4,936 ± 0,45	5,773 ± 0,507	6,58 ± 0,361
	Після лікування	*6,082 ± 0,388	4,781 ± 0,459	5,554 ± 0,452	

Примітка: * – відмінність показників достовірна до та після лікування ($p < 0,05$); ** – відмінність показників в порівнюваних групах після закінчення лікування достовірна

ВИСНОВКИ

1. Серед пацієнтів, у яких було зафіксовано ускладнення на протитуберкульозні препарати, переважають хворі з резистентними формами процесу, яких було віднесено до 4 категорії лікування. Частка таких хворих склала 55,1%, що на 10,2% більше ніж хворих на туберкульоз зі збереженою чутливістю, що можна пов'язати з більш значною токсичністю препаратів II ряду та резерву, а також з більш тривалим режимом терапії резистентних форм туберкульозу.

2. У структурі побічних реакцій переважали гепатотоксичні реакції – 81 (36,0%), які найчастіше (63 випадки – 28,0%) були пов'язані зі застосуванням у схемах лікування піразинаміду, та які приходили до норми при курсовому

призначенні адеметіоніну. Всього з використанням піразинаміду було пов'язано 91 (40,4%) випадків токсичних побічних реакцій.

3. Застосування адеметіоніну у комплексній терапії хворих на МЛС-ТБ відновлює баланс у глутатіоновому ланцюгу тіол-дисульфідної ланки антиоксидантної системи, сприяє значному (на 42,0%) збільшенню відновлених інтермедіатів тіол-дисульфідної системи, в порівнянні з контролем, підвищенню на 46,4% рівня відновленого глутатіону на тлі зниження вмісту його окисленої форми на 29,3% ($P < 0,05$).

4. Курсове введення адеметіоніну сприяє нормалізації клініко-лабораторних показників, регресії симптомів токсичного ураження печінки, підвищує якість життя хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень з токсичними

побічними ускладненнями антимікобактеріальної терапії, що суттєво скорочує термін перебу-

вання хворих у стаціонарі, підвищує ефективність лікування та комплаєнтність хворих.

REFERENCES

1. Byalik IB, Cherenko SA, Petrenko VM et al. Reserves for improvement of polychemotherapy results in patients with ineffectively treated previously and chronic destructive multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2010; 1: 43–46.
2. Velikaya OV, Akulova AV. Assessment of the quality of life of women patients with pulmonary tuberculosis using the SF-36 questionnaire. *Nauchnye vedomosti*. 2015; 16 (213): 110–115.
3. Gubergrits NB, Fomenko PG, Golubova OA et al. «Fatal chain» and ademetonine. *Modern Gastroenterology*. 2014; 4: 106–120.
4. Denisov OS. Influencing of donors of nitric oxide on intensity of synthesis of no in patients whith the first diagnosed destructive pulmonary tuberculosis during realization of an intensive phase of a chemotherapy. *Ukrainian Chemothrapeutic Journal*. 2010; 1-2 (23): 40–42.
5. Aniskina EA, Makarov II, Strakhov KA et al. Study of quality of life of patients with pulmonary tuberculosis. *Medicinskaya ekologiya*. 2012; 4: 58–62.
6. Kolpakova TA. The problem of comorbidity in the clinic of lung tuberculosis. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*. 2011; 2 (78): 48–51.
7. Melnyk VM, Novozhilova IA, Matusevich VG et al. The effectiveness of treatment of patients with newly detected tuberculosis and factors, worsening it nowadays. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2008; 2: 55–59.
8. Petrenko VI, Protsyuk RG. The problem of tuberculosis in Ukraine. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2015; 2 (21): 16–29.
9. Pyatnochka IT, Kornaha SI, Thoryk NV. About attitude to the treatment of TB patients. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2015; 1: 108–111.
10. Snegovoy AV, Manzyuk LV. Efficacy of Heptral® in the treatment of hepatic toxicity induced by cytostatic chemotherapy. *Opukholi zhenskoj reprodukativnoj sistemy*. 2010; 2: 47–52.
11. Feshchenko YuI, Litvinenko NA, Grankina NV et al. Treatment of patients with multidrugresistant and extensively drug resistant tuberculosis depending on the composition of individualized regimens: immediate and longterm results. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2021; 4 (47): 7–15. doi:10.30978/TB-2021-4-7.
12. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2019. Geneva: WHO; 2020. – P. 283.

Стаття надійшла до редакції 15.04.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.5](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.5)**Л. А. Василевська**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**L. A. Vasylevska**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ПОКАЗНИКИ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНІ ФОРМИ БЕШИХИ

Indicators of nonspecific resistance of the organism in patients with destructive forms of erysipelas

Реферат

Мета роботи. Оцінити показники неспецифічної резистентності організму у хворих на деструктивні форми бешихи.

Матеріали та методи. Проаналізовано 114 історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарні № 3» м. Запоріжжя за період 2019–2020 рр.

По формам захворювання хворі були розподілені таким чином: еритематозна – 24 (21,0%) – контрольна група; бульозна – 28 (24,6%), флегмонозна форма – 48 (42,1%), некротична – 14 (12,3%). Серед останньої у 10 хворих захворювання було обтяжено сепсисом. Померло 6 хворих, летальність склала 60%.

Результати. Серед різновидів бешихи деструктивні форми складають 79%. Комплементна активність сироватки крові у хворих з деструктивними формами бешихи при сприятливому перебігу захворювання достовірно підвищується, чого не спостерігається у хворих на сепсис. Значне підвищення НСТ-тесту дає інформацію про ступінь функціонального подразнення нейтрофілів периферичної крові під впливом збудників захворювання. Але його підвищення майже у 2 рази до моменту клінічного видужання свідчить про триваючу стимуляцію фагоцитуючих клітин периферичної крові, котрі зумовили зміни метаболічного профілю клітини. Зниження фагоцитарної активності у хворих на сепсис, можливо, пояснюється дефектом поглинальної здатності поліморфноядерних лейкоцитів, а його прогресивне зниження, певною мірою, може служити

Abstract

Purpose of the study. to evaluate the indicators of nonspecific resistance of the organism in patients with destructive forms of erysipelas.

Materials and methods. 114 case histories of patients who were hospitalized in the center of purulent septic surgery of KNP «City Hospital № 3» in Zaporozhye for the period 2019–2020 were analyzed.

According to the forms of the disease, patients were distributed as follows: erythematous – 24 (21,0%) – control group; bullous – 28 (24,6%), phlegmonous form – 48 (42,1%), necrotic – 14 (12,3%). Among the latter, 10 patients were aggravated by sepsis. 6 patients died, mortality was 60%.

Results. Complementary activity of blood serum in patients with destructive forms of erysipelas in a favorable course of the disease is significantly increased, which is not observed in patients with sepsis. A significant increase in the HCT-test provides information on the degree of functional irritation of peripheral blood neutrophils under the influence of pathogens. But its increase almost 2 times until the moment of clinical recovery indicates the ongoing stimulation of phagocytic cells of peripheral blood, which caused changes in the metabolic profile of cast iron. The decrease in phagocytic activity in patients with sepsis may be due to a defect in the absorption capacity of polymorphonuclear leukocytes, and its progressive decrease, to some extent, may be a marker of adverse disease outcome.

Conclusion. The degree of changes in the indicators of nonspecific resistance of the organism makes it possible to assess the reserves of the

маркером несприятливого результату захворювання.

Висновок. Ступень змін показників неспецифічної резистентності організму дає можливість оцінювати резерви імунної відповіді, визначати інтенсивність та динаміку перебігу деструктивних форм бешихи.

Ключові слова: деструктивні форми бешихи, неспецифічні фактори резистентності організму.

immune response, to determine the intensity and dynamics of destructive forms of erysipelas.

Keywords: destructive forms of erysipelas, nonspecific factors of resistance of an organism.

ВСТУП

На сьогодні захворюваність бешихою залишається високою без тенденції до зниження, займаючи значне місце в структурі тимчасової втрати працездатності, аж до інвалідизації, знижуючи якість життя [3].

Відзначається тенденція до збільшення кількості пацієнтів молодого і середнього віку. Більш ніж у 60% випадків бешиху переносять у віці 40 років та старше, хворіють переважно жінки. При цьому спостерігається перехід гострих форм у хронічні, змінюється клінічний перебіг в сторону обважчення інфекції і розвитку ускладнень [6].

Все частіше відмічається зміна клінічної симптоматики та перебігу захворювання з розвитком тяжких ускладнень та сепсису. В структурі пацієнтів з гнійно-некротичними ускладненнями, це хворі з деструктивними формами бешихи, які складають від 6,7 до 21%. Летальність серед некротичної форми хвороби коливається в межах від 5,8 до 81% [1].

Виникнення деструктивних форм бешихи можливо при наявності імуносупресії, що є одним із значущих патогенетичних ланок. Постійна стимуляція, виражений дисбаланс цитокінів безпосередньо впливають на тип і діяльність імунної відповіді, розвиток запальної реакції.

Неспецифічні фактори резистентності організму тісно пов'язані з механізмами специфічної імунної відповіді і є основою для вироблення повноцінного імунітету. Між ними існують синергічні відносини, що включають стереотипні (неспецифічні фактори захисту) і специфічні (клітинні і гуморальні) реакції [5].

Участі неспецифічних факторів природної резистентності цілком достатньо для повної та своєчасної інактивації мікробу тільки тоді, коли співвідношення мікроб/фагоцит не виходять за межі функціональної активності останнього. Відносна недостатність фагоцитів у вогнищі запалення є головною причиною розвитку гнійної інфекції та її ускладнень [7].

На сьогодні захворюваність бешихою залишається високою без тенденції до зниження, займаючи значне місце в структурі тимчасової втрати працездатності, аж до інвалідизації, знижуючи якість життя [2].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити показники неспецифічної резистентності організму у хворих на деструктивні форми бешихи і при розвитку у них сепсису.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано 114 історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарня № 3» м. Запоріжжя за період 2019–2020 рр.

По формах захворювання хворі були розподілені таким чином: еритематозна – 24 (21,0%), бульозна – 28 (24,6%), флегмонозна форма – 48 (42,1%), некротична – 14 (12,3%). Серед останньої у 10 хворих захворювання було обтяжено сепсисом. Померло 6 хворих, летальність склала 60%.

У гендерному відношенні: чоловіків – 47 (41,2%), жінок – 67 (58,8%). Вік пацієнтів склав $62,1 \pm 2,6$ років.

Серед супутньої патології найчастіше зустрічалися ішемічна хвороба серця, атеросклеротичний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, варикозна хвороба нижніх кінцівок та ін.

З показників неспецифічного імунітету вивчали фагоцитарну активність нейтрофілів (НСТ-тест, фагоцитарне число – ФЧ), активність комплементу по методикам, викладеним в методичних рекомендаціях «Уніфіковані методи обстеження хворих на стаціонарному та амбулаторному етапах лікування» [4]. Дослідження проведені при госпіталізації, на 7–8 і 12–16 добу.

Результати дослідження оброблені методом варіаційної статистики з використанням критерію Фішера-Стьюдента, а також непараметричних методами «Хі-квадрата» за допомогою парного критерію Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що серед різновидів бешихи її деструктивні форми складають 79%.

Відмічено, що у хворих з деструктивними формами бешихи відбувається значна ($P < 0,05$)

зміна показника комплементу активності крові, чого не спостерігалось у хворих контрольної групи. У динаміці дослідження деяке ($P > 0,05$) зниження активності комплементу при надхо-

дженні змінювалося достовірним ($P < 0,05$) його підвищенням на 7–8 та 12–16 добу лікування, що є показником активних реакцій зв'язування антитіла з антигеном (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка показників природної резистентності у хворих з деструктивними формами бешихи ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Строки дослідження		
		При госпіталізації	7–8 доба	12–16 доба
Комплемент, %	84,3 ± 3,8	82,3 ± 5,4	96,8 ± 2,4***	102,4 ± 8,6***
НСТ-тест, %	14,2 ± 0,6	19,4 ± 1,7*	24,3 ± 2,1***	16,1 ± 0,3
Фагоцитарне число, од.	3,3 ± 0,4	3,4 ± 0,3	3,6 ± 0,2	3,8 ± 0,3

Примітка: * – різниця з показниками контролю статистично достовірна ($P < 0,05$); ** – різниця з показниками при госпіталізації статистично достовірна ($P < 0,05$)

Зміст НСТ позитивних клітин як у хворих групи контролю, так і основної групи при надходженні відповідно в 1,4 рази перевищувало контрольні величини, підвищуючись на 7–8 добу. До моменту стабілізації захворювання (12–16 доба) спостерігалася чітка тенденція ($P < 0,05$) до нормалізації показника. Спонтанний НСТ-тест дає інформацію про ступінь функціонального подразнення нейтрофілів периферичної крові під впливом збудників інфекційних захворювань. У пацієнтів з деструктивними формами бешихи під час вступу зміст НСТ-активних клітин був значно підвищеним ($P < 0,05$). Однак, у хворих без сепсису відсоток підвищення клітин перевищував такий у хворих на сепсис ($P < 0,05$). У процесі динамічного спостереження відзначалося поступове зниження цього тесту, але до моменту стабілізації захворювання він залишався майже в 2 рази був вище норми у хворих сепси-

сом, наближаючись до нормальних показників у хворих без сепсису. Це свідчило про триваючу стимуляцію фагоцитуючих клітин периферичної крові, котрі зумовили зміни метаболічного профілю клітини. У померлих хворих з сепсисом активність НСТ-тесту різко і прогресивно знижувався, а в ряді випадків навіть не вдавалося виявити НСТ-позитивних клітин.

Фагоцитарне число при надходженні у хворих обох груп не відрізнялося від контрольних величин ($P > 0,05$), в динаміці дослідження воно підвищувалося, чого не спостерігалось у хворих з сепсисом.

У хворих з флегмонозною формою бешихи показники неспецифічної резистентності організму суттєво ($P < 0,05$) відрізнялися від аналогічних в порівнянні з еритематозною формою захворювання (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників природної резистентності у хворих з флегмонозною формою бешихи ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Строки дослідження		
		При госпіталізації	7–8 доба	12–16 доба
Комплемент, %	84,3 ± 3,8	76,4 ± 5,7*	85,4 ± 3,4**	86,4 ± 6,6**
НСТ-тест, %	14,2 ± 0,6	34,4 ± 2,3*	27,6 ± 3,1***	18,1 ± 0,8***
Фагоцитарне число, од.	3,3 ± 0,4	3,4 ± 0,2	3,6 ± 0,3	3,8 ± 0,4

Примітка: * – різниця з показниками контролю статистично достовірна ($P < 0,05$); ** – різниця з показниками при госпіталізації статистично достовірна ($P < 0,05$)

У хворих цієї групи при надходженні до стаціонару комплементна активність сироватки крові була більш, ніж на 10% нижче норми ($P < 0,05$) з чіткою тенденцією до нормалізації на 7–8 добу. До моменту стабілізації захворювання (12–16 доба) комплементна активність, в порівнянні з цифрами при надходженні, зростала

($P < 0,05$). У хворих, захворювання яких було ускладнене сепсисом, в динаміці дослідження відзначено зменшення комплементної активності, пік якої припадав на 12–16 добу ($P < 0,05$). Відзначено, що в померлих пацієнтів з сепсисом, рівень комплементу прогресивно знижувався.

Фагоцитарне число у хворих з деструктивними формами бешихи при надходженні достовірно не відрізнялося від контрольних величин ($P > 0,05$), тоді як у хворих з сепсисом воно було зниженим ($P < 0,05$). На 7–8 добу ФЧ зростало, досягаючи свого максимального значення до моменту стабілізації захворювання. Можливо, тимчасове падіння фагоцитарної активності пояснюється дефектом поглинальної здатності поліморфноядерних лейкоцитів в початковій стадії сепсису. У померлих хворих з сепсисом ФЧ в динаміці дослідження прогресивно знижувалося, що не відзначено у хворих без сепсису.

Отже, прогресивне зниження ФЧ у хворих сепсисом, певною мірою, може служити маркером несприятливого результату захворювання.

У хворих з некротичною формою бешихи рівень комплементу в динаміці дослідження достовірно ($P < 0,05$) перевищував контрольні величини, що свідчило про наявність активних реакцій зв'язування антигену з антитілом (табл. 3). У хворих, захворювання яких було ускладнене сепсисом, динаміку зміни рівня комплементу простежити не вдалося, так як ці пацієнти померли на 1–3 добу після госпіталізації.

Таблиця 3

Динаміка показників природної резистентності у хворих з некротичною формою бешихи ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Строки дослідження		
		При госпіталізації	7–8 доба	12–16 доба
Комплемент, %	$84,3 \pm 3,8$	$92,3 \pm 4,8^*$	$104,3 \pm 8,2^{**}$	$107,4 \pm 11,6^{**}$
НСТ-тест, %	$14,2 \pm 0,6$	$24,4 \pm 2,3^*$	$18,6 \pm 3,6^{***}$	$18,1 \pm 0,3^{***}$
Фагоцитарне число, од.	$3,3 \pm 0,4$	$3,4 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,4$

Примітка: * – різниця з показниками контролю статистично достовірна ($P < 0,05$); ** – різниця з показниками при госпіталізації статистично достовірна ($P < 0,05$)

У хворих цієї групи ФЧ змінювалося мало, хоча тенденція до його збільшення на 7–8 і 12–16 добу простежувалася. Навпаки, у хворих сепсисом низький рівень ФЧ простежувався на всіх етапах дослідження. Різде зниження ФЧ свідчило про нездатність фагоцитів перетравлювати захоплені мікроби. Такого роду фагоцити самі стають рознощиками мікробів в організмі, а їх лізис сприяє активації медіаторних реакцій.

ВИСНОВКИ

Ступень змін показників неспецифічної резистентності організму дає можливість оцінювати резерви імунної відповіді, визначати інтенсивність та динаміку перебігу деструктивних форм бешихи.

REFERENCES

1. Brazhnik E, Ostroushko A. Rozhstoe vospalenie v khirurgicheskoy praktike. Nauchnoe obozrenie. Mediczinskie nauki. 2016; 4: 14–17.
2. Gopatsa G, Yermakova L. Erysipelas: current state of the problem. Nauchnyy al'manakh. 2016; 1–2: 364–341.
3. Ratnikova L. Et al. Comorbidity of erysipelas and endocrine diseases. Nauchnyy al'manakh. 2016; 3: 341–6. doi:10.17117/na.2016.05.03.341.
4. Chernushenko E, Kogosova L, Goncharova S et al. Metodicheskie rekomendaczii. Unificirovanny'e immunologicheskie metody obsledovaniya bol'ny'kh na stacionarnomi ambulatornom e'tapakh lecheniya. Kiev: MZ USSR. 1988; 22. doi: <https://doi.org/10.22141/1997-2938.1-2.28-29.2015.80859>.
5. Bashkina O, Azhikova A, Pakhnova L, Samotrueva M. Nejroimmunnoe`ndokrinnaya regulyaczija fiziologicheskikh i patofiziologicheskikh proczessov v kozhe. Mediczinskaya immunologiya. 2019; 21: 807–820. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-5-807-820>.
6. Seymour C, Liu V, Iwashyna T et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 23 (8): 762–774. doi : 10.1001/jama.2016.0288.
7. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. Intensive Care Med. 2017; 43 (3): 304–377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18.

Стаття надійшла до редакції 30.03.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.6](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.6)

О. О. Савченко¹, С. Л. Подсевахіна¹, О. В. Ткаченко¹, Д. П. Мирний¹, Ю. В. Кацюба¹, А. І. Мирна²
 Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
 Запоріжжя, Україна

²Національний університет «Запорізька політехніка»
 Запоріжжя, Україна

O. A. Savchenko¹, S. L. Podsevahyna¹, O. V. Tkachenko¹, D. P. Myrnyi¹, Y. V. Katsiuba¹, A. I. Myrna²
 State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
 Zaporizhzhia, Ukraine

²National University «Zaporizhzhia Polytechnic»
 Zaporizhzhia, Ukraine

ПРОБЛЕМИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ПРИ КОВІД-АСОЦІЙОВАНИХ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЯХ

Problems of antibiotic therapy in kovid-associated hospital pneumonia

Реферат

Abstract

Вступ. Поява пандемії COVID-19 поставила перед фахівцями охорони здоров'я задачі, які пов'язані з наданням медичної допомоги хворим. Найбільш розповсюдженим проявом нового варіанту коронавірусної хвороби є пневмонія, а отже, перед лікарем встає питання діагностичної цінності окремих показників, а також – доцільності призначення антибактеріальної терапії.

Мета дослідження. Оцінити значимість клінічних, візуалізаційних, лабораторних методів для діагностики стану хворих при ковід-асоційованій пневмонії, визначити нюанси можливого призначення антибактеріальної терапії.

Актуальний текст. Головною проблемою у діагностиці ковід-асоційованих пневмоній є необхідність розмежування вірусного ураження легень і розвитку вторинної бактеріальної пневмонії. Вірусна пневмонія може бути різного ступеню важкості, але при цьому не потребує призначення антибактеріальної терапії. В той же час, приєднання бактеріальної флори на тлі вірусного ураження легень, вимагає негайного призначення антибактеріальних препаратів.

Слід зазначити, що наявні, на сьогоднішній день дані, свідчать про те, що приєднання бактеріальної інфекції до вірусного ураження легень, підтверджується не більше ніж у 8–10% хворих, тобто більшість хворих з коронавірусною хворобою не потребують призначення антибіотиків [1, 2, 3]. В той же час, у всьому світі при

Introduction. The advent of the COVID-19 pandemic has posed challenges to healthcare professionals. The most common manifestation of a new variant of coronavirus disease is pneumonia, and therefore, the doctor is faced with the question of the diagnostic value of certain indicators, as well as – the feasibility of prescribing antibacterial therapy.

The purpose of the study. Was to assess the importance of clinical, imaging, laboratory methods for diagnosing the condition of patients with covid-associated pneumonia, to determine the nuances of the possible appointment of antibacterial therapy.

Current text. The main problem in the diagnosis of covid-associated pneumonia is the need to differentiate between viral lung disease and the development of secondary bacterial pneumonia. Viral pneumonia can be of varying severity, but does not require antibacterial therapy. At the same time, the accession of bacterial flora on the background of viral lung disease, requires the immediate appointment of antibacterial drugs. It should be noted that the available data to date indicate that the accession of bacterial infection to viral lung disease is confirmed in no more than 8–10% of patients, ie most patients with coronavirus do not require antibiotics [1, 2, 3]. At the same time, worldwide, antibiotics associated with pneumonia-associated pneumonia are unreasonably common and, according to some studies, the proportion of

ковід-асоційованих пневмоніях антибіотики призначаються невиправдано часто і, за даними деяких досліджень, частка пацієнтів, що отримують антибактеріальну терапію коливається від 27% до 84% [1, 4, 5].

Висновки. Проблема ведення хворих на ковід-асоційовану пневмонію пов'язана з тим, що, на сьогоднішній день, не має конкретного критерію, який би дозволяв чітко відокремлювати вірусне ураження легень від вірусно-бактеріального. Традиційно для диференційної діагностики вірусної і бактеріальної пневмонії застосовуються дані клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Розповсюджений підхід до лікування з використанням антибіотиків в багатьох випадках не тільки не є виправданим, але і призводить до масового збільшення антибіотикорезистентності з подальшими ускладненнями. В кожному окремому випадку рішення повинно прийматися індивідуально з урахуванням усього спектру діагностичних і клінічних аспектів.

Ключові слова: ковід-асоційовані позалікарняна пневмонія та антибіотикотерапія.

Хворі, що інфіковані SARS-CoV-2, можуть мати різноманітний спектр клінічних симптомів, що залежить, перш за все, від об'єму ураження легень і супутньої патології [6, 7]. Для вірусного ураження легень характерним вважається сухий кашель, при приєднанні бактеріальної інфекції при SARS-CoV-2 кашель стає продуктивним [8]. Однак, за даними деяких досліджень, до 29% хворих, які мали тільки вірусне ураження легень, мав місце кашель з виділенням харкотиння [9, 10]. Слід зазначити, що поява у хворого, інфікованого SARS-CoV-2 гнійного харкотиння збільшує імовірність приєднання бактеріальної інфекції [11].

Фізикальні зміни в легенях при бактеріальній пневмонії можуть бути різноманітними: притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене та/або жорстке бронхіальне дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітація [11]. При вірусних пневмоніях фізикальні зміни мізерні і часто відсутні, що пов'язано з переважним ураженням інтерстиціальних тканин легень. В той же час, відомо, що при бактеріальних пневмоніях, викликаних *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* та іншими атипичними збудниками, фізикальні зміни в легенях також можуть бути відсутніми [12, 13]. Таким чином, клінічні ознаки не дозволяють чітко провести диференційну діагностику вірусного і бактеріального ураження легень при SARS-CoV-2.

