

ISSN 2415-8127

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

**НАУКОВИЙ ВІСНИК  
УЖГОРОДСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

**Серія МЕДИЦИНА**

Випуск 1 (73)



Видавничий дім  
«Гельветика»  
2026

Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа: Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення № 2178 від 27.06.2024 року. Ідентифікатор медіа R30-04772

Мови розповсюдження: українська, англійська.

У 2016 році Міжнародний Центр періодичних видань (ISSN International Centre, Париж) включив фаховий збірник наукових праць «Науковий вісник Ужгородського університету», серія «Медицина» до міжнародного реєстру періодичних засобів масової інформації і надав йому числовий код міжнародної ідентифікації: **ISSN 2415-8127 (Print)**

Суб'єкт у сфері друкованих медіа: Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет» (вул. Підгірна, 46, м. Ужгород, 88000, e-mail: official@uzhnu.edu.ua, тел. +38 (0312) 61-33-21)

Збірник «Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина» включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») зі спеціальностей І1 – Стоматологія; І2 – Медицина згідно з Наказом МОН України від 7 квітня 2022 року № 320 (додаток № 2).

Засновник і видавець – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»

Виходить два рази на рік

Збірник наукових праць видається з 1993 року

### **РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

#### **ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР:**

Філіп Степан Степанович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної хірургії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

#### **ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ:**

Болдіжар Патріція Олександрівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічних хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Горленко Олеся Михайлівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри дитячих хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Девіняк Олег Теодозійович, кандидат фармацевтичних наук, доцент, в.о. декана медичного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Клітинська Оксана Василівна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри стоматології післядипломної освіти, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Костів Святослав Ярославович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 2, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Півторак Катерина Володимирівна, доктор медичних наук, професор, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Україна

Чернявський Володимир Володимирович, доктор медичних наук, професор, професор ЗВО кафедри внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

Шипулін Вадим Петрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна

Кополовець Іван Іванович, доктор медичних наук, судинний хірург, відділення хірургії серця та судин, Кардіологічний госпіталь AGEL Кошице-Шаца, медичний факультет Університету імені П. Й. Шафарика, м. Кошице, Словачія

Володимир Калман Готліб, доктор медичних наук, професор, професор клінічної медицини школи медицини Даунстейтського університету, начальник відділу гематології та онкології Медичного центру Метрополітен Госпіталь, м. Нью-Йорк, США

Серонь Олександр Ромуальд, доктор медичних наук, професор, член Наукової ради, Інститут натуральних волокон і лікарських рослин – Державний науково-дослідний інститут, м. Познань, Польща

Рекомендовано до друку Вченою радою Ужгородського національного університету, протокол № 8 від 28 травня 2026 р.

Рекомендовано до друку редакційно-видавничою радою ДВНЗ «Ужгородський національний університет», протокол № 5 від 22 травня 2026 р.

*ISSN 2415-8127*

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE  
STATE HIGHER EDUCATIONAL ESTABLISHMENT  
“UZHHOROD NATIONAL UNIVERSITY”

**SCIENTIFIC BULLETIN  
OF UZHHOROD UNIVERSITY**

**Series MEDICINE**

Issue 1 (73)



Publishing House  
“Helvetica”  
2026

Registration of Print media entity: Decision of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine  
No. 2178 as of 27.06.2024. Media ID R30-04772

Media entity: State Higher Educational Institution "Uzhgorod National University" (Pidhirna str., 46, Uzhhorod, 88000,  
e-mail: official@uzhnu.edu.ua, tel. +38 (0312) 61-33-21)

Languages: Ukrainian, English.

In 2016, the International Center for periodicals (ISSN International Centre, Paris)  
included professional digest of scientific works "Scientific Bulletin of the Uzhhorod University", series "Medicine"  
to an International Register of periodic media and gave it a numeric code of international identification: **ISSN 2415-8127** (Print)

"Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Series "Medicine" is included  
in the List of professional publications of Ukraine (the category "B"), specialties – I1 – Dentistry; I2 – Medicine,  
according to the Order of MES of Ukraine dated April 7, 2022, No. 320 (appendix No. 2).

Founder and publisher – State higher educational establishment "Uzhhorod National University"

Printed two times a year

Digest of scientific works is given out from 1993 year

#### **EDITORIAL BOARD:**

##### **EDITOR-IN-CHIEF:**

Filip Stepan, Doctor of Sci (Med), Professor, Head of Department of General Surgery, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Ukraine

##### **EDITORIAL BOARD MEMBERS:**

Boldyzhara Patricia, Doctor of Sci (Med), Professor, Professor of Department of Surgical Diseases, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Ukraine

Horlenko Olesya, Doctor of Sci (Med), Professor, Professor of Department of Pediatrics, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Ukraine

Devinyak Oleg, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Acting Dean of the Faculty of Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Ukraine

Klitynska Oksana, Doctor of Sci (Med), Professor, Professor of the Department of Dentistry Postgraduate Education, Faculty of Dentistry, Uzhhorod National University, Ukraine

Kostiv Siatoslav Yaroslavovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery No. 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Pivtorak Kateryna, DMSc, Professor, Professor, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsya

Cherniavskiy Volodymyr Volodymyrovych, Doctor of medical science, professor, Professor of chair of internal medicine № 1, Bogomolets National Medical University, Ukraine

Shypulin Vadym, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief of Department of internal medicine № 1, Bogomolets National Medical University, Ukraine

Kopolovets Ivan, MD, DrSc, Vascular Surgeon, Department of Heart and Vascular Surgery, Heart Hospital AGEL Košice-Šaca, Faculty of Medicine PJ Šafárik University in Košice, Slovakia

Vladimir Kalman Gotlieb, MD, PhD, professor, Professor of Clinical Medicine Downstate University School of Medicine, Chief of Hematology and Oncology at Metropolitan hospital medical center New York, Metropolitan hospital medical center New York, USA

Sieroń Aleksander Romuald, Doctor of Medical Sciences, Professor, member of the Scientific Council, Institute of Natural Fibres and Medicinal Plants – National Research Institute, Poznań, Poland

Recommended for publication by the Uzhhorod National University Scientific Board  
on 28 May of 2026, protocol № 8

Recommended for publication by the Uzhhorod National University Editorial and Publishing Board  
on 22 May of 2026, protocol № 5

---

## ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ (ВСІ ХІРУРГІЧНІ ДИСЦИПЛІНИ)

УДК 616.366-003.7-074

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2026.73.1>

**Островський Назар Михайлович,**

кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії,  
Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського  
[ostrovskyy\\_nm@tdmu.edu.ua](mailto:ostrovskyy_nm@tdmu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0009-0003-2064-8007>  
м. Тернопіль, Україна

**Оксенюк Оксана Євгенівна,**

кандидат фармацевтичних наук, доцент,  
декан медико-фармацевтичного факультету  
ДЗ «Луганський державний медичний університет»  
[17011981oksenuk@gmail.com](mailto:17011981oksenuk@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-4151-6719>  
м. Рівне, Україна

**Сергеева Ганна Миколаївна,**

спеціаліст вищої категорії, старший викладач фахового медичного коледжу,  
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР  
[anna\\_serge@340ukr.net](mailto:anna_serge@340ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0005-5192-2337>  
м. Рівне, Україна

**Марущак Марія Іванівна,**

доктор медичних наук, професор,  
декан іноземних студентів,  
Тернопільський національний медичний університет імені І. Горбачевського  
[marushchak@tdmu.edu.ua](mailto:marushchak@tdmu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0001-6754-0026>  
м. Тернопіль, Україна

**Мялюк Оксана Петрівна,**

кандидат біологічних наук, доцент,  
завідувач кафедри фундаментальних дисциплін,  
КЗВО «Рівненська медична академія» РОР  
[oksankamp@ukr.net](mailto:oksankamp@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0002-5090-6607>  
м. Рівне, Україна

### Клініко-лабораторні маркери холедохолітіазу та його ускладнень

Клінічна картина холедохолітіазу може значно варіюватися, оскільки запалення жовчних проток може бути безсимптомним (до половини випадків) або пов'язаним з різними симптомами та станами, починаючи від колік до потенційно небезпечних для життя ускладнень, таких як висхідний холангіт, біліарний панкреатит і т. д.

Мета дослідження – проаналізувати сучасні дані щодо клініко-лабораторних маркерів, які використовуються для діагностики холедохолітіазу та його ускладнень.

Дослідження ґрунтувалося на аналізі наукових джерел інформації із заданої тематики.

Ретроспективні дослідження демонструють, що комбінація показників сироваткового білірубіну, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази та віку пацієнта має високу прогностичну цінність для визначення наявності каменів у жовчовивідних шляхах. Особливо важливими є маркери запалення, зокрема інтерлейкін-6, який у ранні терміни захворювання показує більшу точність у виявленні некротичних форм гострого біліарного панкреатиту у порівнянні з традиційним С-реактивним білком. Також встановлено, що оцінка печінкових проб, таких як аланінамінотрансфераза, може бути корисною для диференціації біліарної етіології панкреатиту, хоча має обмежену чутливість. Застосування комп'ютерної томографії, особливо з контрастуванням, залишається важливим інструментом для візуалізації ускладнень, хоча її чутливість у ранні терміни хвороби може бути недостатньою. Серед лабораторних маркерів виділяються також трипсиноген-2 у сечі і поліморфноядерна лейкоцитарна еластаза, проте їх клінічна доступність обмежена.