У більшості пацієнтів з коронавірусною хворобою спостерігається нормальна кількість лейкоцитів, у однієї третини пацієнтів – лейкопенія [14]. Для бактеріальної пневмонії харак-

терним вважається лейкоцитоз $> 10-12 \cdot 10^9$ /л та/або палочкоядерний зсув $> 10\%$ [11]. Знову таки, для пневмоній, викликаних такими атипичними збудниками, як *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, характерним є відсутність лейкоцитозу [12, 13]. В той же час, лейкопенія часто має місце при бактеріальних пневмоніях у хворих на імунодефіцит і вважається фактором ризику несприятливого перебігу захворювання [11].

Conclusions. The problem of managing patients with covid-associated pneumonia is due to the fact that, to date, there is no specific criterion that would clearly distinguish viral lung disease from viral-bacterial. Traditionally, data from clinical, laboratory and instrumental research methods are used for the differential diagnosis of viral and bacterial pneumonia. A common approach to antibiotic treatment in many cases is not only unjustified, but also leads to a massive increase in antibiotic resistance with subsequent complications. In each case, the decision must be made individually, taking into account the full range of diagnostic and clinical aspects.

Keywords: covid-associated community-acquired pneumonia, antibiotic therapy.

терним вважається лейкоцитоз $> 10-12 \cdot 10^9$ /л та/або палочкоядерний зсув $> 10\%$ [11]. Знову таки, для пневмоній, викликаних такими атипичними збудниками, як *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, характерним є відсутність лейкоцитозу [12, 13]. В той же час, лейкопенія часто має місце при бактеріальних пневмоніях у хворих на імунодефіцит і вважається фактором ризику несприятливого перебігу захворювання [11].

Відомо, що СРБ є типовим маркером запалення та ураження. При вірусній пневмонії, особливо в перші дні захворювання, показники СРБ можуть бути низькими, а при бактеріальній пневмонії вони зазвичай збільшуються [14]. В той же час, цей показник збільшується і в імунопатологічну стадію коронавірусної хвороби (зазвичай на 5–7 день захворювання) і, таким чином, СРБ не може мати діагностичного значення для оцінки бактеріальної *Ko*-інфекції у цей період [15]. Рівень СРБ корелює із важкістю перебігу та прогнозом при пневмонії, викликаній SARS-CoV-2 [16, 17]. Однак рівень СРБ, як гострофазового показника, підвищується при будь-якому стані, що супроводжується розвитком запальної реакції, у тому числі і при вірусній інфекції. У зв'язку з цим, рівень СРБ не повинен використовуватися для обґрунтування призначення антибіотиків, бо пацієнти, які інфіковані SARS-CoV-2, можуть мати високий рівень СРБ при відсутності бактеріальної *Ko*-інфекції [18].

Експериментально доказано, що підвищення прокальцитоніну відбувається під дією ендотоксинів бактерій і корелює із ступенем важкості інфекції. При вірусній інфекції і небактеріальному

запаленні рівень прокальцитоніну не підвищується або підвищується слабо [19]. У зв'язку з цим, визначення рівня прокальцитоніну є доцільним для діагностики бактеріальної Ко-інфекції у хворих з ковід-асоційованою пневмонією [20, 21]. Значно підвищений рівень прокальцитоніну сильно підвищує ймовірність приєднання бактеріальної інфекції і вважається найбільш специфічним маркером для цього [18]. Однак, слід врахувати, що в деяких дослідженнях показано, що підвищення рівню прокальцитоніну може відбуватися і без приєднання бактеріальної інфекції, особливо у хворих з серцевою недостатністю і нирковою дисфункцією [22]. Крім того, найбільш прийнятний мінімальний рівень концентрації прокальцитоніну для відокремлення бактеріальної та вірусної інфекції, на сьогоднішній день, не встановлений [18]. Тому прокальцитонін, як і любий інший діагностичний показник, слід використовувати для ідентифікації бактеріальної інфекції у комплексі з іншими клінічними критеріями.

Як відомо, діагноз пневмонії завжди передбачає наявність локальних інфільтративних змін на рентгенограмі органів грудної клітки [11]. Для ковід-асоційованої пневмонії на рентгенограмі характерним є множинні білатеральні частки ущільнення (інфільтрації) легеневої тканини з нечіткими та нерівними контурами легеневої тканини, які розташовані переважно у базальних і субплевральних відділах [23, 24]. Інформативність рентгенографії збільшується із збільшенням тривалості перебігу пневмонії. При розгорнутій картині захворювання рентгенологічне обстеження дозволяє одержати інформацію про локалізацію і об'єм пневмонії, але диференційна діагностика етіології цих змін практично неможлива [24]. Іноді рентгенологічні зміни у вигляді білатеральних часток інфільтрації можуть виявлятися у пацієнтів після перенесеної коронавірусної хвороби. При відсутності клінічних ознак активного запального процесу, на момент дослідження, і анамнестичних даних за перенесений процес нещодавно, такі зміни слід трактувати, як прояви значних залишкових змін на рентгенограмі та рекомендувати динамічний нагляд, а не призначати антибактеріальну терапію [23]. Слід також пам'ятати про те, що часто при пневмонії, викликаній SARS-CoV-2, спостерігається уповільнений регрес інфільтрації та навіть парадоксальне збільшення приросту об'єму інфільтрації легеневої тканини на тлі поліпшення клінічної картини. Це розцінюється практикуючими лікарями, як негативна динаміка та приводить, за правилами, до зміни антибактеріальної терапії [23]. Однак існує думка, що у даному випадку, процес іде по шляху, так званої, організуючої пневмонії, яку, на даний час, вважають моделлю нормального відновлення легеневої тканини [25]. На жаль, стандартна рентгенографія має низьку чутливість у виявленні

початкових змін у перші дні і не може застосовуватися для ранньої діагностики ковід-асоційованих уражень легень [26].

КТ має максимальну чутливість у виявленні змін у легеневій тканині, що характерні для ковід-асоційованих пневмоній, її інформативність складає близько 93% [27].

Характерними на КТ змінами для пневмоній, викликаних SARS-CoV-2 є: двобічні інфільтрати у вигляді «матового скла» (інтерстиціальний тип інфільтрації) ± консолідація легеневої тканини (альвеолярний тип інфільтрації), що розташовані по периферії, переважно у середніх та нижніх зонах легень [28].

Симптом «матового скла» – це частка зниженої прозорості паренхіми легень, яка має незначну щільність. Цей симптом є характерним для вірусного ураження легень і свідчить про ураженні інтерстиціальної тканини. Але симптом «матового скла» не дозволяє провести етіологічну діагностику пневмоній, бо може розвиватися як при вірусних пневмоніях, не викликаних SARS-CoV-2, так і при різних неінфекційних захворюваннях [28]. Треба пам'ятати, що цей симптом, як правило, неможливо визначити на загальній рентгенограмі легень [26, 27]. Якщо у пацієнта, інфікованого SARS-CoV-2, виявлені зміни легень тільки у вигляді «матового скла», то це свідчить про чисто вірусне ураження легень і, таким чином, такий хворий не потребує антибактеріальної терапії [8].

Консолідація являє собою частку ущільнення паренхіми легень, що обумовлена накопиченням ексудату у альвеолах і найчастіше виявляється при бактеріальних пневмоніях [29]. Однак консолідація, тобто альвеолярна інфільтрація, може мати місце і без приєднання бактеріальної Ко-інфекції при прогресуванні пневмонії, викликаній SARS-CoV-2 [30, 31]. Таким чином, виявлені на КТ зміни не є абсолютно специфічними для будь-якого виду інфекції і не дозволяють виставити етіологічний діагноз поза епідеміологічної ситуації [31].

Як видно із вищеперерахованих даних, провести диференційну діагностику вірусних та бактеріальних уражень легень при ковід-асоційованих пневмоніях досить складно. Існуючи на сьогоднішній день рекомендації по цьому питанню, передбачають комплексну оцінку результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів обстеження.

Відомо, що антибіотики не діють на вірусну інфекцію. Призначення антибактеріальної терапії у пацієнтів з діагностованою ковід-асоційованою пневмонією, виправдано при наявності переконливих ознак приєднання бактеріальної інфекції [18]. До таких ознак відноситься: зміна сухого кашлю на продуктивний (особливо із виділенням гнійної мокроти) у хворого з підтвердженою SARS-CoV-2 інфекцією, значне

підвищення рівня прокальцитонину крові, підвищення рівню лейкоцитів крові $> 10-12 \cdot 10^9$ /л та/або палочкоядерний зсув $> 10\%$, наявність ознак консолідації (альвеолярної інфільтрації) паренхіми легень за даними КТ [8, 18, 29].

Слід підкреслити, що пацієнти, що мають важкий перебіг COVID-19 і госпіталізовані у ВІТ, мають більш високу ймовірність приєднання бактеріальної Ко-інфекції, тому емпірична антибіотикотерапія у цих хворих виправдана [18]. Крім того, згідно з рекомендаціями ВОЗ, допустимо проведення емпіричної антибіотикотерапії у хворих похилого віку, особливо проживаючих у будинках престарілих, і дітям у віці до 5 років [32].

Абсолютними показами для призначення антибіотиків при ковід-асоційованих пневмоніях є тільки підтверджена наявність бактеріальної інфекції, тобто позитивний результат мікробіологічного дослідження мокроти або крові [18]. Однак існує багато перешкод для втілення цього підходу до призначення антибіотиків у практиці. По-перше, при рутинному мікробіологічному дослідженні мокроти, позитивні результати не перевищують 30–50%. По-друге, досить важко розрізнити етіологічно значущих мікроорганізмів від сапрофітів, що присутні у носоглотці, при дослідженні мокроти. По-третє, для одержання результатів мікробіологічного дослідження потрібен час, як мінімум 3–5 днів. Тому у реальних клінічних умовах у більшості випадків антибактеріальну терапію призначають емпірично [11].

Емпірична антибактеріальна терапія позалікарняної вірусно-бактеріальної пневмонії проводиться з урахуванням найбільш ймовірних збудників пневмонії у хворого в залежності від важкості стану, наявності супутньої патології і ризику участі резистентних мікроорганізмів в її розвитку [11]. На жаль, існуючи на сьогоднішній день дані про найчастіші бактеріальні Ко-інфекції при коронавірусній хворобі, небагаточисленні і суперечливі. Тим не менш, у більшості досліджень найбільш частими Ко-інфекціями при коронавірусній хворобі були *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pn.* [33, 34, 35, 36].

При виникненні бактеріальної суперінфекції у хворих з середньотяжким, тяжким чи вкрай тяжким перебігом позалікарняної пневмонії коронавірусної етіології емпірична антибактеріальна терапія проводиться відповідно з існуючими національними рекомендаціями. В Україні емпірична антибіотикотерапія позалікарняної пневмонії регламентована положеннями адаптованої клінічної настанови, що затверджена Національною академією медичних наук у 2019 році [11].

Згідно з цими рекомендаціями для госпіталізованих хворих препаратами вибору є комбінація бета-лактамних антибіотиків (амінопеніциліни, переважно захищені, чи

цефалоспорино III покоління: цефтріаксон, цефотаксим) з макролідами (азітроміцин, кларитроміцин). Альтернативними антибіотиками є респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксіфлоксацин), що призначаються або в режимі монотерапії, або у комбінації з бета-лактамними антибіотиками.

На жаль, на практиці, необгрунтовано часто лікування ковід-асоційованих пневмоній, починають з респіраторних фторхінолонів, вважаючи їх більш ефективними, ніж бета-лактами. Однак, слід пам'ятати, що незважаючи на те, що спектр дії фторхінолонів є більшим, ніж у бета-лактамних антибіотиків (діють як на «типові» так і на «атипові» мікроорганізми) переваги фторхінолонів при респіраторних інфекціях не доказані [37]. Крім того, респіраторні фторхінолони мають багато побічних ефектів, у тому числі, розвиток тендиніту та розриву сухожилля, які значно посилюються у пацієнтів похилого віку, при порушенні функції нирок і у пацієнтів, що одержують кортикостероїди [18]. У зв'язку з цим, стартова терапія позалікарняної пневмонії респіраторними фторхінолонами вважається лікарською помилкою, якщо у пацієнта в анамнезі не має алергії на бета-лактамні антибіотики чи прийому цих препаратів у останні 3 місяці до розвитку пневмонії [11].

Стартову антибактеріальну терапію слід переглядати кожні 48–72 години. При відсутності ефекту чи погіршенню стану рекомендований перехід на альтернативну схему антибіотикотерапії. Однак, слід пам'ятати, що погіршення стану у хворого може бути пов'язано не тільки з неефективністю стартового антибіотика, але й з прогресуванням вірусної пневмонії, цитокіновим штормом, розвитком судинних та інших ускладнень.

Тривалість антибактеріальної терапії при позалікарняній пневмонії, як правило, складає не менше 7 днів. В останній час з'явилися дані, які аргументують зменшення тривалості лікування антибіотиками при наявності досягнення клінічного ефекту від початкової терапії [11, 38]. У реальних клінічних умовах тривалість антибіотикотерапії при лікуванні любого виду пневмонії, як правило, значно більша. Найчастіше продовження лікування антибіотиками лікарі аргументують наявністю у хворого залишкових змін на рентгенографії. Однак відомо, що регрес рентгенографічних змін при пневмонії значно відстає від динаміки клінічних ознак [11]. При вирішенні питання про тривалість антибіотикотерапії слід дотримуватися критерій «достатності»: стійке зниження температури $< 37,5^\circ$, зниження інтоксикації, відсутність дихальної недостатності, гнійної мокроти, зниження кількості лейкоцитів крові $< 10 \times 10^9$, відсутність негативної динаміки на рентгенограмі [11].

Таким чином, літературні дані свідчать про те, що у переважній більшості випадків, хворі

з ковід-асоційованими пневмоніями не потребують антибіотикотерапії, бо вони носять вірусний характер. Тим не менш, у всьому світі відзначається необгрунтовано часте призначення антибіотиків. Необхідно пам'ятати, що раннє профілактичне призначення антибіотиків не здатне попередити приєднання бактеріальної інфекції і вплинути на прогноз при ковід-асоційованій пневмонії [39]. Крім того, нераціональне застосування антибіотиків призводить до ряду небажаних побічних ефектів, які можуть значно погіршити стан хворого, а іноді і привести до життєзагрозливих наслідків [40]. Безпре-

цедентно широке застосування антибактеріальних препаратів у період пандемії COVID-19, що спостерігається у клінічній практиці, безумовно буде сприяти значному росту антимікробної резистентності і матиме дуже серйозні наслідки у майбутньому [41]. Тому до призначення антибактеріальних препаратів при ковід-асоційованих пневмоніях слід підходити зважено, комплексно оцінюючи клініко-лабораторні та інструментальні ознаки, що свідчать про приєднання бактеріальної інфекції і, таким чином, робить призначення антибіотиків обгрунтованим.

REFERENCES

1. Rawson TM, Moore LS, Zhu N. et al. Bacterial and Fungal Coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (9): 2459–2468.
2. Hughes S, Troise O, Donaldson H, et al. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary care setting/S. Hughes, . *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (10): 1395–1399.
3. Lansbury L. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *J Infect.* 2020; 81 (2): 266–275.
4. Vaughn VM. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial co-infection in patients hospitalized with COVID-19: a multihospital cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2021; May 18: 72 (10): 533–541.
5. Langford BJ. Bacterial co-infection and secondary fection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; Dec; 26 (12): 1622–1629.
6. Wang D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11) 1061–1069.
7. Sun P. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. A single meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; Jun; 92 (6): 612–617.
8. Belevskij AS. Algoritm naznacheniya antibakterialnoj terapii pri SARS-Cov-2-associirovannyh povrezhdeniyah lyogkih u pacientov s COVID-19. *Metodicheskie rekomendacii.* M.: 2020: 12 s.
9. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506.
10. Kouhsari E. Clinical, epidemiological, laboratory, and radiological characteristics of novel Coronavirus (2019-nCoV) in retrospective studies: A systemic review and meta-analysis. *Indian J. Med. Microbiol.* 2021; Jan; 39 (1): 104–115.
11. Feshenko YuI, Belosludceva KO, Golubovska OA, ta in Negospitalna pnevmoniya u doroslih osib: etiologiya, patogenez, klasifi kaciya, diagnostika, antimikrobna terapiya ta profilaktika. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazah.* K. 2019; 94 s.
12. Basarab M, Macrae MB, Curtis CM. Atypical pneumonia. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (3): 247–251.
13. Cilloniz C. Community-acquired pneumonia related to intracellular pathogens. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (9): 86–137.
14. Mason CY. Exclusion of bacterial co-infection in COVID-19 using baseline inflammatory markers and their response to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 2021; 76 (5): 1323–1331.
15. Gao Y. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 791–796.
16. Tan C, Huang Y, Shi F et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 856–862.
17. Wan S. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 797–806.
18. Nakaz MOZ Ukraini № 638. Protokol nadannya medichnoyi dopomogi dlya likuvannya koronavirusnoyi hvorobi (COVID-19). Vid 06.04.2021 r. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-06042021--638-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
19. Linscheid P. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel

product of human adipose tissue. *Endocrinology*. 2003; Dec; 144 (12): 5578–84.

20. Wolfisberg S. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Review Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022; Jan; 59 (1): 54–65.

21. Williams EJ, Mair L, de Silva TJ, et al. Evaluation of procalcitonin as a contribution to antimicrobial stewardship in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *J. Hosp. Infect.* 2021; 110: 103–107.

22. Covington E, Megan Z, Roberts I, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Review Pharmacotherapy*. 2018; May; 38 (5): 569–581.

23. Gavrilov PV, Lukina OV, Smolnikov UA, Korobejnikov SV. Rentgenologicheskie izmeneniya v lyogkih, svyazannye s novoj koronavirusnoj infekciej. *Luchevaya diagnostika*, 2020;2 (11): 29–36.

24. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clinical Imaging*. 2020; 64: 35–42.

25. Yudin AL. Aspects of computed tomography in diagnostics of organizing pneumonia. *REJR*. 2019; 9 (3): 176–189.

26. Ng W, Lee E, Yang J, et al. Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020; 2 (1): 58–72.

27. Tao Ai. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; 296 (2): 32–40.

28. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *J. Roentgenol*. 2020; (14): 1–7.

29. Feshenko YuI. Osoblivosti urazhennya legen pri COVID-19. *Ukr. pulmonologichnij zhurnal*, 2021;1: 5–12.

30. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295: 210–217.

31. Hani C. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020; 101 (5): 263–268.

32. Rekomendacii VOZ. Klinicheskoe vedenie sluchaev COVID-19. Variativnye rekomendacii. Versiya ot 25.01.2021 g. 109 s.

33. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents?. *Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53 (4): 505–512.

34. Hoque MN. Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. Hoque et al. *Review Microb Pathog*. 2021; 156: 104941.

35. Sharov KS. SARS-CoV-2-related pneumonia cases in pneumonia picture in Russia in March- May 2020: Secondary bacterial pneumonia and viral co-infections. *J Glob Health*. 2020; 10 (2): 020504.

36. Russell CD. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHOCCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe*. 2021; 2 (8): 354–365.

37. Karageorgopoulos ED. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008; 178 (7): 845–854.

38. Feshhenko JuI, Dzublyk OJa. Negospital'na pnevmonija, asocijovana z COVID-19: pogljad na likuvannja. *Ukrai'ns'kyj pul'monologichnij zhurnal*, 2020; 2: 5–12.

39. Buetti N. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81 (2): 148–149.

40. Aldeyab MA. A point prevalence survey of antibiotic use in four acute-care teaching hospitals utilizing the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) audit too. *Epidemiol. Infect*. 2012; 140 (9): 1714–20.

41. Huttner B. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!. *Clin Microbial Infect*. 2020; 26 (7): 808–810.

Стаття надійшла до редакції 20.05.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.7](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.7)**І. І. Труфанов***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна***I. I. Trufanov***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

ПОМИЛКИ ТА УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ОПЕРАТИВНОМУ ЛІКУВАННІ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК ТАЗУ

Mistakes and complications in the surgical treatment of pelvic fractures

Реферат

Незадовільні результати лікування важких пацієнтів із травмою тазу в лікувальних медичних установах пояснюються цілою низкою причин, які можливо розділити на три групи: організаційні, лікувально-діагностичні та тактичні. Первинна інвалідизація при важких ушкодженнях тазу становить в середньому 14%, а у постраждалих із комбінацією ушкоджень тазу та вертлюжної западини повна соціальна реабілітація досягається не більше, ніж в половині випадків

Мета роботи. Клінічна оцінка помилок та можливих ускладнень при оперативному лікуванні та післяопераційному введенні хворих з переломами кісток тазу та шляхи їх профілактики.

Матеріали і методи. У період з 2013 по 2018 рр. було проліковано 155 пацієнтів з переломами кісток тазу.

Результати. Відмова від оперативного лікування при переломовивихах задньо-верхнього краю вертлюгової западини з поворотом фрагменту і вивихом стегна та іншими переломами тазових кісток, що важко вправляються і погано утримуються, є вкрай небезпечною. В таких випадках усунути зміщення консервативними методами неможливо і відмова від оперативного лікування тягне за собою неправильне зрощення перелому та інвалідність.

Висновки. Активна хірургічна тактика надання первинної допомоги хворим з переломами кісток тазу знижує ризик летальних випадків, дає можливість транспортувати хворого в клініку хірургії тазу. Ретельне передопераційне

Abstract

Unsatisfactory results of treatment of severe patients with pelvic trauma in medical institutions are explained by a number of reasons, which can be divided into three groups: organizational, medical-diagnostic and tactical. Primary disability in severe pelvic injuries averages 14%, and in patients with a combination of pelvic and acetabular injuries complete social rehabilitation is achieved in no more than half of cases. pelvic bones and ways to prevent them.

Materials and methods. In the period from 2013 to 2018, 155 patients with pelvic fractures were treated.

Results. Refusal of surgical treatment for fractures of the posterior-upper edge of the acetabulum with rotation of the fragment and dislocation of the thigh and other fractures of the pelvic bones, which are difficult to exercise and poorly maintained, is extremely dangerous. In such cases, it is impossible to eliminate the displacement by conservative methods and the refusal of surgical treatment entails improper fracture fusion and disability.

Conclusions. Active surgical tactics of primary care for patients with pelvic fractures reduces the risk of death, allows to transport the patient to pelvic surgery clinics. Careful preoperative planning reduces the risk of tactical errors. Postoperative rehabilitation should be aimed at the prevention of osteoarthritis and aseptic necrosis of the femoral head.

Keywords: multiple trauma, nonunion, pelvic bone fracture, reparative regeneration, aseptic necrosis of the femoral head.

планування знижає ризик тактичних помилок. Післяопераційна реабілітація має бути направлена на профілактику артрозу та асептичного некрозу голівки стегнової кістки.

Ключові слова: множинна травма, незрощення, перелом кісток тазу, репаративна регенерація, асептичний некроз голівки стегнової кістки.

ВСТУП

Незадовільні результати лікування важких пацієнтів із травмою тазу в лікувальних медичних установах пояснюються цілою низкою причин. У числі провідних, виступає недостатній обсяг медичної допомоги в ранньому періоді після травми і, як наслідок, спостерігається загибель хворих або розвиток ранніх посттравматичних ускладнень. Інша причина негативних результатів полягає в помилках, які допущені на етапі оперативного лікування або післяопераційного введення хворих, а саме в своєчасно не усунених зміщеннях кісткових уламків тазового кільця, що призводить до деформації тазу, розвитку дегенеративно-дистрофічних процесів в кульшових суглобах, вторинних функціональних порушень статичної та динамічної [1, 5]. Первинна інвалідація при важких ушкодженнях тазу становить в середньому 14%, а у постраждалих із комбінацією ушкоджень тазу та вертлюгової западини повна соціальна реабілітація досягається не більше, ніж в половині випадків. Внутрішньосуглобові переломи вертлюгової западини дуже часто ускладнюються дегенеративними змінами не тільки самої вертлюгової западини, а і голівки стегнової кістки [4].

Помилки в лікуванні переломів кісток тазу та пов'язані з цим ускладнення можливо розділити на три групи:

1) Організаційні (необґрунтоване переміщення постраждалих з одного лікувального закладу до іншого без надання первинної хірургічної стабілізації тазу; недостатня підготовка молодих лікарів ЦРЛ в розрізі надання допомоги постраждалим з тяжкими переломами кісток тазу; можлива відсутність медичної інформації про надану допомогу, що порушує етапність лікування);

2) Лікувально-діагностичні (недооцінка реальної крововтрати у постраждалих з переломами кісток тазу; неповне виведення пацієнта з шокowego стану; неповне рентгенологічне обстеження, відсутність КТ-сканів; дефекти первинного клінічного обстеження)

3) Тактичні (виконання остаточної хірургічної стабілізації тазу до виведення з шоку без належного анестезіологічного супроводу; недостатня первинна корекція крововтрати; численна група помилок при хірургічному лікуванні на етапі надання кваліфікованої медичної допомоги, такі як мальпозиція уламків, травматичні

доступи – наприклад: здухвинно-поперековий; обширні доступи до крижів, видалення великих фрагментів кісток, необґрунтоване залишення серветок, травматизація нервових корінців); пізній початок реабілітаційних заходів та вертикалізації постраждалого).

МЕТА РОБОТИ

Клінічна оцінка помилок та можливих ускладнень при оперативному лікуванні та післяопераційному введенні хворих з переломами кісток тазу та шляхи їх профілактики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У період з 2013 по 2018 рр. у відділенні травматології з ліжками політравми КНП «Міська лікарня швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя» та КНП «Міська лікарня № 9» було проліковано 155 пацієнтів з переломами кісток тазу. Гендерний склад: чоловіків – 89 (57,42%), жінок – 66 (42,58%). Вікові показники: середній вік – 48,84 років, мінімальний вік – 16 років, максимальний – 92 роки (медіана – 54 р.). Загальні показники оперативної активності: оперативне лікування – 64 (41,2%); консервативне лікування – 91 (58,8%). У 105 постраждалих (67,86%) відзначені дорожньо-транспортні травми, у 39 (25%) – кататравма, у 3 (7,14%) – виробничі, інші – 12 (5,2%). Тяжкість політравми за шкалою ISS менше 17 балів констатована у 94 пацієнтів (60,7%), від 17 до 25 – у 44 (28,4%), від 26 до 40 – у 3 (9,2%), понад 40 – у 3 (2%). Критеріями виключення з дослідження були пацієнти, які мали відкриті переломи, ускладненні переломи з пошкодженнями внутрішніх органів в ділянці малого тазу (пошкодження сечового міхура, прямої кишки та інше) та які, відмовились від лікування згідно клінічних настанов (лікування нестабільних переломів на скелетному витягненні та інше). Вибір методу остеосинтезу проводили за класифікацією за Ле-Турнелем. Оперативний доступ виконували згідно з патоморфологією пошкодження. Використовували модифіковані внутрішньотазові доступи Стоппа та через «латеральне вікно»; задні доступи Кохера-Лангенбека. На тлі зниження загальних потенцій організму до зрощення переломів після множинної травми, ми включили в алгоритм лікування введення плазми збагаченої тромбоцитами під ЕОП-контролем

(в середньому 3–5 процедур через 7 діб), не раніше ніж через місяць після травми.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Неповна репозиція уламків або недостатнє анатомічне відновлення основних відділів тазу призводить до поганих функціональних результатів лікування. У цю групу відносять неповне вправлення вивиху половини тазу, неусунення підвивиху стегна. Відсутність систематичного рентгенівського контролю в процесі лікування хворих з переломами тазу може служити причиною невиявленого вторинного зміщення уламків. До віддалених ускладнень переломів кісток тазу відносяться тромбози і емболії, нагноєння тазової клітковини, гематоми і сіроми, порушення чутливості та рухів в нижніх кінцівках, порушення функцій тазових органів (порушення ерекції, труднощі сечовипускання і дефекації).

Приводимо приклад незрощення перелому кісток тазу після оперативного лікування. Хворий Д., 54 р., травма внаслідок ДТП, отримав двоколонний перелом кісток тазу справа, перелом хірургічної шийки правої плечової кістки. Був прооперований: доступом Кохера-Лангенбека з остеотомією великого вертлюга. Через рік після оперативного лікування знаходиться під наглядом для вирішення тактики подальшого лікування, фіксуючи гвинти та проволочка з великого вертлюга видалена (рис. 1).

Відмова від оперативного лікування при переломовивихах задньо-верхнього краю вертлюгової западини з поворотом фрагменту і вивихом стегна та іншими переломами тазових кісток, що важко вправляються і погано утримуються, є вкрай небезпечною [2]. У цих випадках усунути зміщення консервативними методами неможливо і відмова від оперативного лікування тягне за собою неправильне зрощення перелому та

інвалідність. При занадто ранньому осьовому навантаженні, особливо при переломах кульшової западини, відбувається додаткова травматизація пошкодженого хряща.

Особливе місце має пошкодження вертлюгової западини, та як наслідок, розвиток коксартрозу, що призводить до різкого обмеження функціонування кульшового суглобу [3]. Найбільш ефективним методом лікування коксартрозу є ендопротезування, що згідно галузевих настанов, відповідає III групі інвалідності. За період 2016–2019 рр. на базі КНП «ЗМЛЕМД»ЗМР та КНП «МЛ № 9» ЗМР було прооперовано 28 пацієнтів з переломами ділянки вертлюгової западини, з них в результаті розвитку артрозу кульшового суглобу було проведено ендопротезування у 3 випадках (10,7%). Навіть контузієне пошкодження головки стегнової кістки у віддаленому періоді після травми сприяє до розвитку артрозу, навіть у молодих пацієнтів віком до 30 років у двох випадках (7,1%) (рис. 2).

Запорізька обласна травматологічна МСЕК проводить огляд хворих з різними видами травм опорно-рухового апарату, в тому числі з травмами тазу та їх наслідками. За її даними, кількість хворих після переломів кісток тазу за 2014–2018 рр. становить 44 особи. Проведений аналіз матеріалу, виявив загальні тенденції неухильного зростання кількості виходу хворих з травмою тазу на інвалідність, що підтверджує світову статистику. Незважаючи на активне впровадження хірургічного лікування переломів кісток тазу у сполученні з іншими полісегментарними ушкодженнями, тенденція однак не має схильності до зменшення [7].

Окрема група ускладнень, це гнійно-запальні процеси після оперативного втручання. У 1 хворого через рік після операції настало пізнє гнійне ускладнення – серозна норича на тлі повного зрощення та повної соціальної та медичної реабілітації хворого (рис. 3).



Рис. 1. КТ-скани хворого після оперативного лікування перелому кісток тазу, де виявлено незрощення та асептичний некроз голівки стегнової кістки

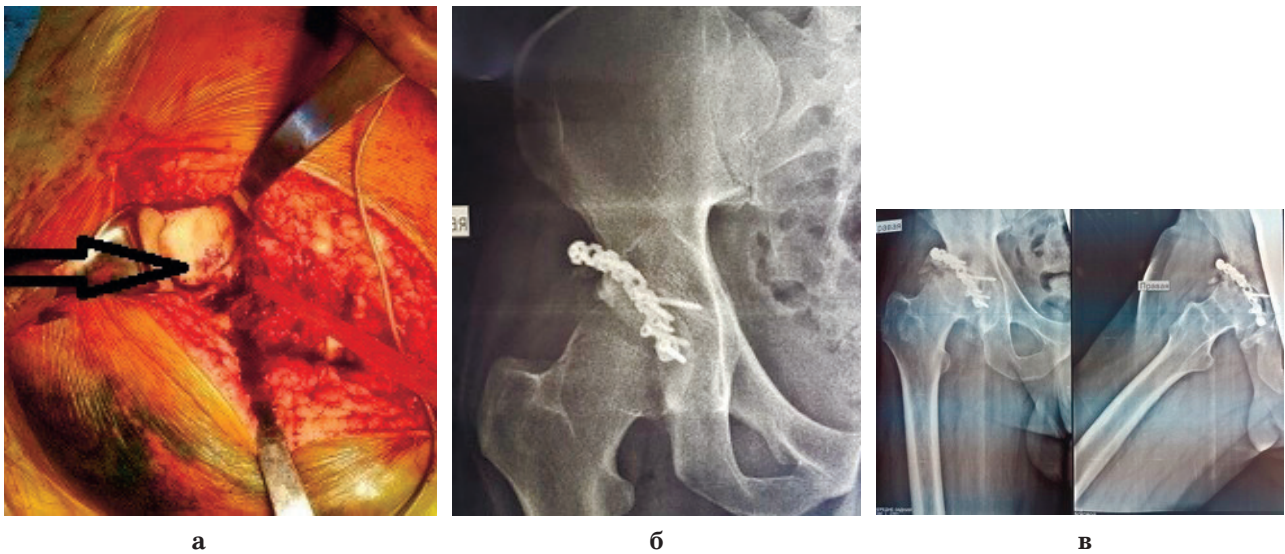


Рис. 2. а – Зона контузії голівки стегнової кістки, виявлена під час оперативного втручання; б – рентгенограма через рік після оперативного втручання; в – рентгенограма через 2 роки, що демонструє розвиток асептичного некрозу голівки стегнової кістки



Рис. 3. а – Фістулограма; б – рентгенограма після видалення платин з переднього напівкільця через 1 рік після операції з металоостесинтезу (хворий Г., 36 р.)

Ятрогенне пошкодження сідничного нерву, за даними світової літератури, спостерігається в діапазоні 0–8%. В нашому дослідженні мали 3,5% ятрогенних пошкоджень сідничного нерву після оперативного втручання, як правило заднім доступом за Кохером-Лангенбеком. Однак в терміни від 6 місяців до 1 року мали регрес неврологічної симптоматики на фоні проведення нейротропної терапії, що вказує на тракційне або контузійне пошкодження нерву.

ВИСНОВКИ

Активна хірургічна тактика надання первинної допомоги хворим з переломами кісток тазу знижує ризик летальних випадків, дає

можливість транспортувати хворого в клініки хірургії тазу. Ретельне передопераційне планування знижує ризик тактичних помилок. Вибір методу оперативного втручання повинен бути диференційованим та вирішуватись індивідуально згідно патоморфології пошкодження. Найбільш інвалідізуючі наслідки мають пошкодження в ділянці вертлюгової западини. Післяопераційна реабілітація має бути направлена на профілактику артрозу та асептичного некрозу голівки стегнової кістки. Потребують удосконалення окремі методики травматологічної допомоги, спрямовані на зниження їх травматичності, а також профілактичні заходи розвитку загальних і місцевих ускладнень у постраждалих з поєднаною травмою тазу.

REFERENCES

1. Gänsslen A, Müller M, Nerlich M, et al. Acetabular Fractures. Diagnosis, Indications, Treatment Strategies. Thieme. 2017. 339 P.
2. Hayes PJ, Carroll CM, Roberts CS, et al. Operative treatment of acetabular fractures in the Medicare population. Orthopedics. 2013; 36 (8): 1065–1070.
3. Barei DP, Shafer BL, Beingessner DM. [et al.] The impact of open reduction internal fixation on acute pain management in unstable pelvic ring injuries J. Trauma. 2010 (68); 4: 949–953.
4. Gänsslen A, Wiebking U, Steinke B, Pape H, Krettek C. Long-term results after single screw fixation of posterior wall fractures of the acetabulum. Eur J Trauma. 2004; 1: 146.
5. Iselin LD, Wahl P, Studer P, Munro JT, Gautier E. Associated lesions in posterior wall acetabular fractures: not a valid predictor of failure. J Orthop Traumatol. 2013; 14 (3): 179–184.
6. Burluka VV. Surgical treatment of victims with unstable pelvic injuries with polytrauma [dissertation]. Kyiv, Ukraine; Ukrainian Military Medical Academy; 2018. 369p.
7. Trufanov II, Tribyshniy OV, Klyackiy UP et al. Medical and social consequences of pelvic bone fractures according to Zaporizhzya traumatological medical and social expert commission. Modern Medical Technology. 2021; 1 (48): 36–43.

Стаття надійшла до редакції 05.04.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.8](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.8)**О. О. Ковальов**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**O. O. Kovalov**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ЧИ МОЖЛИВИЙ СКРИНІНГ РАКУ ПІД ЧАС ВІЙНИ?

Is cancer screening during war?

Реферат

Проблема раку під час війни та після закінчення бойових дій в Україні загостриться. За деякими оцінками, онкологічна захворюваність і смертність у нашій країні може перевищити довоєнний рівень.

Поряд з контактами з канцерогенами, важливими факторами, що впливають на розвиток раку у людей після війни, є масові демографічні переміщення населення, які збільшують ризик передачі онкогенних бактерій та вірусів, таких як хелікобактер пілорі, вірус Епштейна-Барр, віруси гепатиту В та С та вірус папіломи людини. Інфекції, що передаються статевим шляхом, у тому числі внаслідок насильства над мирним населенням, посідають у цьому ряду особливе місце.

Сьогодні в Україні є не лише загальна потреба в онкологічному скринінгу, а й усі можливості для цього. Технологія самостійного забору (Self-sampling) для скринінгу раку шийки матки є незамінною і не має альтернативи. Вона дозволяє провести масові обстеження населення, біженців та переміщених осіб, які постраждали від військових дій, не відволікаючи для цього ресурси охорони здоров'я.

Тест Qvintip шведської компанії Aproxix можна використовувати не тільки для виявлення онкогенних штамів ДНК вірусу папіломи людини, але і для ПЛР-діагностики більшості інфекцій, що передаються статевим шляхом – бактеріального вагінозу, кандидозу, гонореї, хламідіозу, виявлення трихомонад, уреоплазми.

Фінансування скринінгу в Україні здійснюється за рахунок створеної у перші дні війни неурядової некомерційної організації благодійного Фонду «Світ проти раку».

Abstract

The problem of cancer during the war and after the end of hostilities in Ukraine will worsen. According to some estimates, cancer incidence and mortality in our country may exceed the pre-war level.

Along with exposure to carcinogens, important factors that influence the development of cancer in people after the war are the massive demographic movements of the population, which increase the risk of transmission of oncogenic bacteria and viruses, such as *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, hepatitis B and C viruses and human papilloma virus. Sexually transmitted infections, including as a result of violence against civilians, occupy a special place in this series.

Today in Ukraine there is not only an urgent need for oncological screening, but all the possibilities for this. Self-sampling technology for cervical cancer screening is indispensable and has no alternative. They allow for mass surveys of the population, refugees and displaced persons affected by hostilities, without diverting health care resources for this.

The Qvintip test from the Swedish company Aproxix can be used not only to detect oncogenic human papillomavirus DNA strains, but also for PCR diagnosis of most sexually transmitted infections – bacterial vaginosis, candidiasis, gonorrhoea, chlamydia, detection of trichomonas, ureaplasma, mycoplasma, treponema.

Screening in Ukraine is financed by the non-governmental non-profit organization of the charitable Foundation «World Against Cancer», created in the first days of the war.

ВСТУП

Проблема раку під час війни та після закін-

чення бойових дій в Україні нікуди не зникне. Навпаки – вона лише загостриться. За деякими оцінками, онкологічна захворюваність і смертність

у нашій країні може перевищити довоєнний рівень.

АКТУАЛЬНІСТЬ

На досвіді країн, що перенесли військові конфлікти в 1990-х роках (Ірак, Афганістан, Югославія), були отримані докази, що вже протягом перших трьох повоєнних років найбільш різко зростала частота раку шийки матки, легень, бронхів, сечового міхура, шкіри, шлунка, молочної залози, яєчок та лейкемії.

У ветеранів армії США кількість деяких видів раку (печінки, підшлункової залози, сечового міхура, нирок, сечоводів, пухлин головного мозку) протягом останніх 20 років збільшилася на 60–100%. Велика кількість випадків онкологічних захворювань щорічно реєструється у віці 20–39 років у молодих людей, які брали участь у боєвих діях [1].

Робити довгострокові прогнози щодо розвитку раку в Україні після закінчення війни можна лише на підставі досвіду країн, що перенесли збройні конфлікти, однак існує небезпека, що через деградацію економіки та охорону здоров'я, зупинення державних програм профілактики та онкологічного скринінгу, ситуація в країні може стати гіршою, чим була у довоєнний період [2, 3].

Розуміння зв'язку між війною та раком є дуже важливим.

Поряд з канцерогенами, важливими факторами, що впливають на розвиток раку у людей після війни, є масові демографічні переміщення населення, які збільшують ризик передачі онкогенних бактерій та вірусів, таких як хелікобактер пілорі, який є причиною раку шлунка, вірус Епштейна-Барр (рак носоглотки та лімфоми), віруси гепатиту В та С (рак печінки, неходжкінська лімфома) та вірус папіломи людини (рак шийки матки) – 4,5.

Інфекції, що передаються статевим шляхом, у тому числі внаслідок насильства над мирним населенням, посідають у цьому ряду особливе місце. Відомо, що різкий сплеск захворюваності на рак шийки матки був зареєстрований у жінок під час та після закінчення війни у В'єтнамі. На жаль, подібна тенденція може згодом спостерігатися в Україні.

Враховуючи досвід країн, що брали участь у попередніх військових конфліктах, можна зробити висновок, що найважливішими заходами для зниження онкологічної захворюваності та смертності в країні можуть стати державні програми профілактики, скринінгу та ранньої діагностики раку [6].

Насамперед слід звернути увагу на виявлення пухлин, які, можливо, будуть реєструватися найчастіше – рак шийки матки, молочної залози, легені, шлунка, сечового міхура, яєчка, печінки, підшлункової залози.

Однак, чи можливо в країні, що веде бойові дії, в умовах обмежених ресурсів охорони здоров'я та дефіциту медичних кадрів, організувати програму масового скринінгу, у тому числі у великих групах населення за умови вимушеного переміщення та міграції?

Відносно скринінгу раку шийки матки відповідь позитивна.

Сьогодні в Україні є не лише нагальна потреба в онкологічному скринінгу, а й усі можливості для цього.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Ще до війни на території Запорізької області нами було розроблено алгоритми та проведено пілотні проекти скринінгу раку шийки матки за допомогою виявлення ВПЛ та інших статевих інфекцій у жінок методом самостійного забору, використовуючи тест Qvintip шведської компанії Aprovix.

Сьогодні в Україні технології самостійного забору (Self-sampling) для скринінгу раку шийки матки є незамінними та не мають альтернативи. Вони дозволяють провести масові обстеження населення, біженців та переміщених осіб, які постраждали від військових дій, не відволікаючи для цього ресурси охорони здоров'я. На цьому етапі втручання медичних працівників не потрібне.

Алгоритм дій при самозборі Self-sampling дуже простий.

Жінка отримує від соціального працівника тест Qvintip і в зручний для себе час використовує його, як показано в інструкції (рис. 1). Робоча частина інструменту, що складається з особливого матеріалу, намокає слизом піхви і не висихає протягом п'яти діб. За цей час інструмент в одноразовому транспортному контейнері може бути легко доставлений до сертифікованої лабораторії для проведення ПЛР-дослідження з метою виявлення вірусної ДНК. Відповідь за результатами дослідження протягом двох діб жінка може отримати за допомогою смс, телефоном або електронною поштою. У разі позитивного тесту, який виявив ДНК онкогенного штаму вірусу папіломи людини, жінці буде запропоновано звернутися на прийом до гінеколога з метою проведення уточнюючого обстеження (кольпоскопія, біопсія) та при необхідності виконання конізації.

На наш досвід у довоєнний період потребу в відвідуванні гінеколога після проходження скринінгового тесту мали 6 зі 100 обстежених жінок.

У процесі роботи з тестом Qvintip ми зрозуміли, що його можна використовувати не тільки для виявлення онкогенних штамів ДНК вірусу папіломи людини, але і для ПЛР-діагностики більшості інфекцій, що передаються статевим шляхом – бактеріального вагінозу, кандидозу,

гонореї, хламідіозу, виявлення трихомонад, уреоплазми, мікоплазми, трепонеми.

Таким чином, у воєнний час процедура самозабору Self-sampling є не лише оптимальним методом онкологічного скринінгу, але також дозволяє провести швидку діагностику бактеріальних, грибкових та вірусних статевих інфекцій без втручання медичних працівників на етапі забору матеріалу.

ОБГОВОРЕННЯ

Одна з основних проблем при організації масового скринінгу є складності фінансування профілактичних програм при невирішених питаннях лікування хворих пацієнтів.

Фінансування скринінгу в Україні здійснюється за рахунок створеної у перші дні війни

неурядової некомерційної організації благодійного Фонду «Світ проти раку». Фонд активно взаємодіє з медичними структурами, які і сьогодні продовжують активно функціонувати та відкритий для співпраці з будь-якими лікувальними закладами країни.

Для реалізації проектів профілактики та скринінгу раку Фонд шукає партнерів в Україні та за кордоном. Планується співпраця з неурядовими та офіційними державними організаціями, міжнародними та українськими фондами, бізнесменами, політиками, журналістами, приватними благодійниками.

Проект онкологічного скринінгу в Україні в умовах війни буде представлений міжнародним онкологічним товариством ESMO, ESGO, ASCO, сподіваючись на їх участь та допомогу.



Рис. 1. Тест Quintip для проведення скринінгу раку шийки матки методом самозабору (Self-sampling)

REFERENCES

1. Aitken M. Gulf war leaves legacy of cancer. *BMJ*. 1999; 319 (7207): 401. doi: 10.1136/bmj.319.7207.401a.
2. Treating Patients in a War Zone: An Oncologist's Account of the War in Ukraine (March 11, 2022).
3. ASCO Daily News podcast episode, «Cancer Care for Ukrainian Refugees in Poland» (March 15, 2022).
4. Gaglia, Marta M, and Karl Munger. «More than just oncogenes: mechanisms of tumorigenesis by human viruses». *Current opinion in virology* vol. 32 (2018): 48–59.
5. Lunn RM, Jahnke GD, Rabkin CS. Tumour virus epidemiology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017; 372 (1732): 20160266.
6. Ilbawi A, Slama S. Cancer care for refugees: time to invest in people and systems. *The Lancet V*. 21; 5: 604–605, MAY 01, 2020.

Стаття надійшла до редакції 05.04.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.9)

О. С. Косінов
ТОВ Вітадент ЛТД
Запоріжжя, Україна

O. S. Kosinov
TOV Vitadent LTD
Zaporizhzhia, Ukraine

ПОРІВНЯННЯ ЦЕМЕНТНОЇ ТА ГВИНТОВОЇ ФІКСАЦІЇ ОРТОПЕДИЧНИХ КОНСТРУКЦІЙ

Comparison of cement and screw fixation of orthopedic structures

Реферат

У зубному протезуванні важливою є кожна деталь, адже на цьому етапі суттєвою є не лише естетична складова, а дилема приживлення імпланту. Саме це вплине на стан ротової порожнини пацієнта та наступну якість життя загалом. Відтак у професійних колах не змовкають дискусії, який метод фіксації протеза є ефективнішим – цементування або гвинтова фіксація, ба більше, адже обидва повсюдно використовуються в стоматологічній хірургії. У цій статті мовиться про недоліки та переваги цих методів. Автор статті акцентує, що гвинтове кріплення нині одне з найпопулярніших, оскільки має низку переваг. Головною перевагою даного виду кріплення протеза є, – наявність отвору для гвинта, який виконується з боку оклюзивної поверхні коронки, так що з'єднання між гвинтом та імплантом легко регулюється через цей отвір: коронку легко зняти та встановити повторно на місце, якщо вона була пошкоджена або пацієнт скаржиться на незручність носіння коронки; протез із гвинтовою фіксацією дає можливість обробки, навіть коли відстань між імплантом та зубом невелика. Гвинтова фіксація – коронку з'єднують з абатментом заздалегідь, в лабораторних умовах, а потім готову конструкцію кріплять на імплант. Для з'єднання використовують гвинт, який вставляється у вертикальний отвір, що пронизує коронку та абатмент. Після встановлення та закріплення коронки на її жувальній поверхні залишається отвір (так звана шахта гвинта) – його закривають композитним матеріалом. Переваги цементованих протезів: відсутність отвору в коронці зуба, що робить конструкцію привабливішою з естетичної точки зору; щільне

Abstract

In dental prosthetics, every detail is important, because at this stage, not the aesthetic component is put in the first place, but the issue of engraftment of the implant. This will affect the further quality of life and the condition of the patient's oral cavity. Therefore, in professional circles there are still discussions about which method of fixing the prosthesis is better – cementing or screw fixation, especially since both of them are widely used in dental surgery. This article will discuss the disadvantages and advantages of these methods.

The connection of the implant, abutment and crown can be performed in two ways: fixation on cement – an abutment is fixed on the installed implant with a screw, on which the crown and dental cement are fixed. Screw fixation – the crown is connected to the abutment in advance, in the laboratory, then the finished structure is attached to the implant. For connection, a screw is used, which is inserted into a vertical hole penetrating the crown and abutment. After installing and fixing the crown, a hole remains on the chewing surface (the so-called screw shaft) – it is covered with a composite material.

Of course, the screw design is mainly preferable due to the absence of excess cement. Excess cement is a good basis for biofilm formation. The larger the area of the cement joint, the more bacteria appear. But the doctor is not able to use screw fixation in such situations: inconvenient entry into the implant shaft and there is no straight-line entry of the structure.

Screw fixation has other advantages and disadvantages. The following advantages are distinguished: the crown can be easily removed; construction details fit exactly; there is no danger

з'єднання імпланта з коронкою; використаня техніки, схожої на традиційні мостоподібні конструкції; посадку протеза за необхідності можна відкорегувати шаром цементу. У свою чергу, попри всі свої переваги, цементна фіксація не дозволяє легко видалити протез у разі необхідності, а лише із застосуванням додаткової зовнішньої сили. У такому разі може бути пошкоджена сама коронка або імплант. Отже, з'єднання імплантату, абатменту та коронки може бути виконано двома способами: фіксація на цемент – на встановленому імплантаті за допомогою гвинта закріплюється абатмент, на який фіксується коронка та за допомогою стоматологічного цементу.

Ключові слова: зуби, хірургія, ортодонція, імплант, метод гвинтової фіксації, метод цементної фіксації.

of cement getting into soft tissues; less work in the clinic and laboratory.

So, when installing a denture, the orthopedist has two options for connecting the main parts of the structure (implant, abutment and crown) – cementing and screw fixation. In the first case, an abutment is fixed on the implant, and a cement-fixed crown is placed on top. During fixation, the screw crown is connected to the abutment in advance, and then the finished structure is attached to the implant itself. The method gets its name from a screw that is inserted into the crown and abutment and leaves a small hole in the crown. This «screw shaft» used to be a serious aesthetic problem, but now it is easily masked by the composite material.

Keywords: teeth, surgery, orthodontics, implant, screw fixation method, cement fixation method.

ВСТУП

У зубному протезуванні важлива кожна деталь, адже на даному етапі суттєву роль відіграє не естетична складова, а питання приживлення імпланту. Саме це вплине на стан зубів і ротової порожнини пацієнта та подальшу якість життя загалом. Відтак у професійних колах не зникають дискусії, який метод фіксації протеза є ефективнішим – цементування або гвинтова фіксація, ба більше, адже обидва повсюдно використовуються в стоматологічній хірургії.

Нині серед практикуючих імплантологів-стоматологів ведеться актуальна дискусія про перевагу використання в клінічній практиці гвинтової або цементної фіксації протеза та імплантату, оскільки обидва способи мають у клінічній діяльності як переваги, так і певні недоліки. Достеменно відомо, що недостатньо надійна фіксація протезу до абатменту імплантату може спричинити прогресуючу резорбцію періімплантатної кісткової тканини [1–6]. Відтак, метою статті було порівняння цементної та гвинтової фіксації ортопедичних конструкцій, вплив використовуваних методів фіксації на стан ротової порожнини пацієнта та відповідно, наступну якість життя загалом.

АКТУАЛЬНИЙ ТЕКСТ

Гвинтовий метод фіксації. Протези з гвинтовою фіксацією – одні з найперших, якщо говорити про протези з імплантантним кріпленням, використовуються нині. При гвинтовій фіксації коронка кріпиться до імпланта спеціальним гвинтом двома способами: скріплюють абатмент і коронку і формують одне ціле, щоб встановити вже зібрану конструкцію пацієнту; з'єднання імпланту і через слизового абатменту з наступним розміщенням коронки вже у зібраному

вигляді на абатменті [7–9]. Гвинтове кріплення нині одне з найпопулярніших, оскільки має низьку перевагу. Головною перевагою даного виду кріплення протеза є – наявність отвору для гвинта, який виконується з боку оклюзивної поверхні коронки, так що з'єднання між гвинтом та імплантом легко регулюється через цей отвір: коронку легко зняти та встановити повторно на місце, якщо вона була пошкоджена або пацієнт скаржиться на незручність носіння коронки; протез із гвинтовою фіксацією дає можливість обробки, навіть коли відстань між імплантом та зубом невелика [10].

Єдиним недоліком даної конструкції є ослаблення гвинта у процесі використання. Для того щоб цього не сталося, протез має бути закріплений із щільним приляганням. Це вимагає виготовлення дуже точної конструкції. Така варіативність роботи з гвинтовими протезами зробила їх найбільш поширеними у сучасній стоматології.

Безумовно гвинтова конструкція здебільшого краща через відсутність надлишків цементу [11]. Надлишки цементу це – хороша основа для утворення біоплівки. Чим більша площа цементного шва – тим більше виникає симптомного зараження. Варто наголосити, що лікар не в змозі використовувати гвинтову фіксацію у наступних ситуаціях таких як, – незручний вхід до шахти імплантату та відсутності прямолінійної змоги введення конструкції.

Гвинтова фіксація має й інші переваги та недоліки [12]. Автори виділяють такі переваги:

1. коронку можна легко зняти;
2. деталі конструкції посаджені точно;
3. відсутня небезпека потрапляння цементу в м'які тканини;
4. менше роботи в клініці та лабораторії.

Щодо недоліків, можна виділити такі:

1. «шахта гвинта» може бути досить візуалізована;

2. метод вимагає майстерності спеціаліста у випадку пасивної посадки;

3. можливе ослаблення гвинта у процесі використання [13].

Цементний метод фіксації. Протез, закріплений з використанням спеціального цементу, відрізняється від гвинтового тим, що абатмент та готова коронка з'єднуються між собою зубним цементом. Головною особливістю цементної фіксації є відсутність отвору під гвинт. Але в цьому разі коронка не може бути видалена, як при гвинтовому з'єднанні конструкції [14–17].

Незважаючи на всі свої переваги, цементна фіксація не дозволяє легко видалити протез у разі необхідності, а лише із застосуванням додаткової зовнішньої сили. У цьому разі може бути пошкоджена сама коронка або імплант. Якщо протез містить кілька імплантів, то неможливо видалити окрему коронку взагалі. Є й інші дилеми, пов'язані із фіксацією коронки зубним цементом: наприклад, обробка конструкції спеціальним цементом ускладнена, якщо у пацієнта дуже маленький міжщелепний простір [18]. У кращому разі доводиться зменшувати довжину абатменту, а це в свою чергу, зменшує силу кріплення і на превеликий жаль, коронка може бути втрачена; видалити цемент, який залишився після фіксації коронки, досить нелегко. Але, якщо цього не зробити, то цемент, що залишився, може викликати запалення навколо імплантного модуля.

Для закриття шахти імплантату під час цементної фіксації використовується тефлонова стрічка, яка зверху прикривається композитом або спеціальною смолою (гарячою гутаперчею) [19]. У гвинтовій конструкції також використовується тефлон та самоадгезивний композитний цемент. Цементи для тимчасової фіксації ортопедичних конструкцій поділяють на: евгенольні (комбінація оксиду цинка і евгенола); безевгенольні (оксид цинка + інші оксиди з хелатними домішками). За способом полімеризації – на матеріали хімічного та подвійного затвердіння. Основними вимогами до таких матеріалів є: бути достатньо міцними, простими у використанні; забезпечити швидку заміну тимчасової конструкції на постійну. На противагу, недоліками є: низька міцність; висока розчинність; цементи швидко руйнуються під дією ротової рідини; евгенол є поверхнево активною речовиною, тому не рекомендується використовувати його в поєднанні з постійною фіксацією на полімерні цементи. Безевгенольні цементи подвійного затвердіння мають такі позитивні якості: легко видаляються; хорошу ретенцію, що дає можливість довгострокової фіксації; низьку розчинність в поєднанні з виділенням фтору або кальцію забезпечують антибактеріальну дію [20].

Хоча науково, перевага одного методу над іншим доведена не була, клінічний досвід

говорить про певні переваги та недоліки кожного із них. Переваги цементованих протезів:

1. відсутність отвору в коронці зуба, що робить конструкцію привабливішою з естетичної точки зору; щільне з'єднання імпланта з коронкою;

2. використання техніки, схожої на традиційні мостоподібні конструкції; посадку протеза за необхідності можна відкорегувати шаром цементу [21].

Недоліки цього методу:

1. заміна протеза ускладнена, ніж при гвинтовій фіксації;

2. тривалий процес клінічного та лабораторного етапів роботи, оскільки потрібно підібрати абатмент під імплант.

Варто відзначити, що після фіксації коронки у ротовій порожнині залишаються частинки цементу, які досить нелегко видалити [22].

У випадках цементної фіксації, можна поставити невелику точку у місці входу в шахту імпланта. Таким чином, лікар будь-яку цементовану конструкцію може перетворити на гвинтову. Звичайно, подібні речі виконуються у разі нагальної потреби.

Зазвичай лікарі у виборі цементу для фіксації коронки на імплантаті обмежуються такими цементами: умовно незмінний цемент, склоіономер, композитний цемент. Варто відзначити, що навіть рентген-контрастні цементи вкрай рідко можна ідентифікувати на рентгенологічному знімку, як правило, зображення накладається [23–26]. Тому лікар проконтролювати це практично не може. При цементуванні, використовують додаткову ізоляцію та рефракцію, тобто застосування ретракційної нитки, кофердам. Звичайно, перед фіксацією роботи необхідно закрити шахту імплантату та попередньо дотягнути гвинт [27].

З'єднання імплантату, абатменту та коронки може бути виконано двома способами: фіксація на цемент – на встановленому імплантаті за допомогою гвинта закріплюється абатмент, на який фіксується коронка та за допомогою стоматологічного цементу. Гвинтова фіксація – коронку з'єднують з абатментом заздалегідь, в лабораторних умовах, а потім готову конструкцію кріплять на імплант. Для з'єднання використовують гвинт, який вставляється у вертикальний отвір, що пронизує коронку та абатмент [28–31]. Після встановлення та закріплення коронки на її жувальній поверхні залишається отвір (так звана шахта гвинта) – його закривають композитним матеріалом.

ВИСНОВКИ

Отже, при установці зубного протеза у ортопеда вчені-теоретики та практикуючі лікарі-стоматологи виділяють два варіанти з'єднання основних деталей конструкції (імпланту, абатменту та коронки) – цементування та гвинтова

фіксація. У першому випадку на імпланті закріплюється абатмент, а зверху встановлюється коронка, що фіксується цементом. При гвинтовій фіксації коронку з'єднують з абатментом задалегідь, а потім готова конструкція кріпиться безпосередньо до імпланта. Метод отримав свою

назву завдяки гвинту, який вставляється в коронку та абатмент, та залишає в коронці невеликий отвір. Ця «шахта гвинта» раніше вважалася суттєвою естетичною проблемою, але нині вона легко маскується композитним матеріалом.

REFERENCES

1. de Avila ED, van Oirschot BA, van den Beucken JJJP. Biomaterial-based possibilities for managing peri-implantitis. *J Periodontol Res.* 2020 Apr; 55 (2): 165–173. doi: 10.1111/jre.12707. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31638267; PMCID: PMC7154698.
2. Barwacz CA, Avila-Ortiz G, Allareddy V, Tamegnon M, Hoogveen K. An overview of U.S. predoctoral dental implant programs and their directors. *J Dent Educ.* 2015 Mar; 79 (3): 265–77. PMID: 25729020.
3. Körtvélyessy G, Tarjányi T, Baráth ZL, Minarovits J, Tóth Z. Bioactive coatings for dental implants: A review of alternative strategies to prevent peri-implantitis induced by anaerobic bacteria. *Anaerobe.* 2021 Aug; 70: 102404. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102404. Epub 2021 Jun 17. PMID: 34146701.
4. Esposito M, Ardebili Y, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 22: 7.
5. Palmquist A. A multiscale analytical approach to evaluate osseointegration. *J Mater Sci Mater Med.* 2018; 29 (5): 60.
6. Derks, J, Tomasi, C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J. Clin. Periodontol.* 2015; 42 (16): 158–171.
7. Kordbacheh Changi, Finkelstein, Papapanou. Peri-implantitis prevalence, incidence rate, and risk factors: A study of electronic health records at a U.S. dental school. *Clin. Oral Implants Res.* 2019; 30: 306–314.
8. Hamed MT, Abdullah Mously H, Khalid Alamoudi S, Hossam Hashem AB, Hussein Naguib GA. Systematic Review of Screw versus Cement-Retained Fixed Implant Supported Reconstructions. *Clin. Cosmet. Investig. Dent.* 2020; 12: 9–16.
9. Ma S, Fenton A. Screw-versus cement-retained implant prostheses: A systematic review of prosthodontic maintenance and complications. *Int. J. Prosthodont.* 2015; 28: 127–145.
10. Sherif S, Susarla HK, Kapos T, Munoz D, Chang BM, Wright RF. A systematic review of screw-versus cement-retained implant-supported fixed restorations. *J. Prosthodont.* 2014; 23: 1–9.
11. Wittneben JG, Millen C, Bragger U. Clinical performance of screw-versus cement-retained fixed implant-supported reconstructions – A systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 2014; 29: 84–98.
12. Mehl C, Ali S, El Bahra S, Harder S, Vollrath O, Kern M. Is There a Correlation Between Tensile Strength and Retrievability of Cemented Implant-Retained Crowns Using Artificial Aging? *Int. J. Prosthodont.* 2016; 29: 83–90.
13. Faot F, Suzuki D, Senna PM, da Silva WJ, de Mattias Sartori IA. Discrepancies in marginal and internal fits for different metal and alumina infrastructures cemented on implant abutments. *Eur. J. Oral Sci.* 2015; 123: 215–219.
14. Nejatidanesh F, Shakibamehr AH, Savabi O. Comparison of Marginal and Internal Adaptation of CAD/CAM and Conventional Cement Retained Implant-Supported Single Crowns. *Implant Dent.* 2015; 25: 103–108.
15. Worni A, Gholami H, Marchand L, Katsoulis J, Mericske-Stern R, Enkling N. Retrievability of implant-supported crowns when using three different cements: A controlled clinical trial. *Int. J. Prosthodont.* 2015; 28: 22–29.
16. Gallucci GO, Hamilton A, Zhou W, Buser D, Chen S. Implant placement and loading protocols in partially edentulous patients: a systematic review. *Clin Oral Implant Res.* 2018; 29 (16): 106–134.
17. Di Francesco F, De Marco G, Gironi Carnevale UA, Lanza M, Lanza A. The number of implants required to support a maxillary overdenture: a systematic review and meta-analysis. *J Prosthodont Res.* 2019; 63 (1): 15–24.
18. Pieralli S, Kohal RJ, Rabel K, von Stein-Lausnitz M, Vach K, Spies BC. Clinical outcomes of partial and full-arch all-ceramic implantsupported fixed dental prostheses. A systematic review and metaanalysis. *Clin Oral Implant Res.* 2018; 29 (18): 224–236.
19. Rabel K, Spies BC, Pieralli S, Vach K, Kohal RJ. The clinical performance of all-ceramic implant-supported single crowns: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implant Res.* 2018; 29 (18): 196–223.
20. Yao CJ, Cao C, Bornstein MM, Mattheos N. Patient-reported outcome measures of edentulous

patients restored with implantsupported removable and fixed prostheses: a systematic review. *Clin Oral Implant Res.* 2018; 29 (16): 241–254.

21. Hotinski E, Dudley J. Abutment screw loosening in angulationcorrecting implants: an in vitro study. *J Prosthet Dent.* 2019; 121 (1): 151–155.

22. Shin YG, Kim SY, Lee HK, Jeong CM, Lee SH, Huh JB. Effect of double screw on abutment screw loosening in single-implant prostheses. *Int J Prosthodont.* 2016; 29 (5): 445–447.

23. Dincer Kose O, Karataslı B, Demircan S, Kose TE, Cene E, Aya SA, Erdem MA, Cankaya AB. In Vitro Evaluation of Manual Torque Values Applied to Implant-Abutment Complex by Different Clinicians and Abutment Screw Loosening. *BioMed Research International.* 2017; 2017: 1–9. <https://doi.org/10.1155/2017/7376261>.

24. Pjetursson BE, Zarauz C, Strasding M, Sailer I, Zwahlen M, Zembic A. A systematic review of the influence of the implant-abutment connection on the clinical outcomes of ceramic and metal implant abutments supporting fixed implant reconstructions. *Clin Oral Implant Res.* 2018; 29 (18): 160–183.

25. Sailer I, Asgeirsson AG, Thoma DS, et al. Fracture strength of zirconia implant abutments on narrow diameter implants with internal and external implant abutment connections: a study on the titanium resin base concept. *Clin Oral Implant Res.* 2018; 29 (4): 411–423.

26. Pitta J, Hicklin SP, Fehmer V, Boldt J, Gierthmuehlen PC, Sailer I. Mechanical stability

of zirconia meso-abutments bonded to titanium bases restored with different monolithic all-ceramic crowns. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2019; 34 (5): 1091–1097.

27. Sailer I, Strasding M, Valente NA, Zwahlen M, Liu S, Pjetursson BE. A systematic review of the survival and complication rates of zirconia-ceramic and metal-ceramic multiple-unit fixed dental prostheses. *Clin Oral Implant Res.* 2018; 29 (16): 184–198.

28. Carames J, Marques D, Malta Barbosa J, Moreira A, Crispim P, Chen A. Full-arch implant-supported rehabilitations: a prospective study comparing porcelain-veneered zirconia frameworks to monolithic zirconia. *Clin Oral Implant Res.* 2019; 30 (1): 68–78.

29. Weigl P, Saarepera K, Hinrikus K, Wu Y, Trimpou G, Lorenz J. Screw-retained monolithic zirconia vs. cemented porcelain-fused-to-metal implant crowns: a prospective randomized clinical trial in split-mouth design. *Clin Oral Invest.* 2019; 23 (3): 1067–1075.

30. Gibreel MF, Khalifa A, Said MM, et al. Biomechanical aspects of reinforced implant overdentures: a systematic review. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2019; 91: 202–211.

31. Slot W, Raghoobar GM, Cune MS, Vissink A, Meijer HJ. Maxillary overdentures supported by four or six implants in the anterior region: 5-year results from a randomized controlled trial. *J Clin Periodontol.* 2016; 43 (12): 1180–1187.

Стаття надійшла до редакції 15.03.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.10](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.10)

Г. В. Осодло, К. В. Савічан

Українська військово-медична академія МО України
Київ, Україна

G. V. Osodlo, K. V. Savichan

Ukrainian Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Ukraine
Kyiv, Ukraine

НОВИЙ МАРКЕР РЕАКТИВНОГО ГЕПАТИТУ У ПОСТТРАЖДАЛИХ З ВОГНЕПАЛЬНИМИ ПОРАНЕННЯМИ

The novel marker of reactive hepatitis in injured with gunshot wounds

Реферат

Мета дослідження. Удосконалення діагностики реактивного гепатиту у постраждалих з вогнепальними пораненнями.

Матеріал та методи дослідження. Здійснено ретроспективний аналіз 373 історій хвороби військовослужбовців, поранених під час війни на сході України у 2014–2020 рр., 233 з яких знаходились на стаціонарному лікуванні у Національному військово-медичному клінічному центрі (НВМКЦ) та у військово-медичних клінічних центрах Північного, Південного, Східного регіонів Міністерства оборони України терміном більше 14 діб. Всім пораним проведено стандартні клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження відповідно до уніфікованих клінічних протоколів, що рекомендовані при травмах. Отримані дані оброблено із застосуванням непараметричних методів статистики.

Результати роботи. Медіана вихідних значень вмісту АЛТ та у більшому ступені АСТ (у першому періоді травматичної хвороби) перевищує верхню межу норми (40 ОД/л). Найбільш високі значення АЛТ спостерігались у другому періоді травматичної хвороби на 5 і 10 день спостереження з незначним зниженням на наступному етапі. Концентрація АСТ значно збільшувалась у першому періоді травматичної хвороби, майже не зменшувалась у другому періоді, але наближалась до нормальних показників через ≥ 14 діб після травми. Виявлено найбільш сильний кореляційний зв'язок рівня трансаміназ з концентрацією альбуміну. Запропоновано новий розрахунковий показник у вигляді співвідношення концентрації АЛТ до концентрації

Abstract

Purpose of the study. The aim of the study was to improve the diagnosis of reactive hepatitis in injured with gunshot wounds.

Materials and methods. A retrospective analysis of 373 medical histories of servicemen wounded during the war in eastern Ukraine in 2014–2020, 233 of whom were hospitalized at the National Military Medical Clinical Center (NMMCC) and military medical clinical centres of the North, South, Eastern regions of the Ministry of Defense of Ukraine for more than 14 days. All servicemen had laboratory examinations using unified methods of laboratory tests. The obtained data were processed using non-parametric statistical methods.

Results. The median baseline of ALT and, to a greater extent, AST (in the first period of traumatic illness) exceeds the upper limit of normal (40 IU/l). The highest values of ALT were observed in the second period of traumatic illness on the 5th and 10th day of observation with a slight decrease in the next stage of the study. The concentration of AST increased significantly in the first period of traumatic illness, almost did not decrease in the second period, but approached normal values ≥ 14 days after injury. The strongest correlation between transaminases and albumin levels was found. A new calculated indicator in the form of the ratio of ALT concentration to albumin concentration (coefficient of reactive hepatitis of the injured, CRGI) is proposed. The development of post-traumatic reactive hepatitis was confirmed in all cases with the wounded with the value of CRGI $\geq 2,0$.

Conclusions. 1. Based on a retrospective analysis of 373 case histories of wounded in different periods

альбуміну (коефіцієнт реактивного гепатиту поранених, КРГП). У поранених з величиною КРГП $\geq 2,0$ у всіх випадках підтверджено розвиток посттравматичного реактивного гепатиту.

Висновки. 1. На підставі ретроспективного аналізу 373 історій хвороби поранених в різні періоди після вогнепальної травми запропоновано новий розрахунковий показник – коефіцієнт реактивного гепатиту поранених (КРГП) у вигляді співвідношення концентрацій АЛТ/альбумін, збільшення якого свідчить про гепатоцелюлярне ушкодження гепатоцитів з одночасним пригніченням білково-синтетичної функції печінки на тлі катаболічних реакцій.

2. Показник КРГП ≥ 2 свідчить про розвиток реактивного гепатиту, найчастіше спостерігається у другому періоді травматичної хвороби та має тенденцію до нормалізації на тлі ефективного лікування. У поранених, які померли внаслідок травми, КРГП неухильно зростає та був достовірно вищим, ніж у поранених з неускладненим перебігом, особливо в третьому періоді травматичної хвороби – через 14 та більше діб (4,0 проти 2,3 відповідно), що свідчить про можливість використання запропонованого показника в якості прогностичного критерію погіршення прогнозу у поранених.

Ключові слова: вогнепальні поранення, реактивний гепатит, військовослужбовці, концентрація трансаміназ, концентрація альбуміну, коефіцієнт реактивного гепатиту поранених.

after a gunshot wound, a new calculated indicator is proposed – the coefficient of reactive hepatitis of the injured (CRGI) in the form of the ratio of ALT/albumin concentrations, the increase of which indicates hepatocellular damage of hepatocytes with simultaneous suppression of the protein-synthetic function of the liver on the background of catabolic reactions.

2. CRGI ≥ 2 indicates the development of reactive hepatitis, is most often observed in the second period of traumatic illness and tends to normalize in the background of effective treatment. In the wounded who died as a result of injuries, CRGI steadily increased and was significantly higher than in the wounded with the uncomplicated course, especially in the third period of traumatic illness – after 14 days or more (4,0 vs. 2,3, respectively), which indicates the possible use of the proposed indicator as a prognostic criterion for worsening the prognosis in the wounded.

Keywords: gunshot wounds, reactive hepatitis, servicemen, transaminase concentration, albumin concentration, coefficient of reactive hepatitis of the injured.

ВСТУП

Вогнепальні мінно-вибухові та кульові поранення залишаються основною причиною санітарних втрат у військовослужбовців та мирного населення під час бойових дій [1, 4]. Наслідком цих поранень є не тільки механічна травма у місці безпосереднього впливу, але й чисельні системні та органні порушення, що виникають внаслідок посттравматичного стресу, шоку, крововтрати та запальних ускладнень травми [3, 13]. Серед вторинних уражень велике значення має реактивний гепатит поранених (РГП), який значно ускладнює перебіг травми як у найближчому, так й у віддаленому її періоді [15].

Для вторинної патології органів травлення, що приєднується на пізніх етапах травматичної хвороби, характерні асимптомність та пізня діагностика [7]. Клінічні прояви астеничного, диспепсичного, больового синдромів маскуються проявами травматичної хвороби, тому в діагностиці РГП основного значення надається лабораторним ознакам у вигляді цитолітичного, гепатодепресивного та/або холестатичного синдромів [2]. Печінкова дисфункція у таких хворих проявляється переважно гепатоцелюлярним

типом ушкодження гепатоцитів у вигляді підвищення сироваткових трансаміназ – аланінаміно-трансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лактатдегідрогінази (ЛДГ). Рідше має місце холестатичний тип ушкодження печінки у вигляді незначної гіпербілірубінемії, підвищення показників лужної фосфатази (ЛФ), гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП). Можуть мати місце змішані форми ураження у вигляді комбінації синдромів цитолізу і холестази. Окремі дослідження та наші спостереження вказують на порушення протеїнсинтетичної функції гепатоцитів при РГП у вигляді зниження рівнів альбуміну, загального білку і факторів коагуляції [9–11]. Нерідко інтерпретація цих показників утруднена у зв'язку з різноманітними патогенетичними механізмами розвитку печінкової дисфункції, тому дослідження в цьому напрямку продовжуються.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Удосконалення діагностики реактивного гепатиту у постраждалих з вогнепальними пораненнями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Здійснено ретроспективний аналіз 373 історій хвороби військовослужбовців, поранених під час війни на сході України у 2014–2020 рр., 233 з яких знаходились на стаціонарному лікуванні у Національному військово-медичному клінічному центрі (НВМКЦ) та у військово-медичних клінічних центрах (ВМКЦ) Північного, Південного, Східного регіонів Міністерства оборони України терміном більше 14 діб.

Всім пораненим проведено стандартні клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження відповідно до уніфікованих клінічних протоколів, що рекомендовані при травмах. Лабораторні дослідження здійснені на базі відділень лабораторної діагностики НВМКЦ та ВМКЦ, які мають ліцензію та атестовані на проведення відповідних досліджень і застосовують сертифіковане обладнання зі щорічним метрологічним контролем. Клінічний аналіз крові здійснювали на автоматичному гематологічному аналізаторі ABX Micros ES 60 компанії Horiba ABX (Франція). Біохімічний аналіз крові здійснювали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатору AU 480 компанії Beckman Coulter (США), під час якого визначали концентрацію в крові загальнобілка та його фракцій, АЛТ та АСТ. Розраховували співвідношення АСТ (ОД/л)/АЛТ (ОД/л) (коефіцієнт Де Рітіса).

Нами запропоновано використовувати коефіцієнт реактивного гепатиту поранених – КГРП у вигляді співвідношення АЛТ (ОД/л)/концентрація альбуміну (г/л) [5]. При цьому аналізували значення АЛТ та АСТ у першому періоді травматичної хвороби – гострої реакції на травму (на 1–2 добу після травми); у другому періоді – органної дисфункції або ранніх проявів (на 5 і 10 добу) та у третьому періоді травматичної хвороби – пізніх проявів (на ≥ 14 -ту добу) після травми.

Кількісні показники перевірені на нормальність розподілу за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова. У зв'язку з ненормальним розподілом дані описано медіаною (М) з 25 (Q_{25}) та 75 (Q_{75}) квантилем, а для порівняння застосовано непараметричний критерій Манна-Уїтні (для двох незалежних вибірок), критерій Крускала-Уоліса (для більше двох незалежних вибірок), критерій Уїлкоксона та Фрідмена

(для порівняння залежних вибірок). Для порівняння якісних показників застосовано таблиці спряженості з визначенням критерію χ^2 або критерію Фішера (при малих вибірках та чотирьохпольних таблицях). Відмінності вважали значущими при ймовірності нульової гіпотези менше 5% ($p < 0,05$). Для кореляційного аналізу застосовано непараметричний метод Спірмена з визначенням коефіцієнту кореляції (r) та його достовірності (p).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що концентрація АЛТ та АСТ у сироватці крові поранених мала дуже великий розкид значень (АЛТ – від 12,0 ОД/л до 1025,3 ОД/л; АСТ – від 8,0 ОД/л до 1975,1 ОД/л) та не відповідала нормальному розподілу ($p < 0,001$ за критерієм Колмогорова-Смирнова). Згідно результатів аналізу трансаміназної активності показано перевагу АСТ над АЛТ в першому та другому періоді травматичної хвороби (табл. 1).

Загалом у всій вибірці медіана вихідних значень вмісту АЛТ та у більшому ступені АСТ (у першому періоді травматичної хвороби) перевищує верхню границю норми (40 ОД/л). Найбільш високі значення АЛТ спостерігались у другий період травматичної хвороби (на 3–13-у добу після травми) з контролем на 5 та 10 день спостереження, з незначним зниженням на наступному етапі дослідження. Концентрація АСТ значно збільшувалась у першому періоді травматичної хвороби, майже не зменшувалась у другому періоді, але наближалась до нормальних показників через 14 та більше діб після травми.

Для уточнення виявлених закономірностей здійснено аналіз співвідношення АСТ/АЛТ (коефіцієнт Де Рітіса). Цей показник також мав значний розкид значень – діапазон рівнів (різниця між максимальним та мінімальним значенням) складає 9,3 у 1–2 добу після травми; 8,0 – у 3–13 добу (5 і 10 день) та 3,4 через 14 та більше діб після травми) і також не відповідав нормальному розподілу ($p < 0,001$ за критерієм Колмогорова-Смирнова).

Встановлено, що у другому періоді спостереження співвідношення АСТ/АЛТ не достовірно зростало ($p > 0,05$ за критерієм Уїлкоксона), а через 14 та більше діб після травми достовірно зменшувалось у порівнянні з попередніми значеннями ($p < 0,001$ за критерієм Уїлкоксона) (табл. 2).

Таблиця 1

Вміст трансаміназ у сироватці крові поранених (М [Q_{25} ; Q_{75}])

Показник	Термін дослідження		
	1–2 доба (n = 373)	3–13 доба (n = 233)	14 та більша доба (n = 151)
АЛТ, ОД/л	49,0 [32,3; 69,6] ¹	54,7 [32,5; 81,0]	51,5 [30,9; 78,3]
АСТ, ОД/л	74,9 [47,5; 143,0] ²	74,2 [51,6; 161,0]	46,0 [28,0; 89,6]

Примітка: 1 – різниця достовірна протягом спостереження ($p < 0,05$ відповідно за критерієм Фрідмена); 2 – різниця достовірна протягом спостереження ($p < 0,001$ відповідно за критерієм Фрідмена)

Величина коефіцієнта Де Рігіса у поранених (M [Q₂₅; Q₇₅])

Показник	Термін дослідження		
	1–2 доба (n = 373)	3–13 доба (n = 233)	14 та більша доба (n = 151)
АСТ/АЛТ	1,27 [0,87; 2,34]	1,41 [0,97; 2,39]	0,95 [0,65; 1,55] ^{1,2}

Примітка. 1 – різниця достовірна у порівнянні зі значеннями у 1–2 добу після травми; 2 – різниця достовірна у порівнянні зі значеннями у 3–13 добу після травми ($p < 0,001$ за критерієм Уїлкоксона)

Крім амінотрансфераз, додатково виявлено зниження або негативну динаміку концентрації альбуміну в крові. У першому періоді спостереження (1–2 доба після травми) концентрація альбуміну в крові коливалась від 17,5 г/л до 38,0 г/л та складала 28,4 [23,4; 34,2] г/л (95% ДІ [24,5; 32,3] г/л). У другому періоді зменшувалась та складала – 25,0 [21,6; 29,7] г/л (від 19,2 г/л до 43,3 г/л; 95% ДІ [20,4; 33,3] г/л), а у третьому періоді збільшувалась до 28,9 [26,3; 36,1] г/л (від 23,7 г/л до 40,0 г/л; 95% ДІ [27,5; 33,9] г/л).

Виявлено найбільш сильний кореляційний зв'язок рівня трансаміназної активності з концентрацією загального білка та альбуміну. Протягом всього часу спостереження мала місце достовірна негативна кореляція середньої сили рівня загального білка та альбуміну з рівнем АЛТ у 1–2 добу ($rS = -0,231$ та $-0,126$ відповідно; $p < 0,05$), яка зростала до сильної у другому ($rS = 0,420$ та $-0,824$ відповідно; $p < 0,001$) та третьому періодах травми ($rS = 0,406$ та $-0,720$ відповідно; $p < 0,05$).

Для уточнення клінічного значення виявлених нами різноспрямованих тенденцій біохімічних маркерів функціонального стану печінки – у вигляді трансаміназемії та гіпоальбумінемії – додатково проаналізовано співвідношення вмісту АЛТ (як показника ураження

гепатоцитів) та вмісту альбуміну (як показника білково-синтетичної функції печінки) в сироватці крові у відповідні періоди спостереження (АЛТ/альбумін), названого нами коефіцієнтом реактивного гепатиту поранених (КРГП).

В групі порівняння (практично здорові військовослужбовці) величина КРГП складала 0,9 [0,5; 1,1], у поранених цей показник був достовірно більшим у всі періоди спостереження ($p < 0,001$ у порівнянні з першим періодом за критерієм Мана-Уїтні): у першому періоді спостереження КРГП дорівнював 2,1 [1,8; 3,7]; у другому – 3,2 [2,6; 4,8] ($p < 0,001$ у порівнянні з першим періодом за критерієм Уїлкоксона) та у третьому – 2,7 [2,1; 3,6] ($p < 0,05$ у порівнянні з другим періодом за критерієм Уїлкоксона).

Це свідчить, що найбільші відхилення показника спостерігаються у другому періоді травми, для якого характерно превалювання інтоксикаційного синдрому на тлі цитолізу та катаболічних реакцій, що призводить до збільшення концентрації АЛТ та до зменшення концентрації альбуміну у сироватці крові.

Для уточнення клінічного значення КРГП проаналізовано його величину у 68 поранених, які були виписані зі стаціонару з покращенням стану здоров'я (1-а група) у порівнянні з 17 пораненими, які померли через 7 та більше діб після травми (2-а група) (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка КРГП залежно від наслідків травми

Показник	1-а група, n = 68	2-а група, n = 17
КРГП, I період травми	2,0 [1,8; 3,1]	2,3 [2,1; 3,7]
КРГП, II період травми	2,7 [2,5; 3,9] ¹	3,4 [2,9; 4,4] ^{1,2}
КРГП, III період травми	2,3 [2,1; 3,0] ¹	4,0 [3,2; 5,6] ^{1,2}

Примітка: 1 – $p < 0,001$ у порівнянні з попереднім періодом за критерієм Уїлкоксона; 2 – $p < 0,001$ у порівнянні з 1-ю групою за критерієм Мана-Уїтні

Отримані результати свідчать, що у 1-й групі найбільші відхилення спостерігались у II періоді спостереження з тенденцією до нормалізації у III періоді, що відповідає вищевикладеним даним. На відміну від першої групи, у другій групі КРГП протягом спостереження неухильно зростає, сягаючи максимуму у III періоді спостереження, причому вже з II періоду цей показник

був достовірно більшим, ніж в 1-й групі. У поранених з величиною КРГП від 2,0 та більше у всіх випадках підтверджено розвиток посттравматичного реактивного гепатиту.

Найбільш розповсюдженим показником печінкової дисфункції вважають концентрацію трансаміназ. Але, слід відмітити особливості інтерпретації збільшення АЛТ та АСТ.

Ці ферменти вивільняються з постійною швидкістю в результаті програмованого апоптозу клітин, а їх рівень визначається співвідношенням апоптозу та кліренсу ферментів з плазми. АЛТ присутня тільки у плазмі гепатоцитів, а АСТ – в цитоплазмі гепатоцитів та у мітохондріях інших клітин, зокрема клітин м'язів, серця та нирок. Тому ізольоване збільшення АСТ часто є наслідком позапечінкових уражень та може бути пов'язано з рабдоміолізом [8]. Для диференціальної діагностики використовують співвідношення АСТ/АЛТ – коефіцієнт Де Рітиса, запропонований ще у 1957 році [8, 14]. Слід зазначити, що в гастроентерологічній практиці рівень трансаміназ та коефіцієнт Де Рітиса вважається одним з найбільш інформативних маркерів ураження печінки. Збільшення рівня трансаміназ є найбільш показовим та найчастішою ознакою гострих гепатитів будь-якої етіології, їх ускладнень та хронічних захворювань печінки, а відхилення їх співвідношення щодо референтних значень, дозволяє оцінити гостроту процесу та його тяжкість [16]. З іншого боку, АЛТ та АСТ присутні не тільки в клітинах печінки, але й в клітинах інших органів та тканин. Тому збільшення їх концентрації є характерним, але неспецифічним маркером ураження печінки, і може спостерігатися при іншій патології, зокрема при гемолізі, захворюваннях міокарда та скелетних м'язів.

Згідно британських гайдлайнів 2018 року по веденню пацієнтів зі зміненими печінковими пробами крові, такі зміни можуть бути отримані при ураженні м'язів і потребують подальшого обстеження, а не повторення тестів, які у 75–84% залишаються відмінними при повторному дослідженні [12].

Найбільш інформативним методом діагностики уражень печінки є патоморфологічне дослідження, яке дозволяє оцінити стан всіх структурних компонентів органу. Але прижиттєве гістологічне дослідження проводиться після біопсії, яка в умовах травми може виявитися небезпечною для постраждалого. Тому нами були проаналізовані результати патоморфологічного дослідження печінки 17 поранених, які померли внаслідок травми в різні періоди травматичної хвороби. Найвищі показники КРГП реєстрували у померлих в другому і третьому періодах

захворювання при наявності некрозу гепатоцитів у гістоморфологічних біоптатах.

З метою диференціальної діагностики та визначення провідного біохімічного синдрому при ураженні печінки запропоновано й інші розрахункові коефіцієнти: співвідношення, зокрема, АЛД/ЛДГ, ГГТП/АСТ [6].

Запропонований нами розрахунковий коефіцієнт (КРГП) характеризує інтенсивність цитолізу гепатоцитів (за концентрацією АЛТ) та стан білково-синтетичної функції печінки, яка пригнічується внаслідок зменшення кількості її функціонально активної паренхіми. Значне зростання КРГП у померлих свідчить про можливість використання показника в якості прогностичного критерію погіршення прогнозу у поранених. Можливою причиною такої негативної динаміки КРГП при вкрай важкому перебігу травматичної хвороби у поранених може бути різке зниження білково-синтетичної функції печінки на тлі гепатоцелюлярного ушкодження, що є аргументом на користь важливої ролі посттравматичного гепатиту в танатогенезі вогнепальних поранень.

ВИСНОВКИ

1. На підставі ретроспективного аналізу 373 історій хвороби поранених в різні періоди після вогнепальної травми запропоновано новий розрахунковий показник – коефіцієнт реактивного гепатиту поранених (КРГП) у вигляді співвідношення концентрацій АЛТ/альбумін, збільшення якого свідчить про гепатоцелюлярне ушкодження гепатоцитів з одночасним пригніченням білково-синтетичної функції печінки на тлі катаболічних реакцій.

2. Показник КРГП ≥ 2 свідчить про розвиток реактивного гепатиту, найчастіше спостерігається у другому періоді травматичної хвороби та має тенденцію до нормалізації на тлі ефективного лікування. У поранених, які померли внаслідок травми, КРГП неухильно зростав та був достовірною вищим, ніж у поранених з неускладненим перебігом, особливо в третьому періоді травматичної хвороби – через 14 та більше діб (4,0 проти 2,3 відповідно), що свідчить про можливість використання запропонованого показника в якості прогностичного критерію погіршення прогнозу у поранених.

REFERENCES

1. Bilyi VIa, Zhakhovskiy VO, Livinskyi VH. Mistse ta rol Voienno-medychnoi doktryny Ukrainy u formuvanni systemy medychnoho zabezpechennia viisk i tsyvilnoho naselennia u voiennyi chas [The place and role of the Military Medical Doctrine of Ukraine in the formation of the system of medical support of troops and civilians in wartime]. Nauka i oborona. 2015; 1: 9–14 [Ukrainian].
2. Osyodlo GV, editor. Voienno-polova terapiia: pidruchnyk [Military-field therapy: handbook]. Second edition. K.: SPD Chalchynska N.V., 2022. 646 p. [Ukrainian].
3. Kazmirchuk AP, Miasnykov HV, Sydorova LL, Sydorova NN. Predvartelnue rezultatu analiza ystoriy bolezny postradavshykh v zone provedeniya antyterrorystycheskoi operatsyy [Preliminary

results of the analysis of case histories of injured in the zone of the anti-terrorist operation]. Current aspects of military medicine: a collection of scientific works of the Main Military Medical Clinical Center «GVKG» of the Ministry of Defense of Ukraine. 2015; 22 (1): 39–44.

4. Kochin IV. Osoblyvosti medyko-sanitarnykh vtrat i orhanizatsii ekstremoi medychnoi dopomohy naselenniu ta viiskovosluzhbovtciam v zoni provedennia antyterrorystychnoi operatsii [Features of medical casualties and organization of emergency medical care for the population and servicemen in the area of the anti-terrorist operation]. Emergency medicine. 2015; 6 (69): 44–51 [Ukrainian].

5. Savichan KV, Osyodlo HV, Bychkova SA, Ivanova AIu, inventors; Savichan KV assignee. Sposib diahnozyky reaktyvnoho hepatytu u poranenykh vohnepalnoiu zbroieiu [A method for diagnosing reactive hepatitis in wounded by firearms]. Ukraine patent application a 2022 00859. 2022 Feb 23 [Ukrainian].

6. Stepanov YuM, editor. Suchasni metody doslidzhennia v gastroenterolohii [Modern research methods in gastroenterology] K.: Vydavets Zaslavskiy OIu, 2019. 152 p. [Ukrainian].

7. Shevchuk VI, Beliaieva NM, Yavorovenko OB, Kurylenko IV, Haliutyna OIu. Sotsialni naslidky urazhen vnutrishnykh orhaniv v uchasnykh antyterrorystychnoi operatsii [Social consequences of damage to internal organs in participants in the anti-terrorist operation]. Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P.L.Shupyka. 2016; 25: 77–83 [Ukrainian]. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2016_25_13.

8. Botros M, Sikaris KA. The De Ritis ratio: the test of time. Clin Biochem Rev. 2013; 34 (3): 117–30. Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3866949>.

9. Hinojosa-Laborde C, Shade RE, Dutton JW, Frost PA, Muniz GW, Hudson IL, et al. Indices of muscle and liver dysfunction after surviving hemorrhage and prolonged hypotension. J Trauma Acute Care Surg. 2019 Jul; 87 (1S Suppl 1): S101-S109. doi: 10.1097/TA.0000000000002311.

10. Koyama T, Hamada H, Nishida M, Naess PA, Gaarder C, Sakamoto T. Defining the optimal cut-off values for liver enzymes in diagnosing blunt liver injury. BMC Res Notes. 2016 Jan 25; 9: 41. doi: 10.1186/s13104-016-1863-3.

11. Lescot T, Karvellas C, Beaussier M, Magder S, Riou B. Acquired Liver Injury in the Intensive Care Unit. Anesthesiology. 2012; 117: 898–904. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318266c6df>.

12. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. Gut. 2018; 67: 6–19. doi:10.1136/gutjnl-2017-314924.

13. Relja B, Yang B, Bundkirchen K, Xu B, Köhler K, Neunaber C. Different experimental multiple trauma models induce comparable inflammation and organ injury. Sci Rep. 2020; 10: 20185. doi: 10.1038/s41598-020-76499-z.

14. de Ritis F, Giusti G, Coltorti M. Serum phosphoglucosaminase activity in human virus hepatitis. Experientia. 1957; 13 (2): 81–82. doi: 10.1007/BF02160104.

15. Shepherd JM, Cole E, Brohi K. Contemporary patterns of multiple organ dysfunction in trauma. Shock. 2017 Apr; 47 (4): 429–435. doi: 10.1097/SHK.0000000000000779.

16. Suci A, Abenavoli L, Pellicano R, Luzzo F, Dumitrascu DL. Transaminases: oldies but goldies. A narrative review. Minerva Gastroenterol Dietol. 2020 Sep; 66 (3): 246–251. doi: 10.23736/S1121-421X.20.02660-4. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31994373.

Стаття надійшла до редакції 10.03.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.11](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.11)

Г. І. Макуріна, Л. О. Чернеда

Запорізький державний медичний університет
Запоріжжя, Україна

G. I. Makurina, L. O. Cherneda

Zaporizhzhia State Medical University
Zaporizhzhia, Ukraine

ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СЕБОРЕЙНИМ КЕРАТОЗОМ ПРИ ВИКОРИСТАННІ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ

Study of quality of life in patients with seborrheic keratosis using different treatment regimens

Реферат

Мета роботи. Оцінка впливу на якість життя нової топічної схеми лікування себорейного кератозу у порівнянні з інвазивною методикою електрокоагуляції у розрізі виникнення вторинних змін на шкірі (дисхромії, рубці).

Матеріали і методи. На базі ННМЦ «Університетська клініка» та кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО ЗДМУ було обстежено 90 пацієнтів із вогнищами себорейного кератозу (жінок – 77 (85,6%) осіб, чоловіків – 13 (14,4%)). З діагностичною метою було проведено клінічне, дерматоскопічне, ультразвукове та патоморфологічне дослідження. Рандомно пацієнти були розподілені на 2 групи. Першій ($n = 60$) групі у якості лікування було рекомендовано застосування місцевої терапії. Пацієнтами другої групи ($n = 30$) було призначене видалення новоутворень із застосуванням електрокоагуляції. Якість життя оцінювали за стандартизованим показником DLQI. Ступінь дискомфорту під час нанесення 30% розчину перекису водню, оцінювалось за допомогою візуальної аналогової шкали.

Результати. Лише 13 пацієнтів (21,66%) I групи мали вторинні зміни на шкірі у вигляді гіпіпигментації. У той же час 26 (86,66%) пацієнтів II групи мали небажаний результат після видалення у вигляді рубцевих змін. Оцінка якості життя також вказує на достовірну різницю у порівнянні топічного та інвазивного лікування. За результатами обрахунку анкетних даних визначено, що пацієнти основної групи отримали показник 5 (4; 6), тоді як при видаленні електрокоагуляцією – 7 (6; 9) ($U = 373,5; p = 0,000005$).

Abstract

Purpose of the study. Of this work is to evaluate the effect of a new topical treatment scheme for seborrheic keratosis on the quality of life in comparison with invasive electrocoagulation technique in terms of secondary changes in the skin (dyschromia, scarring).

Materials and methods. 90 patients with seborrheic keratoses (77 females (85,6%), 13 males (14,4%)) were examined at the «University Clinic» and the Department of Dermatovenerology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of FPE of ZSMU. Clinical, dermatoscopic, ultrasound, and pathomorphological examinations were performed for diagnostic purposes. The patients were randomly allocated into 2 groups. Local therapy was recommended as treatment for the first group ($n = 60$). Patients in the second group ($n = 30$) were prescribed electrocoagulation to remove neoplasms. Quality of life was assessed using the standardized DLQI index. The degree of discomfort with the application of a 30% hydrogen peroxide solution was assessed using a visual analog scale.

Results. Only 13 patients (21,66%) in Group I had secondary skin changes in the form of hypopigmentation. At the same time 26 (86,66%) patients of Group II had an undesirable result after removal in the form of scar changes. Assessment of quality of life also indicates a significant difference when comparing topical and invasive treatment. According to the questionnaire results, patients in the main group had a score of 5 (4; 6), whereas in the case of electrocoagulation removal the score was 7 (6; 9) ($U = 373,5; p = 0,000005$).

Conclusions. The use of topical agents in the treatment of seborrheic keratosis demonstrates

Висновки. Використання топічних засобів у лікуванні себорейного кератозу демонструє дієву ефективність у межах очищення шкірних покривів від даних новоутворень.

Ключові слова: себорейний кератоз, дерматологічна якість життя, дисхромії, рубцювання, топічний окисник.

effective efficacy in the extent of skin clearing of these neoplasms.

Keywords: *seborrheic keratosis, dermatological quality of life, dyschromia, scarring, topical oxidant.*

ВВЕДЕННЯ

Тактика лікування себорейного кератозу (СК) зазнає змін, враховуючи нові можливості використання топічних засобів. Застосування місцевих лікарських форм є не тільки даниною моди, але й дійсно має ряд переваг стосовно інших, більш інвазивних методик.

Незважаючи на повідомлення про наявність вторинних змін на шкірі після використання кріотерапії, електрокоагуляції, кюретажу – всі ці методики і до сих пір найбільш часто використовуються практичними лікарями. Варто зазначити, що повідомлення щодо результату лікування цими засобами є досить суперечливими.

Так, окремі дослідження вказують, що більшість пацієнтів віддавали перевагу кріотерапії у порівнянні з кюретажем як на 6-тижневому, так і на 12-місячному термінах обстеження. Такі дані автори пояснюють зменшенням догляду за ранами після кріотерапії, незважаючи на статистично значущий рівень болю при використанні рідкого азоту, порівняно з кюретажем. При застосуванні останнього відзначалось збільшення почервоніння через 6 тижнів та формування гіпопігментних рубців більш, ніж через 12 місяців [6]. У той же час Herron et. al. повідомляють про те, що кріодеструкція призвела до повного клінічного регресу новоутворень. Після однократного лікування на місці вогнищ виникали явища набряку, утворення пухирів, кірок та ерозій з повною реепітеліалізацією через 1 місяць. Не було виявлено ознак утворення рубців, гіпопігментації або рецидивів при контрольному гістологічному дослідженні через 6 місяців [12].

У той же час результати використання лазерів мають досить задовільні результати, враховуючи ризик виникнення вторинних дисхромій або рубцювання. Так у рандомізованому проспективному дослідженні Gurel et. al., в яке було включено 42 пацієнта з 120 ураженнями СК, кожен пацієнт отримував Er: YAG лазер та кріотерапію на альтернативних сторонах тіла. Еритема, гіперпігментація та гіпопігментація були побічними ефектами, які спостерігалися після лікування. Аналіз небажаних побічних ефектів, виявлених через 4 тижні, показав, що лазер Er: YAG, швидше викликає еритему, ніж лікування рідким азотом, але при цьому не призводить до дисхромій [7]. Polder et.al. повідомляють

про використання тулієвого волоконного лазера 1927 нм у лікуванні макулярного СК. Безпосередньо після використання методики виникала помірна еритема, легкий набряк, свербіння і лущення шкіри. В цьому дослідженні не висвітлюється результат втручання – наявність рубців, ерозій, постзапальної гіпер- або гіпопігментації [15].

У лікуванні чорного папульозного дерматозу, як клінічного варіанту СК, використовують різні види лазерного опромінювання. Так, Schweiger et. al. застосовували лазер 1064 Nd: YAG – це лазер ближнього інфрачервоного діапазону на довжині хвилі 1064 нм. Меланін порівняно слабо поглинається на довжині хвилі 1064 нм, що робить його безпечним у використанні для тих, хто має темні відтінки шкіри. Лікування 2 пацієнтів за допомогою даної методики призвело до бажаного косметичного результату з мінімальним рівнем інтра- та післяопераційних ускладнень [14]. Karadag et. al. повідомляють про випадок застосування імпульсного лазера на барвниках при множинних вогнищах чорного папульозного дерматозу без післяпроцедурних явищ гіпер- або гіпопігментації [5]. За даними окремих дослідників ефективним є використання CO₂-лазеру з задовільним косметичним дефектом та відсутністю рубцювання [4, 13].

Застосування топічних лікарських засобів в терапії СК набирає обертів. Так, є роботи, які описують лікувальну тактику по відношенню до СК із використанням органічних та неорганічних кислот, гелю диклофенаку, поліфенону Е [2, 8, 9]. Перспективними є пропозиції і топічного лікування із використанням ретиноїдів.

За даними FDA, офіційним засобом топічного лікування даних новоутворень є 40% розчин перекису водню. Окремі роботи вказують на значну ефективність дії зазначеного окисника на вогнища з повним очищенням шкіри та відсутністю небажаних вторинних змін [1, 3, 11].

Дослідження продовжуються, але попередньо ex vivo кріодеструкція є більш цитотоксичною, ніж топічне використання перекису водню, і це призводить до впливу на меланоцити з подальшим розвитком гіперпігментації. Дані Као et. al. вказують, що окисник може бути менш агресивним варіантом для ліквідації СК і знижує ризик пігментних змін після лікування [3, 10].

Варто також зазначити, що схема терапії має бути не тільки ефективною, безпечною, але

й максимально зберігати якість життя пацієнтів. Дискомфорт під час застосування методики, а також виникнення вторинних змін може значно вплинути на самоусвідомлення пацієнтом своєї привабливості та призвести до значного порушення якості життя у цілому.

МЕТА РОБОТИ

Оцінка впливу на якість життя нової топічної схеми лікування себорейного кератозу у порівнянні з інвазивною методикою електрокоагуляції у розрізі виникнення вторинних змін на шкірі (дисхромії, рубці).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

На базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» та кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету було обстежено 90 пацієнтів із вогнищами себорейного кератозу (жінок – 77 (85,6%) осіб, чоловіків – 13 (14,4%)).

Критерії включення в дослідження:

- згода на участь у дослідженні згідно морально-етичних норм у відповідальності до правил IGH/GCP, Гельсінської декларації (1964 з доповненнями 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини та законодавства України;

- хворі на себорейний кератоз;
- вік > 18 років.

Критерії виключення:

- тяжка соматична патологія в стадії декомпенсації;
- інша супутня дерматологічна патологія;
- новоутворення шкіри іншого генезу (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома, кератоакантома, актинічний кератоз, кератопапіломи та інші);
- вік < 18 років;
- відсутня згода пацієнта на включення в дослідження.

З діагностичною метою було проведене клінічне, дерматоскопічне, ультразвукове та патоморфологічне дослідження. Рандомно пацієнти були розподілені на 2 групи.

Першій (n = 60) групі у якості лікування було рекомендовано застосування місцевої терапії. Схема топічного лікування представляла наступний алгоритм: нанесення гелю адапалену двічі на добу протягом 2 тижнів, додатково було призначено 5% саліцилову мазь двічі на тиждень, 1 раз увечері (замість гелю адапалену). По завершенні вищезазначеної терапії, рекомендовано застосування 30% розчину перекису водню 1 раз на добу протягом 5 днів з експозицією нанесення окисника в 1 хвилину.

Вік хворих 1 групи коливався від 27 до 87 років ($56,2 \pm 1,78$).

Пацієнтами другої групи (n = 30) було призначене видалення новоутворень із застосуванням електрокоагуляції (BOWA ARC 400). Вік хворих 2 групи коливався від 26 до 71 років ($53,8 \pm 1,85$).

Якість життя оцінювали за стандартизованим показником DLQI (Dermatology Life Quality Index). Сумарний підрахунок балів відповідав рівню впливу на якість життя пацієнтів:

- 0–1 – відсутність впливу;
- 2–5 – невеликий ефект;
- 6–10 – вплив середнього ступеню;
- 11–20 – сильний вплив;
- 21–30 – дуже сильний (значний ефект).

Ступінь дискомфорту під час нанесення завершального етапу лікування – нанесення 30% розчину перекису водню, як представника хімічної деструкції, оцінювалось за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). Градацію ступеню дискомфорту (больові відчуття, свербіж) оцінювали за класичною шкалою, де 0 та 10 є антагоністичними межами цих відчуттів – від їх відсутності до максимального прояву:

- 0–1 – біль вкрай слабкий;
- від 2 до 4 – слабкий;
- від 4 до 6 – помірний;
- від 6 до 8 – дуже сильний;
- 8–10 – нестерпний біль.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі «Statistica® for Windows 13.0» (StatSoft Inc., license No JP Z804I382130ARCN10-J).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтам основної групи (n = 60) було запропоновано використання місцевих лікарських форм у лікуванні СК – унікальну комбіновану схему терапії із застосуванням ретиноїду адапалену, саліцилової кислоти, окиснику перекису водню. Використовуючи поетапно топічні засоби, відбувався вплив на патогенетичні ланки виникнення СК.

Отже, з метою покращення стану шкіри стосовно гіперкератозу було застосовано 5% саліцилову мазь, для нормалізації проліферативного потенціалу та термінального диференціювання використовували ретиноїд. Завершальним етапом у видаленні новоутворення була хімічна деструкція кератом шляхом нанесення 30% розчину перекису водню. В результаті топічне комбіноване лікування виглядало наступним чином: у якості ретиноїду застосовували гель адапалену двічі на добу протягом 2 тижнів, додатково призначали 5% саліцилову мазь двічі на тиждень 1 раз увечері (замість гелю адапалену). Наступним етапом вищезазначеної терапії було призначення 30% розчин перекису водню 1 раз на добу протягом 5 днів з експозицією нанесення окисника в 1 хвилину.

Окремо за візуальною аналоговою шкалою оцінювали комфортність пацієнта під час нанесення окиснику, як елемента хімічної деструкції. Пацієнти занотувували своє самовідчуття під час нанесення 30% перекису водню, та визначали бал, що відповідає означенню дискомфортно/не дискомфортно у межах шкали від 0 до 10. У це поняття включали наявність таких суб'єктивних відчуттів, як: болю, печіння, свербіж. Середній показник для пацієнтів першої групи становив 4 (2; 7) бали. Було відзначено, що особливістю використання даної методики був той факт, що під час 3–4-го нанесення перекису виникало незначне відчуття печіння, яке зникало через 10–15 хвилин. Враховуючи низький рівень цього прояву, жоден хворий не відмовився від продовження лікування.

Пацієнтам 2 групи видалення кератом проводили шляхом застосування електрокоагуляції із попереднім локальним знеболенням місця видалення. Враховуючи використання анестетика перед процедурою, не є доцільним оцінку ступеню дискомфорту за ВАШ під час видалення у даної групи. У постопераційний період було рекомендовано використовувати антисептичні розчини або аніліновий барвник з метою швидшого загоєння та попередження приєднання вторинної бактеріальної флори.

Після завершення курсу топічного та деструктивного лікування оцінювалися візуально стан шкіри та віддалені результати. Особлива увага приділялась можливому виникненню вторинних змін на шкірі після нанесення комбінованого топічного лікування або електрокоагуляції (рис. 1, 2).



1a



1b

Рис. 1. 1a – первинний клінічний огляд СК; 1b – результат топічного лікування СК із застосуванням комбінованої методики



2a



2b

Рис. 2. 2a – первинний клінічний огляд СК; 2b – результат видалення СК методом електрокоагуляції

Лише 13 пацієнтів (21,66%) I групи мали вторинні зміни на шкірі у вигляді гіпопигментації. У той же час 26 (86,66%) пацієнтів II групи мали небажаний результат після видалення у вигляді рубцевих змін. Таким чином при розрахунку шансів виникнення/не виникнення

вторинної пігментації або рубцювання після проведеного лікування, відношення шансів склало 0,043. Це підтверджує, що виникнення пігментації або рубцювання вище в II групі, лікування у яких проводилось із використанням деструктивної методики (табл. 1).

Таблиця 1

Розрахунок шансів до утворення після проведеного лікування рубців та/або вторинної гіперпигментації (розрахункове значення більше табличного χ^2 – статистично значима різниця)

	Рубець\пигментація	Без рубця\пигментації	χ^2	OR (odd ratio)	95% CI
I група	13	47	34,42	0,043	0,01–0,15
II група	26	4			

З підрахунків видно, що практична та наукова значущість запропонованого комбінованого методу лікування полягає не тільки в його ефективності стосовно очищення шкірних покривів, але і в збереженні якості життя. Значною перевагою даного методу є можливість нанесення топічних засобів самостійно вдома. Через 7 днів після останньої процедури нанесення 30% розчину перекису водню, пацієнт відвідував лікаря для контрольної консультації і така схема спостереження лікарем за перебігом лікування була найбільш привабливою для пацієнта. Після завершення лікування і клінічного та дерматоскопічного огляду шкіри, хворим було запропоно-

ване анкетування з використанням анкети DLQI. Класичне інтерв'ювання щодо оцінки якості життя пацієнта сприяло визначенню судження пацієнта стосовно його стану протягом застосування даної схеми. Аналогічні питання були запропоновані пацієнтам після видалення СК методом електрокоагуляції на повторному огляді через тиждень після втручання. За результатами обрахунку анкетних даних визначено, що пацієнти основної групи отримали показник 5 (4; 6), тоді як при видаленні електрокоагуляцією – 7 (6; 9). Різниця між цими групами статистично значима (U-критерій Мана-Уїтні для двох незалежних груп – $U = 373,5$; $p = 0,000005$) (рис. 3).

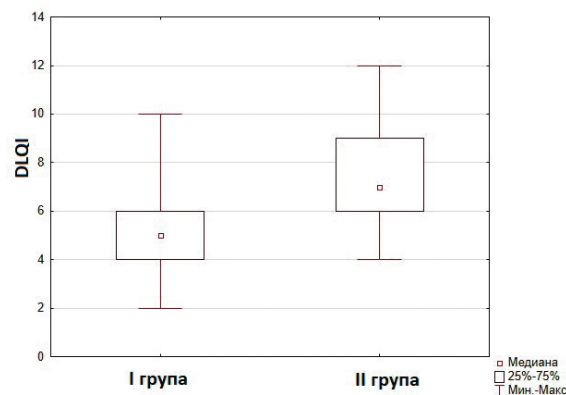


Рис. 3. Показники медіани дерматологічного індексу якості життя у пацієнтів 1 та 2 групи лікування СК

ВИСНОВКИ

Використання топічних засобів у лікуванні себорейного кератозу демонструє дієву ефективність у межах очищення шкірних покривів від даних новоутворень. Мінімізація вторинних

змін на шкірі у вигляді дисхромії або рубцювання сприяє більш комфортному лікуванню пацієнтів, враховуючи статистично значиму різницю впливу на якість життя у порівнянні з більш інвазивною методикою.

REFERENCES

1. Smith SR, Xu S, Estes E, Shanler SD. Anatomic Site-Specific Treatment Response With 40% Hydrogen Peroxide (W/W) Topical Formulation for Raised Seborrheic Keratoses: Pooled Analysis of Data From Two Phase 3 Studies. *J Drugs Dermatol.* 2018; 17 (10) : 1092–1098.

2. Lacarrubba F, Nasca MR, Verzi AE, Micali G. A Novel Topical Agent in the Treatment of Seborrheic Keratoses: A Proof of Concept Study by Clinical and Dermoscopic Evaluation. *Dermatol Ther.* 2017; 30 (5). doi: 10.1111/dth.12526.
3. DuBois JC, Jarratt M, Beger BB, Bradshaw M et al. A-101, a Proprietary Topical Formulation of High-Concentration Hydrogen Peroxide Solution: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Parallel Group Study of the Dose-Response Profile in Subjects With Seborrheic Keratosis of the Face. *Dermatol Surg.* 2018; 44 (3): 330–340. doi: 10.1097/DSS.0000000000001302.
4. Bruscinio N, Conti R, Campolmi P, Bonan P et al. Dermatoses Papulosa Nigra and 10,600-nm CO2 laser, a good choice. *J Cosmet Laser Ther.* 2014; 16 (3): 114–6. doi: 10.3109/14764172.2013.854640.
5. Karadag AS, Ozkanli Ş, Mansuroglu C, Ozlu E. et al. Effectiveness of the Pulse Dye Laser Treatment in a Caucasian Women With Dermatoses Papulosa Nigra. *Indian J Dermatol.* 2015; 60 (3): 321. doi: 10.4103/0019-5154.156447.
6. Wood LD, Stucki JK, Hollenbeak CS, Miller JJ. Effectiveness of cryosurgery vs curettage in the treatment of seborrheic keratoses. *JAMA Dermatol.* 2013; 108–9. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.275.
7. Gurel MS, Aral BB. Effectiveness of erbium: YAG laser and cryosurgery in seborrheic keratoses: Randomized, prospective intraindividual comparison study. *J Dermatolog Treat.* 2015; 477–80. doi: 10.3109/09546634.2015.1024597.
8. Pizzini L, Luca GD, Milani M. Efficacy and Tolerability of Topical Polyphenon E in Multiple «Seborrheic Keratosis-Like» Lesions of the Groin in an Immunocompetent 26-Year-Old Man. *Case Rep Dermatol.* 2019; 11 (3): 310–316. doi: 10.1159/000503989.
9. Klaus MV, Wehr RF, Rogers RS, Russell TJ et al. Evaluation of Ammonium Lactate in the Treatment of Seborrheic Keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 22 (2 Pt 1): 199–203.
10. Kao S, Kiss A, Efimova T, Friedman A. Ex Vivo Evaluation of Cytotoxicity and Melanocyte Viability After A-101 Hydrogen Peroxide Topical Solution 40% or Cryosurgery Treatment in Seborrheic Keratosis Lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 9 (4): 767–768. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.034
11. Baumann LS, Blauvelt A, Draelos ZD, Kempers SE et al. Safety and Efficacy of Hydrogen Peroxide Topical Solution, 40% (W/W), in Patients With Seborrheic Keratoses: Results From 2 Identical, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Studies (A-101-SEBK-301/302). *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79 (5): 869–877. doi: 10.1016/j.jaad.2018.05.044.
12. Herron MD, Bowen AR, Krueger GG. Seborrheic keratoses: a study comparing the standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene, and topical imiquimod. *Int J Dermatol.* 2004; 43 (4): 300–2. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02282.x
13. Furukawa F, Mizawa M, Shimizu T. Treatment of dermatosis papulosa nigra using a carbon dioxide laser. *J Cosmet Dermatol.* 2020. doi: 10.1111/jocd.13309.
14. Schweiger ES, Kwasniak L, Aires DJ. Treatment of dermatosis papulosa nigra with a 1064 nm Nd:YAG laser: report of two cases. *J Cosmet Laser Ther.* 2008; 10 (2): 120–2. doi: 10.1080/14764170801950070.
15. Polder KD, Mithani A, Harrison A, Bruce S. Treatment of macular seborrheic keratoses using a novel 1927-nm fractional thulium fiber laser. *Dermatol Surg.* 2012; 38(7 Pt 1): 1025–31. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02427.x.

Стаття надійшла до редакції 07.04.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.12](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.12)Н. С. Луценко¹, О. А. Рудичева¹, О. А. Ісакова¹, Т. С. Кирилова¹, Н. В. Унгурян²¹Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України» Запоріжжя, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради Запоріжжя, УкраїнаN. S. Lutsenko¹, O. A. Rudycheva¹, O. A. Isakova¹, T. S. Kyrylova¹, N. V. Unguryan²¹State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine» Zaporizhzhia, Ukraine²Communal Non-profit Enterprise «Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital» of Zaporizhzhia Regional Council Zaporizhzhia, Ukraine

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТУБЕРОЗНОГО СКЛЕРОЗУ І ДІАГНОСТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ОПТИЧНОЇ КОГЕРЕНТНОЇ ТОМОГРАФІЇ ТА АНГІОГРАФІЇ

Clinical case of tuberous sclerosis and diagnostic possibilities of optical coherent tomography and angiography

Реферат

Мета роботи. Визначити можливості оптичної когерентної томографії (ОКТ), оптичної когерентної томографії ангіографії (ОКТА) ока у діагностиці рідкісного захворювання tuberous sclerosis та оцінити динаміку патологічного процесу.

Матеріали та методи. Представлено клінічний випадок пацієнта 19 років, хворого на tuberous sclerosis із залученням у патологічний процес органа зору. Проведено офтальмологічні дослідження, а також дослідження суміжних фахівців. ОКТ, ОКТА ока проводились на приладі Optovue RTVue 100 XR Avanti (Optovue Inc, США). ОКТ аналізувалася в різних режимах. При аналізі ОКТА застосовувалась автоматична та ручна сегментація.

Результати. ОКТ сітківки дозволила візуалізувати гомогенні утворення на рівні внутрішніх шарів нейроепітелію у зонах, виявлених офтальмоскопією, виключити з патологічного процесу склисте тіло та хоріоїдею. Ручна сегментація ОКТА показала зміну розташування великих судин поверхневого сплетіння та дозволила виключити ріст аномальних судин. Диференціальна діагностика проведена з ретинобластомою та запальними захворюваннями, зокрема, з хоріоретинітами.

Висновок. Застосування ОКТ, ОКТА дозволило провести сегментацію шарів сітківки

Abstract

Purpose of the study. The aim is to determine the possibilities of optical coherence tomography (OCT), optical coherence tomography angiography (OCTA) of the eye in the diagnosis of tuberous sclerosis and to assess the dynamics of this rare pathological process.

Materials and methods. The clinical case of a 19-year-old patient with tuberous sclerosis with involvement in the pathological process of the visual organ is presented. Ophthalmological examination and also examination of related specialists are carried out. Visual acuity was of the right eye was 1,0 and of the left eye was 1,0 with correction. One pathological focus was detected on the right eye during ophthalmoscopy. Two focuses were revealed on the left eye. OCT and OCTA of the eye were performed on the device Optovue RTVue 100 XR Avanti (Optovue Inc, USA). OCT was analyzed in different modes. Automatic and manual segmentation were used in OCTA analysis.

Results. OCT of the retina allowed to visualize homogeneous formations at the level of the inner layers of the neuroepithelium in the areas detected by ophthalmoscopy, and to exclude from the pathological process of the vitreous and choroid. The foci had clear boundaries and protruded into the vitreous. The retinal layers under the foci were dislocated and thinned, but the structure of all layers was clearly visible. Manual segmentation

та хоріоїдеї, локалізувати патологічний процес та виявити ознаки гамартом сітківки. Виявлені первинні та вторинні ознаки туберозного склерозу у поєднанні з офтальмологічними проявами (наявність гамартом сітківки) дали можливість встановити діагноз.

Ключові слова: туберозний склероз, оптична когерентна томографія, оптична когерентна томографія ангіографія, гамартома.

of OCTA showed a change in the location of large vessels of the superficial plexus and allowed to exclude the growth of abnormal vessels. Differential diagnosis was performed with retinoblastoma and inflammatory diseases, such as chorioretinitis. Confirmation of the type of phacomatosis in the patient was obtained by examination of other organs. The patient had 4 primary signs and 2 secondary signs of tuberous sclerosis.

Conclusion. The use of OCT and OCTA allowed to segment the retina and choroid, localize the pathological process and detect signs of retinal hamartoma. Identified primary and secondary signs of tuberous sclerosis in combination with ophthalmic manifestations (presence of retinal hamartomas) made it possible to establish the diagnosis.

Keywords: tuberous sclerosis, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography, hamartoma.

ВСТУП

Туберозний склероз (хвороба Бурневілля) – полісистемне, генетично детерміноване захворювання із групи факоматозів [5]. Захворювання з варіабельною експресивністю, при якому доброякісні пухлини (гамартоми) виявляються у різних органах, включаючи головний мозок, очі, шкіру, серце, нирки та печінку. Поступово прогресуючи та збільшуючись у розмірах, вони порушують функції цих органів, іноді призводячи до фатальних наслідків. Рідше в процес залучаються легені, ендокринна система та шлунково-кишковий тракт. Близько 96% пацієнтів з туберозним склерозом мають одну або кілька шкірних ознак хвороби, у 90% виявляються зміни в головному мозку, 84% хворих страждають на епілепсію, більш ніж у 60% виявляється патологія нирок, у 50–70% гамартоми сітківки та диска зорового нерва. Фенотип пацієнта залежить від кількості, локалізації та розміру гамартом. Вік пацієнта також відіграє важливу роль, тому що різні симптоми хвороби виявляються у різні вікові періоди. Це захворювання зустрічається з частотою 1–9 на 100000. Тяжкість захворювання залежить від локалізації та виразності змін [1].

Засіданням комісії з туберозного склерозу в 1998 р. у США було запропоновано поділ ознак туберозного склерозу на первинні (або великі) та вторинні (або малі). У 2012 році на Міжнародній Погоджувальній конференції з туберозного склерозу було переглянуто критерії постановки діагнозу. Безперечний діагноз туберозного склерозу встановлюється на підставі наявності 2 первинних ознак або 1 первинної та 2 (і більше) вторинних ознак, можливий діагноз – на підставі наявності 1 первинної або 1 первинної та 1 вто-

ринної ознак, або 2 (і більше) вторинних ознак. Підтверджена патогенна мутація є найголовнішим критерієм, достатнім для встановлення діагнозу.

Оскільки захворювання залучає лікарів різних спеціальностей до обстеження та ведення таких пацієнтів, важливо знати та враховувати клінічні діагностичні ознаки не лише у своїй галузі спеціалізації. При підозрі на діагноз «туберозний склероз» необхідно використовувати у повному обсязі сучасні можливості інструментальних та лабораторних методів досліджень. На жаль, на території нашої країни молекулярно-генетична верифікація обмежена і до цього часу відсутні роботи, де повною мірою було б відображено нові підходи в діагностиці та лікуванні туберозного склерозу.

Для офтальмолога важливим методом діагностики даного захворювання є оптична когерентна томографія (ОКТ), а також новий метод діагностики – оптична когерентна томографія ангіографія (ОКТА), який дозволяє візуалізувати рух крові по судинах у тривимірному режимі та дає можливість визначити особливості кровотоку в різних шарах сітківки та хоріоїдеї. Метод неінвазивний, не має ускладнень та алергічних реакцій, не має протипоказань, може повторюватися неодноразово при динамічному спостереженні. ОКТ сітківки є важливим методом диференціальної діагностики гамартом з ретинобластомами, меланомами хоріоїдеї та запальними змінами [2, 3, 4].

МЕТА РОБОТИ

Визначити можливості ОКТ, ОКТА ока у діагностиці рідкісного захворювання туберозного склерозу та оцінити динаміку патологічного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Представимо клінічний випадок пацієнта 19 років, якому на профілактичному огляді у окуліста було поставлено попередній діагноз хоріоретиніт лівого ока. Пацієнт із попереднім діагнозом звернувся за консультацією на кафедрі очних хвороб. Скарж з боку зору пацієнт не висував. Дані офтальмологічного обстеження: зорові функції обох очей не змінені, передній відрізок без особливостей. Гострота зору на праве око склала 1,0 і ліве око – 0,8 з корекцією 1,0. Офтальмоскопічно на очному дні виявлено на правому оці по ходу верхньо-скроневої гілки осередок з незначною зміною кольору, злегка промінючий в склисте тіло, розміром $\frac{1}{4}$ діаметра диска. На лівому оці виявлено два осередки. У верхньо-носовому секторі парафовеолярної області – вогнище білого кольору $\frac{1}{2}$ діаметра диска, з чіткими межами, злегка промінює в склисте тіло та з легкими складками сітківки навкруги. У нижньо-носовому секторі перифовеолярної області – вогнище з незначною зміною кольору розміром $\frac{1}{4}$ діаметра диска, яке злегка промінює в склисте тіло.

ОКТ, ОКТА проводились на приладі Optovue RTVue 100 XR Avanti (Optovue Inc, США). ОКТ

аналізувалась в різних режимах, тривимірному зображенні і в режимі En face. Аналізувалась ангиографія: розміри зон обстеження становили 3 x 3 мм, 6 x 6 мм. Оцінювалась автоматична сегментація, а також ручна шляхом зміщення глибини зрізу. Динамічне спостереження проводилося протягом 4 років.

Проведено ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та сечостатевої системи та загальноклінічні лабораторні аналізи. Результати цих досліджень у межах норми. Рекомендовано проведення МРТ головного мозку. Пацієнт досі утримується від даного обстеження.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

ОКТ центральної області сітківки дозволяє візуалізувати гомогенні утворення середньої рефлексивності на рівні внутрішніх шарів нейроепітелію (у шарі нервових волокон) у зонах виявлених офтальмоскопією (рис. 1). Вогнища мають чіткі межі та промінюють у склисте тіло. Шари сітківки під вогнищами дислоковані та витончені, але структура проглядається чітко. Склисте тіло не змінене, без будь-яких включень. Хоріоїдея не змінена, товщина її в нормі.

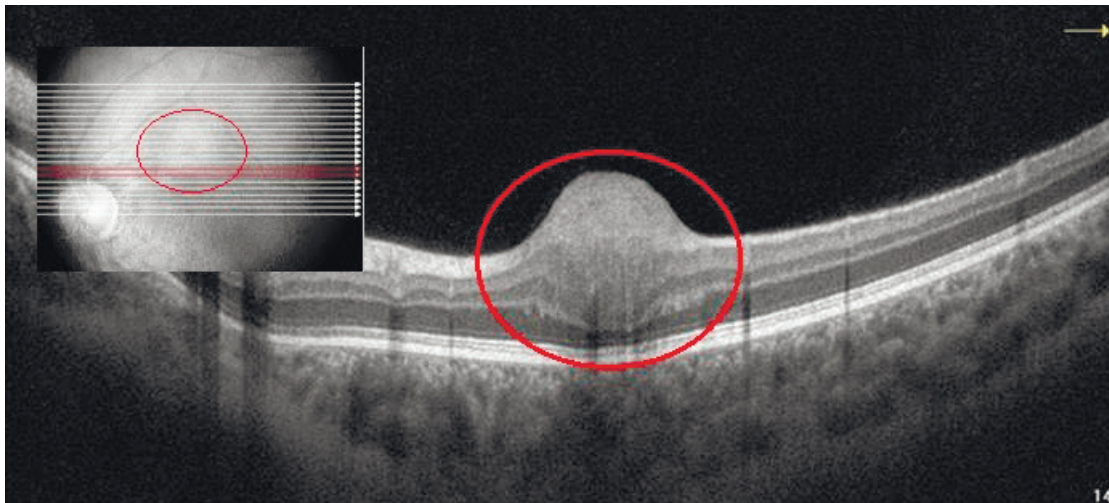


Рис. 1. Оптична когерентна томографія гамартоми сітківки

На зрізах ОКТА при ручній сегментації лише на рівні утворень візуалізується капілярна мережа поверхневого сплетіння. Великі судини поверхневого сплетіння зміщені структурами утворення зовнішньої сітківки і розташовуються безпосередньо під вогнищем. Автоматична та ручна сегментація ОКТА представлена на рисунку 2.

Диференціальна діагностика проводиться із захворюваннями, які дають осередкові зміни у сітківці, а саме з ретинобластомою (РБ) та запальними захворюваннями, зокрема, з хоріоретинітами.

На першому етапі ОКТ дозволяє виявити відмітні ознаки. При РБ також буде присутня гіперрефлексивна гомогенна тканина. На відміну від представленого випадку при екзофітній формі РБ вогнище розташовується на рівні зовнішніх шарів сітківки з відшаруванням нейроепітелію у суміжних зонах і дає симптом тіні, тобто затримує проходження скануючого променя. При ендофітному зростанні РБ, при якому пухлина росте з сітківки всередину, в порожнину склистого тіла, осередок розміщується в області декількох або всіх шарів сітківки, змінюючи структуру сітківки, а також дає симптом тіні на структури,

що підлягають. У нашому випадку структура сітківки зберігається і утворення «прозоре», не затримує промінь, що сканує. Другим етапом проводиться підтвердження змін на ОКТА. РБ, як і інші пухлини, розвивається зі власною судинною мережею, з новоутвореними судинами, що можна зареєструвати на ОКТА. У нашому випадку судинна мережа представлена капілярами поверхневого сплетіння.

Пацієнт був спрямований на консультацію з діагнозом хоріоретиніт. Проведемо диференціальну діагностику із групою запальних захворювань. За даними ОКТ ознак зміни хоріоїдеї не виявлено, що дозволяє виключити діагноз хоріоїдиту. При локальних ретинітах із наявністю запальної гранульоми ретинальний патологічний осередок розташовується у внутрішніх шарах сітківки з щільними гіперрефлексивними включеннями, з нечіткими межами, швартами в склисте тіло. Також у прилеглих тканинах будуть спостерігатись ознаки дифузного чи кістозного набряку. Запальний процес призводить до дезорганізації тканини, і відповідно на ОКТ сканах завжди візуалізується неоднорідне вогнище з різною рефлексивністю, що дає нерівномірний симптом тіні. У представленого пацієнта вогнище однакової рефлексивності, з чіткими межами, та склисте тіло без змін. Дані ОКТА також дозволяють виключити ретиніт.

При запальній гранульомі кровообіг буде відсутній або частково відсутній, на відміну від нашого клінічного прикладу, де в усьому осередку є незмінена капілярна мережа.

Провівши диференціальну діагностику, ми можемо зробити висновок, що за даними ОКТ та ОКТА є ознаки фактоматозної проліферації – гамартоми сітківки.

В нашому випадку підтвердження типу фактоматозу в пацієнта отримано при обстеженні інших органів. На підставі даних анамнезу (висипання на шкірі особи у ранньому дитячому віці з 4-х років) та результатів обстеження пацієнта було поставлено клінічний діагноз: туберозний склероз. У пацієнта були виявлені 4 первинні ознаки (ангіофіброми обличчя, гіпопігментні плями, ділянка «шагреньової шкіри» та гамартоми сітківки) та 2 вторинні ознаки (фіброми ясен, білі пасма волосся), що підтверджують діагноз туберозного склерозу (рис. 3). Особливостями даного клінічного випадку є те, що захворювання тривало не було діагностовано. Відсутність додаткових скарг та превалювання шкірних клінічних проявів туберозного склерозу, ймовірно, були причиною пізньої діагностики. Лікарі загального профілю можуть бути недостатньо знайомі з проявами туберозного склерозу.

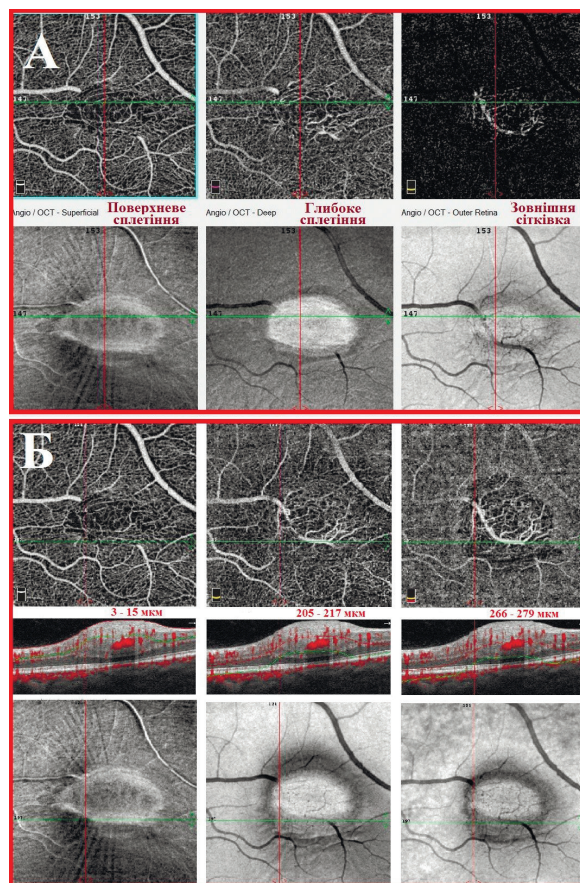


Рис. 2. Оптична когерентна томографія ангіографія області з гамартомою. А. Автоматична сегментація. Б. Ручна сегментація

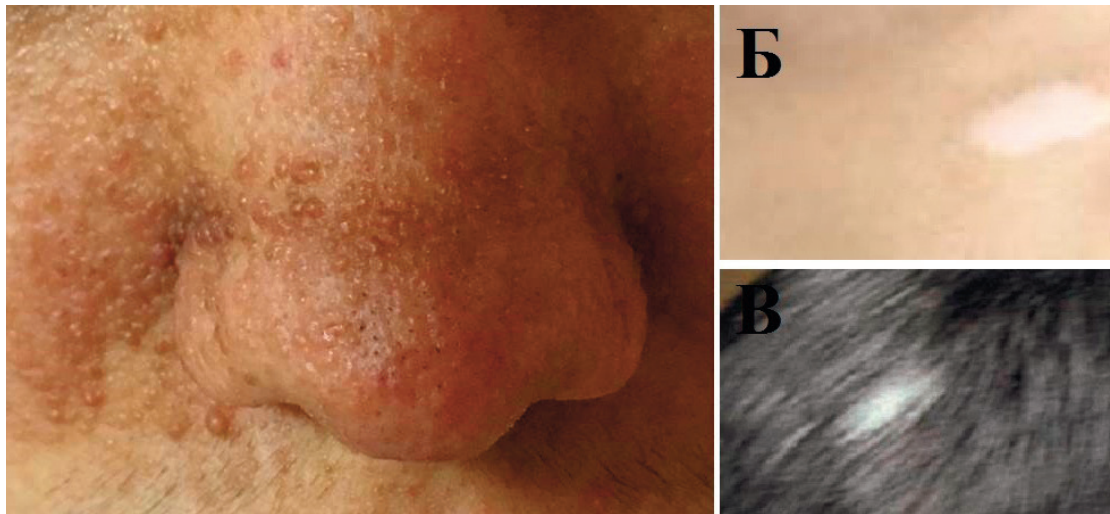


Рис. 3. Ознаки туберозного склерозу у пацієнта. А. Ангіофіброми шкіри обличчя. Б. Гіпопегментні плями шкіри В. Біле пасмо волосся

Ретельно зібраний анамнез та характерна клінічна картина можуть дозволити своєчасно виявити туберозний склероз. Огляд очного дна офтальмологом разом з ОКТ, ОКТА дослідженнями допомагають прискорити встановлення діагнозу у випадках, що важко діагностуються.

При спостереженні протягом 4 років стану очного дна динамічних змін не визначено.

ВИСНОВКИ

Застосування ОКТ, ОКТА дозволило провести сегментацію шарів сітківки та хоріоїдеї, локалізувати патологічний процес та виявити

ознаки гамартом сітківки, або факоматозної проліферації.

Виявлені первинні та вторинні ознаки туберозного склерозу у поєднанні з офтальмологічними проявами (наявність гамартом сітківки) дали можливість встановити діагноз.

Моніторинг за допомогою ОКТА дає важливу інформацію та дозволяє проводити динамічний нагляд за розвитком процесу.

Клінічні ознаки туберозного склерозу, маніфестація в різні вікові періоди разом із відсутністю скарг з боку інших органів та систем в даного пацієнта демонструють труднощі діагностики даного захворювання.

REFERENCES

1. Dorofeeva MY, Belousova ED, Pivovarova AM et al. Tuberous sclerosis. Diagnosis and treatment. Moscow: ADARE; 2017. 289 p.
2. Saakyan SV, Myakoshina EB, Denisova EV. Optical coherence tomography in the differential diagnosis of small retinoblastomas and «pseudoretinoblastomas» in children. Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya. 2015; 4: 22–25.
3. Astakhov YS, Nechiporenko PA, Atlasova LK et al. Astrocytic hamartoma in tuberous sclerosis. Oftalmologicheskie vedomosti. 2017; 10 (1): 97–101.
4. Olshanskaya AS, Shnaider NA, Dmitrenko DV et al. Differential diagnosis of retinal astrocytic hamartoma with other retinal neoplasms: a clinical case. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2017; 16 (5): 93–99.
5. Asato MR, Hardan AY. Neuropsychiatric problems in tuberous sclerosis complex. J Child Neurology. 2004; 19 (4): 241–249.

Стаття надійшла до редакції 12.04.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.13](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.13)**З. В. Лашкул, В. В. Чемирисов, В. Л. Курочка, Н. Я. Мотовиця, Л. Д. Ярова***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна***Z. V. Lashkul, V. V. Chemiriso, V. L. Kurochka, N. Y. Motovytsya, L. D. Yarova***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА СМЕРТНОСТІ ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ, ЯКІ АСОЦІЙОВАНІ З РИЗИКОВОЮ ПОВЕДІНКОЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Current issues of prevention of moristics and mortality of children and adolescents associated with risk behavior (review)

Реферат

Мета дослідження. Провести аналіз сучасних літературних джерел, пов'язаних з пошуком рішень медичного та соціального характеру щодо можливостей удосконалення профілактики захворюваності дітей та підлітків, які асоційовані з ризиковою поведінкою.

Матеріали і методи. Для виконання мети дослідження використовували історичний і бібліосемантичний методи. Проведено системний аналіз праць, реферативних баз бібліотек, статистично-довідкових матеріалів. Всього 187 джерел. З них 99 національних та 71 іноземних. В огляді проаналізовані актуальні питання медичного та соціального характеру щодо можливостей удосконалення профілактики захворюваності дітей та підлітків, які асоційовані з ризиковою поведінкою, та її міжгалузевій і міждисциплінарній інтеграції.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що виражені негативні зрушення в стані здоров'я дітей підліткового віку пов'язаних з ризиковою поведінкою мають місце в усьому світі та призвели до серйозних медико-соціальних наслідків – погіршення репродуктивного здоров'я, обмеження в отриманні професійної освіти, працевлаштуванні, зменшенні числа юнаків, придатних до військової служби.

Висновки. Отримані результати стали дорожньою картою для організації подальшого

Abstract

Purpose of the study. To analyze modern literature sources related to the search for of children and adolescents who are associated with risky behavior.

Materials and methods. Historical and bibliosemantic methods were used to fulfill the purpose of the study. A systematic analysis of works, abstract databases of libraries, statistical and reference materials was carried out. A total of 187 sources. Of these, 99 national and 71 foreign. The review analyzes current issues of medical and social nature regarding the possibilities of improving the prevention of morbidity of children and adolescents associated with risky behavior, and its intersectoral and interdisciplinary integration.

Research results and their discussion. It was found that pronounced negative changes in the health of adolescents associated with risky behavior occur worldwide and have led to serious medical and social consequences – deteriorating reproductive health, limited vocational education, employment, reducing the number of young men fit for military service.

Conclusions. The results became a roadmap for further research on the spread of risk-related behaviors at the regional level and the organization of its prevention.

Keywords. Prevention, morbidity, children and adolescents, risky behavior.

дослідження з питань розповсюдження захворюваності пов'язаних з ризиковою поведінкою на регіональному рівні та організації її профілактики.

Ключові слова. Профілактика, захворюваність, діти та підлітки, ризикована поведінка.

ВСТУП

За визнанням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) здоров'я дітей і підлітків складає фундаментальну основу для формування громадського здоров'я країни в цілому, а від так вони є контингентом з найвищим коефіцієнтом ефективності дії профілактичних програм [1, 2].

Серед причин несприятливих змін стану здоров'я дітей істотний негативний вплив мають соціальні фактори. Проблеми загострюються в шкільні роки, коли нераціональне учбове навантаження та незадовільні санітарно-гігієнічні умови навчання, відсутність системного підходу до фізичного та гігієнічного виховання, нераціональне харчування сприяють дисгармонійності розвитку, нервово-психічному перенапруженню, соціально-психічній дезадаптації та захворюванню [3].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз сучасних літературних джерел, пов'язаних з пошуком рішень медичного та соціального характеру щодо можливостей удосконалення профілактики захворюваності дітей та підлітків, які асоційовані з ризиковою поведінкою.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для виконання мети дослідження використовували історичний і бібліосемантичний методи. Проведено системний аналіз праць, реферативних баз бібліотек, статистично-довідкових матеріалів. Всього 187 джерел. З них 99 національних та 71 іншомовних. В огляді проаналізовані актуальні питання медичного та соціального характеру щодо можливостей удосконалення профілактики захворюваності дітей та підлітків, які асоційовані з ризиковою поведінкою, та її міжгалузевої і міждисциплінарної інтеграції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Здоров'я дітей є інтегральним показником загального благополуччя суспільства, а також тонким індикатором усіх соціальних та екологічних негараздів [4]. Діти підліткового віку становлять значну і найбільш перспективну частину нашого суспільства. Стан здоров'я підростаючого поко-

ління є одним із важливих показників благополуччя суспільства і держави, що відображають не тільки справжню ситуацію, але й прогноз на майбутнє. А в період несприятливої демографічної ситуації, що склалася в Україні, тривалого воєнізованого конфлікту на сході, здоров'я дітей підліткового віку набуває особливої цінності. Закони України «Про охорону дитинства», «Про соціальну роботу з дітьми та молоддю», «Про освіту», «Про органи і служби у справах неповнолітніх та спеціальні установи для неповнолітніх» чітко визначають норми, щодо соціального захисту дітей та молоді, направлені на реалізацію їх прав щодо охорони здоров'я, навчання та виховання, соціальної допомоги, чітко прописують права дітей, висвітлюють основні поняття та дефініції.

Здоров'я є основною цінністю людини, необхідною умовою активної життєдіяльності. Саме здорове молоде покоління є основою здорової нації та фундаментом соціально-економічного розвитку держави.

В останні роки спостерігається зростання захворюваності серед підростаючого покоління. Це обумовлено низкою важливих причин, які існують в українському суспільстві, а саме: збільшення в середовищі молоді таких негативних явищ, як алкоголізм, наркоманія, тютюнопаління тощо, відсутність навичок гігієнічних норм поведінки, відсутність елементарних знань щодо загартування та оздоровлення організму.

Сьогодні досить гостро постає необхідність розробки і запровадження конкретних дій, спрямованих на профілактику і покращення здоров'я підлітків та молоді.

Одним з ефективних шляхів вирішення цього завдання є створення умов для формування здорового способу життя молодих людей, через сприйняття ідеалу і норм здорового, багатоманітного та щасливого життя кожного з них і усвідомлення негативного впливу наркотичного, алкогольного, нікотинного отруєння організму.

За даними Головного управління статистики у Запорізькій області станом на 01.01.2020 р. чисельність дитячого населення віком 0–17 років складало 290504, що становить 17,2% від усього населення області. В порівнянні з 2018 р. кількість дитячого населення зменшилась на 4140 осіб, або на 1,4%, за рахунок вікової групи дітей 0–14 років (зменшення на 7264 або 2,9%), та дітей 15–17 років (збільшення на 3124, або 7,5%). Розподіл дитячого населення області за місцем

проживання на протязі трьох років був стабільний.

Питома вага дитячого міського населення області у 2019 році складала 75,0% (2018 р. – 74,6%, 2019 р. – 74,8%); сільського – 25,0% (2018 р. – 25,4%, 2019 р. – 25,2%). В статевій структурі всього дитячого населення 0–17 років, переважають хлопчики – 51,5% (2018 р. – 51,5%, 2019 р. – 51,5%); дівчата – 48,5% (2018 р. – 48,5%, 2019 р. – 48,5%). За 2020 рік в цілому по Запорізькій області, за оперативними даними закладів охорони здоров'я, померло 139 дітей віком 0–17 років, з них, 57 (41,0%) – у віці до 1 року життя. В 2018 р. – 184 дитини, з них – 109, або 59,2% – до 1 року життя; 2019 р. – 130 дітей, з них, 60, або 46,2% – до 1 року.

Сьогодні на здоров'я дітей та підлітків помітніше впливають фактори, дія яких раніше була значно меншою, зокрема це стосується зниження фізичного і підвищення нервово-психологічного навантаження, потягу частини підлітків до шкідливих звичок, інформаційного перевантаження.

Тому актуальною проблемою охорони здоров'я є запровадження нових підходів до профілактики захворюваності і смертності дітей та підлітків, асоційованих із ризиковою поведінкою.

Підлітковий період вважається одним з найкритичніших у житті людини. Анатомо-фізіологічні та психологічні особливості підліткового віку обумовлюють особливий стан організму, певну соціальну незахищеність, залежність від впливу соціального середовища, як на біологічному, так і на соціально-психологічному рівні. За даними ВООЗ, погіршення умов життя та зниження стабільності в суспільстві обумовлюють зростання стресових станів у підлітковій популяції більше, ніж в інших, що призводить до зростання захворюваності у цій віковій групі. Реалізація генетичної схильності до патологічних відхилень також найчастіше виникає в цьому періоді. Окрім того, прагнення до швидшого дорослішання часто супроводжується засвоєнням шкідливих звичок, що негативно впливають на здоров'я.

Перші романтичні відносини є важливою ознакою розвитку підлітків, і часто перший сексуальний досвід припадає саме на підлітковий період. Відомо, що ранній початок статевого життя впливає на самосприйняття, благополуччя, соціальний статус і на майбутні звички, пов'язані зі здоров'ям, у тому числі на сексуальну поведінку.

Ранній початок статевого життя може розглядатися як частина цілого комплексу пов'язаних з ризиком форм поведінки, який включає вживання психотропних речовин і незахищені статові контакти [5–8].

Багато підлітків оцінюють свій перший сексуальний досвід позитивно. Негативні враження виникають у тих, для кого перший статовий

акт відбувається з випадковим партнером або під тиском з боку партнера [9]. Тому першорядне значення при першому статовому акті має вміння без сорому обговорювати будь-які теми, пов'язані з інтимними стосунками.

У багатьох країнах і областях погляди і ставлення до підліткової сексуальності і дошлюбного сексу такі, що молоді люди не мають можливості отримувати адекватну інформацію про секс та інтимні відносини до початку статевого життя.

Найвні дані свідчать про те, що серед підлітків у багатьох європейських країнах і областях зростає рівень інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), причому саме у підлітків відзначається найвищий рівень деяких ІПСШ в порівнянні з іншими віковими групами [10, 11].

Молодим людям властиве прагнення до ризикової поведінки, раннього початку сексуальних відносин, експериментування з наркотиками, алкоголем та ін. Це обумовлює необхідність прискорення розвитку служб, призначених для вирішення проблем здоров'я підлітків. Реформування системи надання медичної допомоги дітям підліткового віку спонукало до необхідності введення нових організаційних форм у наданні медичних послуг шляхом створення спеціалізованих служб охорони здоров'я, орієнтованих на підлітків як окрему цільову групу – «вже не діти, але ще не дорослі». Підлітки досить чутливі до нових ідей, вони прагнуть бути самостійними, дорослими. Підлітковий вік – благодатний вік для формування здорового способу життя, тому завдання дорослих – сприяти формуванню у підлітків відповідального ставлення до власного здоров'я. Профілактична робота з даною цільовою групою, а також комплексна допомога таким підліткам у вирішенні їхніх складних життєвих ситуацій, що призвели до ризикованих поведінок, є сьогодні однією з найважливіших проблем медико-соціальної роботи в Україні [12].

Зовнішні причини смертності вносять значний вклад в смертність дітей та підлітків. По оцінках різних фахівців, рівень дитячої та підліткової смертності від цих причин є один із самих високих в світі і відповідно є резервом її зниження і підвищення очікуваної тривалості життя населення України [13–14]. Основними причинами смерті дітей та підлітків від «Травм та отруєнь» є дорожньо-транспортна пригода (ДТП), побутові травми та самогубства. Як стверджує статистика, Україна займає одне з провідних місць в Європі за кількістю самогубств. Особливе занепокоєння викликає зростання захворюваності, травматизму серед дітей дошкільного віку та школярів. Дитячий травматизм – одна з найважливіших проблем громадського здоров'я і охорони здоров'я, актуальність якої визначається не тільки медичними, а й соціально-економічними аспектами, які обумовлені наслідками травм, нерідко стійкою втратою

працездатності та інвалідністю, а також високим рівнем смертності від зовнішніх причин.

Результати досліджень фахівців свідчать, що саме діти молодшого та середнього шкільного віку потребують роз'яснення значення власного здоров'я. Особливого значення набуває цілеспрямований вплив на особистість школяра, визначення умов, змісту, форм і методів, які є дієвими у вихованні здорового способу життя школярів.

В Україні, за даними Держстату у 2020 році самогубство стало причиною смерті 6103 людей. Станом на червень 2021 року від навмисних самошкоджень померли 2988 людей. Лише за перші шість місяців 2021 року суїцид скоїли близько 150 дітей. Це вже більше, ніж за увесь рік до того.

Здебільшого, відповідальні підлітки, стикаючись з неувагою, різким словом або низькою оцінкою, емоційно вибухають. Все це супроводжується відчуттям безвиході. Якщо це повторюється кілька разів, то недалеко і до самогубства [15–16].

ВООЗ та іншими міжнародними організаціями приділяється особлива увага проблемам профілактики захворювань і боротьби з ними, починаючи з дитячого віку [17]. Цим питанням присвячені міжсекторальні стратегії, відтворені у програмі «Здоров'я–21: Основи політики досягнення здоров'я для всіх у Європейському регіоні ВООЗ», а також у відповідних деклараціях, затверджених сесіями Генеральної Асамблеї ООН. Особливим аспектом наукових досліджень є проблемні питання високого рівня підліткового травматизму та отруєнь, що призводять до інвалідності та смертності дітей.

Серед багатьох причин такого становища важливими є недостатня міжгалузєва інтегрованість профілактичних заходів, вплив агресивних чинників середовища та нездоровий спосіб життя більшості мешканців країни [18].

Рядом проведених досліджень, в яких проводились порівняння даних вітчизняної дитячої інвалідності з міжнародними, в тому числі й інвалідності від травм та отруєнь, встановлено, що в Україні завищені вимоги до встановлення інвалідності [19]. Актуальність проблеми інвалідності з дитинства обумовлена тим, що у 25% осіб з інвалідністю у віці до 50 років інвалідизація обумовлена захворюваннями, перенесеними в дитинстві [20].

Ряд досліджень стверджують, що такі фактори ризику як проблеми з алкоголем, наркотиками, асоціальною поведінкою, є наслідком більш глибоких психологічних проблем. Останньою дотримуються: соціальна психологія, політична і юридична психологія, які бачать корінь проблеми в самому суспільстві з його помилковою і насильницькою культурою, агресивними засобами масової інформації та небезпечними зв'язками (В.А. Дмитрієва, Я.В. Нестерова), які провокують ризикову поведінку. Ризикована поведінка – це особливий стиль поведінки, який

з високим ступенем ймовірності може призвести до втрати здоров'я, фізичного або соціального благополуччя особистості.

19 січня 2019 року в Україні набув чинності Закон щодо протидії боулінгу. Документ вводить в українське законодавство поняття «боулінг», як «моральне, або фізичне насильство, агресія, у будь-якій формі, або будь-які інші дії, вчинені з метою викликати страх, тривогу, підпорядкувати особу своїм інтересам, що мають ознаки свідомого жорстокого ставлення» [21]. З боулінгом у колі однолітків в Україні стикалися близько 67% дітей. Водночас, майже чверть українських школярів вважають себе жертвами боулінгу, а близько 40% із тих дітей, хто зіткнулися з випадками боулінгу, ніколи не розповідають про це своїм батькам. При цьому 44% із тих, хто спостерігав, як знущаються над їхніми однолітками, не реагували на такі факти через острах піддатися аналогічному знущанню [22].

Історично склалося так, що протягом останньої чверті ХХ століття вагомими внесками у розробку теорії формування здорового способу життя (ЗСЖ) стали дослідження вчених канадського і північноамериканського регіонів.

Природно, що саме в цих країнах був накопичений найбільш давній і різноманітний практичний досвід формування ЗСЖ серед населення.

Найбільш популярними останнім часом є проекти вивільнення індивідуальних спроможностей молоді. Це проекти, спрямовані на позитивний вплив на усі сфери здоров'я, що втілюється на засадах партнерства з різноманітними муніципальними, суспільними, приватними, релігійними структурами. Більша частина закордонних проектів представляє досвід Канади і США. Щодо вітчизняних проектів, то їх суттєво менше за кількістю (як і організацій, що їх втілюють). Аналогічні проекти існують і в інших розвинутих країнах. У деяких країнах у навчальних планах шкіл передбачені курси, що мають на меті сприяти формуванню ЗСЖ. У США, Канаді, Японії – це «Навчання ЗСЖ», у Фінляндії – «Формування навичок ЗСЖ», Австралії – «Навчання раціональному використанню дозвілля».

Відповідальність за здоров'я доцільно розділити на три рівня: державний, закладів охорони здоров'я та індивідуальний. Безумовно, що вони є взаємопов'язаними та взаємообумовленими [23].

Показники дитячого здоров'я в світі розглядаються як основні детермінанти економічної успішності суспільства, соціальної захищеності та якості надання медичної допомоги дитячому населенню [24–29]. Особливим аспектом сучасних світових наукових досліджень є проблемні питання високих рівнів захворюваності, інвалідності та смертності дітей та підлітків, особливо внаслідок нозологій, що займають перші шпальти серед основних причин, серед яких

одне з перших місць посідає травматизація дитячого та підліткового населення [30–37].

За даними ВООЗ, травми призводять до 5,8 млн смертей щороку, що займає майже 10,00% у структурі летальності усіх вікових груп та 22,00–29,00% – у категорії 15–59 років, а сам травматизм є однією з основних причин в структурі «глобального тягаря хвороб» і (відповідно) економічних втрат [38–41].

Дані тенденції особливо визначні серед дитячого та підліткового населення [42]. Щорічно у світі від травм помирає близько 950 тис. дітей та підлітків віком до 18 років. Серед багатьох причин такого становища важливими є недостатня міжгалузєва інтегрованість профілактичних заходів, вплив агресивних чинників середовища та нездоровий спосіб життя більшості мешканців світових країн [43–45].

Досить нагальними ці проблеми є й для нашої держави, так як стан здоров'я дітей – одна з найбільш гострих соціальних проблем в Україні [45–47]. Незадовільний стан здоров'я у дитячому та підлітковому віці призводить до порушень здоров'я впродовж усього життя людини, що створює соціальні та фінансові проблеми, негативно впливає на рівень соціально-економічного розвитку країни. Економічні, політичні, соціальні, екологічні та інші труднощі, які доводиться долати нашій державі сьогодні, відображаються й на стані здоров'я підлітків [48–50]. Рівень первинної захворюваності та поширеності хвороб, інвалідності та смертності серед дітей підліткового віку, як і в загальній популяції дитячого населення, неухильно продовжує зростати.

Однією із основних причин незадовільного стану здоров'я вітчизняних дітей та підлітків (як і в усьому світі) є травми та інші види ушкоджень. В Україні щороку травмується близько 380 тис. дітей та підлітків. Травми, нещасні випадки та отруєння за причинно-структурними характеристиками смертності дитячого населення віком до 14 років посідають перше місце і займають 26,00%, а серед підлітків – 65,00% [38–41]. Значно зростає рівень побутового, вуличного дорожньо-транспортного та шкільного травматизму [51–53]. Смертність дітей унаслідок травм у результаті ДТП залишається найвищою серед усіх країн Європи [19, 54]. Воєнні дії на території нашої держави також зумовили появу нових видів травм (мінно-вибухові та інші).

Ці факти часто пов'язані з так званою ризиковою поведінкою (особливо в підлітковому віці). Негативний вплив на формування здоров'я мають факти насилля, жорстоке поводження з дитиною

вдома, в навчальних закладах, тощо [55–60]. Вплинути на ці виклики сьогодення можливо тільки на основі міждисциплінарних заходів при активній участі закладів охорони здоров'я, освіти, правопорядку та всієї громадськості в цілому [61–66].

Комплексними дослідженнями уникнення та попередження травматизації (особливо серед осіб підліткового віку) науковці пильно не займалися, що суттєво актуалізує дану проблематику. Окрім цього існує ще ціла низка медико-соціальних питань, вивчення яких потребує подальшого дослідження, таких як вплив ризикової поведінки на захворюваність та смертність підлітків. Нагальним є пошук прихованих можливостей удосконалення моделі профілактики підліткового травматизму з огляду на реорганізаційні процеси, які відбуваються в основних сферах функціонування нашої держави в цілому, та безпосередньо в галузі охорони здоров'я. Також, мало вивчені сучасні медико-соціальні механізми використання інтернет-ресурсів та можливості їх інтеграції в процесі профілактики підліткової травматизації, особливо з огляду на стовідсоткову популярність і захопленість різноманітними гаджетами та месенджерами серед цього контингенту населення.

Тому питання пошуку рішень медичного та соціального характеру щодо можливостей удосконалення моделі профілактики захворюваності дітей та підлітків, пов'язаних з ризиковою поведінкою та її міжгалузєвою і міждисциплінарною інтеграції, особливо з урахуванням необхідної інтеграції сучасних інтернет-технологій є одним з необхідних спрямувань діяльності сучасної соціал-гігієнічної науки та нагальних питань сфери громадського здоров'я в цілому, що й визначило актуальність та доцільність проведення нашого дослідження.

ВИСНОВКИ

Результати отриманих досліджень стали додержавною картою для організації профілактичної роботи на регіональному рівні, направленої на профілактику захворюваності і смертності дітей та підлітків асоційованих з ризиковою поведінкою.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчення причин, які призводять до захворюваності дітей та підлітків, розроблення та запровадження організаційної моделі профілактики захворюваності дітей та підлітків, які асоційовані з ризиковою поведінкою.

REFERENCES

1. Health 2020: European policy framework and strategy for the 21st century/WHO/Europe. Copenhagen: WHO Regional Publishing. 2013. 224 p.

2. Bilinska MM., Vasyuk NO, Firsova OD. Medico-social principles of public governance in the field of health care: a monograph. Kyiv: NAPA; 2018. 416 p.
3. Currie EdC. Social determinants of adolescent health and well-being. Health Behavior of School-Age Children Study: International Survey Report 2009–2010. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2012. 274 p.
4. Lukyanova OM. Medico-social aspects of preserving the health of children, ensuring their harmonious physical and intellectual development Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2001;7 (3): 408–415.
5. Cooper ML. Alcohol use and risky sexual behavior among college students and youth: evaluating the evidence. J Stud Alcohol Suppl [Internet]. 2002; (14): 101–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.15288/jsas.2002.s14.101>.
6. Eaton DK, Kann L, Kinchen S, Ross J, Hawkins J, et al. Youth risk behavior surveillance – United States, 2005. MMWR Surveill Summ. 2006; 55 (SS–5): 1–108.
7. Parkes A, Wight D, Henderson M, Hart G. Explaining associations between adolescent substance use and condom use. J Adolesc Health [Internet]. 2007; 40 (2): 180.e1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2006.09.012>.
8. Huibregtse BM, Bornovalova MA, Hicks BM, McGue M, Iacono W. Testing the role of adolescent sexual initiation in later-life sexual risk behavior: a longitudinal twin design: A longitudinal twin design. Psychol Sci [Internet]. 2011; 22 (7): 924–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0956797611410982>.
9. Increasing the knowledge base on young people's sexual and reproductive health and rights in Europe. Summary report of qualitative research conducted in five European countries under the SAFE II project. Brussels: IPPF European Network; 2012 20 report.pdf.
10. Laakkonen H. Adolescents' sexual and reproductive health (SRH): empowering young people to realize their full potential. Entre Nous. 2014; 80.
11. Dehne KL, Riedner G. Sexually transmitted infections among adolescents: the need for adequate health services. Reprod Health Matters [Internet]. 2001; 9 (17): 170–83. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0968-8080\(01\)90021-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0968-8080(01)90021-7).
12. Providing medical and social services to children and youth on the basis of a friendly approach: guidelines. K: 2008. 29 p.
13. Indicators of public health and use of health resources in Ukraine for 2011–17. Kyiv: CMS of the Ministry of Health of Ukraine; 2017. 328 p.
14. Health status of children aged 0–17 years inclusive for 2017: analytical and statistical guide. Kyiv, Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine; 2018.
15. Bruner C. From child health coverage to healthy child development: federal health reform opportunities to improve the health of america. The Journal of Pediatrics. 157 (1): 1–2.
16. Bener A, Hussain SJ, Ghaffar A, Abou-Taleb H, El-Sayed HF. Trends in childhood trauma mortality in the fast economically developing State of Qatar. World Journal of Pediatrics [Internet]. 2010;7 (1): 41–44. Available from: [doi:10.1007/s12519-010-0208-x](https://doi.org/10.1007/s12519-010-0208-x).
17. Rinda FP, Krysko MO. Implementation of the WHO policy «Health for all in the 21st century» in the state programs for public health of Ukraine «Health of the Nation». 2012; 1 (21): 90–94.
18. Slabkyy HO, Shafransky VV, Dudin OO. Disability of children as a problem of prevention and effective rehabilitation. Bulletin of social hygiene and health care organization. 2016; 3 (69): 1–6.
19. Voronenko YuV, Goida NH, Moiseenko RO. Modern aspects of the development of medical and social services for vulnerable groups of children in Ukraine [Electronic resource]; 2015 1. Access mode: <http://www.umj.com.ua/article/writer/voronenko-yu-v>.
20. Polishchuk LM, Ustinskaya OV., Radaeva IM. Analysis of prevention of measures to reduce school injuries. Young scientist. 2016; 11.1 (38.1): 81–85.
21. On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine on Combating Bullying: Law of Ukraine of December 18, 2018. Bulletin of the Verkhovna Rada (VVR); 2019. 33p.
22. Proskuryakov Samuel. Learning without fear. What you need to know about the new antibullying law and bullying at school [Electronic resource]. 2018. Access mode: <https://zaborona.com/navchannia-bez-strakhu-shchopotribnoznaty-pro-antybuhlinhovyj-zakon/>.
23. Yaremenko AT, Balakireva O, Vakulenko O, et al. Forming a healthy lifestyle of young people: problems and prospects. Kyiv: Ukrainian Institute for Social Research; 2000.
24. Wu XY, Zhuang LH, Li W, Guo HW, Zhang JH, Zhao YK, et al. The influence of diet quality and dietary behavior on health-related quality of life in the general population of children and adolescents: a systematic review and metaanalysis. Qual Life Res [Internet]. 2019; 28 (8): 1989–2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-019-02162-4>.
25. Salam RA, Das JK, Lassi ZS, Bhutta ZA. Adolescent Health Interventions: Conclusions,

Evidence Gaps, and Research Priorities. *Journal of Adolescent Health* [Internet]. 2016; 59 (4): S88–S92. Available from: doi:10.1016/j.jadohealth.2016.05.006.

26. Salam RA., Hooda M, Das JK. Interventions to improve adolescent nutrition: A systematic review and meta-analysis. 2016; 59: 29–39.

27. Das JK, Salam RA, Arshad A, Lassi ZS, Bhutta ZA. Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions to Improve Access and Coverage of Adolescent Immunizations. *Journal of Adolescent Health* [Internet]. 2016; 59 (4): S40–S48. Available from: doi:10.1016/j.jadohealth.2016.07.005.

28. Das JK, Salam RA, Lassi ZS, Khan MN, Mahmood W, Patel V, et al. Interventions for Adolescent Mental Health: An Overview of Systematic Reviews. *Journal of Adolescent Health* [Internet]. 2016; 59 (4): S49–S60. Available from: doi:10.1016/j.jadohealth.2016.06.020.

29. World Health Organization. World Health Organization – Health for the world’s adolescents a second chance in the second decade [Internet]. Who.int. [cited 2022 May 5]. Available from: <http://apps.who.int/adolescent/second-decade/>.

30. Dudnik SV Perspective directions of achieving an effective state policy in the field of child health and prevention of child mortality. *Ukraine. The health of the nation*. 2017; 4: 46–53.

31. Gaborets YuYu, Dudina OO. Dynamics of morbidity of children in Ukraine in the regional aspect and the prevalence of diseases between them Ukraine. *The health of the nation*. 2017; 4 (45): 18–28.

32. Dudnik SV Comparative characteristics and current trends in infant mortality in Ukraine, European countries and post-Soviet countries. *Ukraine. The health of the nation*. 2017; 4 (45): 29–35.

33. Dudnik SV Health status and some aspects of the organization of medical care for children in Ukraine. *The health of the nation*. 2018; 2: 26–34.

34. Koschollek C, Bartig S, Rommel A, Santos-Hövenner C, Lampert T. The health of children and adolescents with a migration background in Germany – Results of the cross-sectional KiGGS Wave 2 study. *J Health Monit* [Internet]. 2019; 4 (3): 7–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.25646/6074>.

35. Alabaf S, Gillberg C, Lundström S, Lichtenstein P, Kerekes N, Råstam M, et al. Physical health in children with neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2019; 49 (1): 83–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-018-3697-4>.

36. Kadir A, Battersby A, Spencer N, Hjern A. Children on the move in Europe: a narrative review

of the evidence on the health risks, health needs and health policy for asylum seeking, refugee and undocumented children. *BMJ Paediatr Open* [Internet]. 2019; 3 (1): bmjpo-2018-000364. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000364>.

37. ISSOP position statement on migrant child health. *Child: Care, Health and Development* [Internet]. 2017; 44 (1): 161–170. Available from: doi:10.1111/cch.12485.

38. Annual report on the state of health of the population, the sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine. 2014. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, UNICEF Ministry of Health of Ukraine; 2015. 460 p.

39. Annual report on the state of health of the population, the sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine in 2017. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, State Institution «Ministry of Health of Ukraine»; IEC «Medinform»; 2018. 458 p.

40. Annual report on the state of health of the population, sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine 2016. K.: Ministry of Health of Ukraine, «UNICEF Ministry of Health of Ukraine»; 2017. 516 p.

41. Vereshchak AO, Chubina TD. Propaganda of fire and personal safety in the youth environment: the urgency of the problem. Materials of the All-Ukrainian scientific-practical. conf. cadets and students. – Cherkasy: CHIPB them. Heroes of Chernobyl NUTSZ of Ukrain; 2019:134–36.

42. WHO. Children’s environmental health: Injuries (2015). URL: <http://www.who.int/ceh/risks/cehinjuries/en/>.

43. Balakireva OM, Ringach NO, Levin RJ, Sakovich O. The state and factors of health of Ukrainian adolescents. K.: Institute of Social Research; 2011. 171 p.

44. Shavaliyev RF, Volgina SYa., Kondratiev AS. Scientific and practical experience in the organization of recreation, health and employment of adolescents with deviant behavior in the Republic of Tatarstan. *Russian Pediatric Journal*. 2013; 6: 31–35.

45. Kysel A, Odessa II. Mechnikov National University. Legal regulation of the protection of minors. *Entrepreneurship, Economy and Law* [Internet]. 2019; 10: 73–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.32849/2663-5313/2019.10.12>.

46. Slabkyy HO., Dudina OO., Dudnik SV. Comprehensive assessment of the activities of perinatal care institutions in Ukraine. *The health of the nation*. 2019; 1 (54): 79–87.

47. Dzenzelyuk DO, Kandilov I.Yu. Attitudes of young people to their own health. Actual. problems of youth in modern socio-economic conditions: materials International. scientific-practical Conf., March 22, 2019. Zhytomyr: GPS; 2019: 95–96.
48. Polka NS, Gozak SV, Elizarova OT et al. The latest approach to assessing the health of adolescents in hygienic research. Journal. National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2019; 3 (25): 337–339.
49. Nosko MO., Harkusha SV, Vertel OV. Modern risk factors for the health of pupils and students. Visn. National University «Chernihiv Collegium» named after TG Shevchenko. Chernihiv: UCHK, 2019; 3 (159): 267–273.
50. Pykhtina N., Fedorchenko T. Prevention of deviant behavior of children and youth: psychological, pedagogical and socio-legal aspects: teaching method. manual; 2018. 376p.
51. Shishchuk VD, Terekhov AM, Nureyn NM, Mrita EG. Regional features of child injuries in the Sumy region. Fourth Sumy scientific geographical readings: collection. materials of the All-Ukrainian sciences. conf., (Sumy, October 11–13, 2019)/Sumy State Pedagogical University named after A.S. Makarenko, Sumy Department of the Ukrainian Geographical Society. – Sumy: Sumy State Pedagogical University named after AS Makarenko, 2019: 18–24.
52. Troyanovska MM, Lazarenko MH, Zhlobo VO. Prevention of injuries in adaptive physical culture for students with special educational needs. 2019; 3 (159): 296–301.
53. Korolchuk A, Sulima A, Rushkivsky R, Shevchenko O, et al. Features of methods of physical therapy in children with fresh and old hand injuries: Physical culture, sports and health of the nation. 2019; 8: 272–277.
54. Injury – a global problem of today/Medical newspaper «Health of Ukraine 21st century». 2017; 19 (416): 33–55. URL: <http://health-ua.com/multimedia/3/1/6/3/3/1510570044.pdf>.
55. Lazuka E. The work of preliminary classroom for prediction of bullying in children's collective. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.5281/ZENODO.3247969>.
56. Protsyk LS. The influence of information space on the formation of violent behavior of the adolescent Zb. materials of the VII All-Ukrainian scientific-practical. conference of young scientists «Scientific Youth-2019». 2019: 42–45.
57. Batyrgareieva VS. Suicide of the children and adolescents in Ukraine: the influence of the Internet. Issues of crime prevention [Internet]. 2019; 37: 35–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.31359/2079-6242-2018-37-35>.
58. Lebrun-Harris LA, Sherman LJ, Limber SP, Miller BD, Edgerton EA. Bullying Victimization and Perpetration among U.S. Children and Adolescents: 2016 National Survey of Children's Health. Journal of Child and Family Studies [Internet]. 2018; 28 (9): 2543–2557. Available from: doi:10.1007/s10826-018-1170-9.
59. General Assembly. Protecting children from bullying: Report of the Secretary General, A/71/213. 2016. URL: www.undocs.org.
60. Kann L, McManus T, Harris WA, [et al.] Youth Risk Behavior Surveillance: United States/ Morbidity and Mortality Weekly Report Surveillance Summaries. 2015. Vol. 65 (6). P. 1174.
61. Shkil'nyak MM., Zhelyuk TL., Vasina AYU et al. Analytical note on the materials of scientificpractical. conf. with international participation. 2018; 4: 168–180.
62. Bugro VI. Analysis of the opinion of health care organizers on the prospects of reforming secondary health care in the pilot regions of Ukraine. The health of the nation. 2019; 1 (54): 67–72.
63. Slabkyy HO. Problems of staffing the health care system of Ukraine. The health of the nation. 2017; 4 (45): 5–9.
64. Rynda FP, Sytenko OR. On the application of preventive methods in the practice of general practitioners-family doctors Ukraine. The health of the nation. 2017; 4 (45): 68–73.
65. Antipkin G., Volosovets OP, Maidannik VG, et al. The state of health of children – the future of the country. 2018; 13: 11–21.
66. Dudnik SV, editor. Status and trends of the Ukrainian children's health service: organizational, staffing and resource support: 138–42.

Стаття надійшла до редакції 12.04.2022

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



**Безперервний професійний розвиток
для лікарів усіх спеціальностей:**

- інтернатура
- спеціалізація
- курси підвищення кваліфікації
- клінічна ординатура
- аспірантура
- стажування

Навчання в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти — це удосконалення професійних знань і оволодіння новими медичними технологіями в умовах сприятливого навчального клімату і бездоганної колегіальності компетентних викладачів.

Детальна інформація на сайті академії
www.zmapo.edu.ua