Застосування комбінації біохімічних та інструментальних досліджень дозволяє підвищити точність діагностики холедохолітіазу і прогнозування ускладнень, що має ключове значення для вибору адекватної лікувальної стратегії та зниження ризику тяжких наслідків.

**Ключові слова:** огляд, холедохолітіаз, холангіт, біліарний панкреатит, жовчні протоки, клініко-лабораторні маркери.

**Ostrovskyy Nazar Mikhailovich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, I Horbachevsky Ternopil National Medical University, ostrovskyy\_nm@tdmu.edu.ua, <https://orcid.org/0009-0003-2064-8007>, Ternopil, Ukraine

**Okseniuk Oksana Evgenivna**, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Dean of the Medical and Pharmaceutical Faculty, State Institution "Luhansk State Medical University", 17011981oksenuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4151-6719>, Rivne, Ukraine

**Sergeieva Anna Mykolayivna**, Highest-level certified specialist, senior lecturer Professional Medical College Municipal Institution of Higher Education "Rivne Medical Academy" of Rivne Region Council, anna\_serge@340ukr.net, <https://orcid.org/0000-0005-5192-2337>, Rivne, Ukraine

**Marushchak Mariya Ivanivna**, Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Dean of International Students, I Horbachevsky Ternopil National Medical University, marushchak@tdmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-6754-0026>, Ternopil, Ukraine

**Mialiuk Oksana Petrivna**, Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Fundamental Disciplines, Municipal Institution of Higher Education "Rivne Medical Academy" of Rivne Region Council, oksankamp@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-5090-6607>, Rivne, Ukraine

### Clinical and laboratory markers of choledocholithiasis and its complications

The clinical presentation of choledocholithiasis can vary considerably, as inflammation of the bile ducts can be asymptomatic (up to half of cases) or associated with a variety of symptoms and conditions, ranging from colic to potentially life-threatening complications such as ascending cholangitis, biliary pancreatitis, etc.

The purpose of the study is to analyze current data on clinical and laboratory markers used for the diagnosis of choledocholithiasis and its complications.

The study was based on analyzing scientific sources of information on the specified topic.

Retrospective studies have shown that the combination of serum bilirubin, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, and patient age has a high prognostic value for the presence of biliary stones. Inflammatory markers are particularly important, including interleukin-6, which has been shown to be more accurate in detecting necrotic forms of acute biliary pancreatitis early in the disease than traditional C-reactive protein. It has also been found that liver function tests, such as alanine aminotransferase, may be useful in differentiating the biliary etiology of pancreatitis, although their sensitivity is limited. The use of computed tomography, especially with contrast, remains an important tool for visualizing complications, although its sensitivity in the early stages of the disease may be insufficient. Laboratory markers also include urinary trypsinogen-2 and polymorphonuclear leukocyte elastase, but their clinical availability is limited.

The use of a combination of biochemical and instrumental studies allows to increase the accuracy of choledocholithiasis diagnosis and prediction of complications, which is of key importance for choosing an adequate treatment strategy and reducing the risk of serious consequences.

**Key words:** review article, choledocholithiasis, cholangitis, biliary pancreatitis, bile ducts, clinical and laboratory markers.

**Вступ.** Переважна більшість захворювань підшлункової залози виникає через проблеми в жовчному міхурі: там утворюються жовчні камені, які під час скорочення міхура потрапляють у загальну жовчну протоку (ЗЖП) і можуть блокувати її. Камені можуть мігрувати в дванадцятипалу кишку разом із жовчю. Але якщо їх розмір більший за діаметр кінцевої частини загальної жовчної протоки (в області фатерового сосочка), вони можуть застрягти й залишитися в холедоку. У такому випадку жовчні камені вільно рухаються (флюктують) і часто не викликають симптомів. Проте іноді вони порушують відтік жовчі, що може призвести до часткової або повної обструкції жовчної протоки та жовтяниці [1]. Застій жовчі (холестаз) створює умови для розвитку інфекції в жовчних протоках і може призвести до висхідного холангіту. Також порушення відтоку жовчі або панкреатичного соку в місці злиття загальної жовчної протоки і головної панкреатичної протоки може спричинити активацію панкреатичних ферментів усередині підшлункової залози, що викликає гострий біліарний панкреатит. [2]. Таким чином, клінічна картина холедохолітіазу може значно варіюватися, оскільки запалення жовчних проток може бути безсимптомним (до половини випадків [3]) або пов'язаним з різними симптомами та станами, починаючи від колік до потенційно небезпечних для життя ускладнень, таких як висхідний холангіт, біліарний панкреатит і т. д. [4].

Мета – проаналізувати сучасні дані щодо клініко-лабораторних маркерів, які використовуються для діа-

гностики холедохолітіазу та його ускладнень. Особлива увага приділяється оцінці діагностичної цінності біохімічних, гематологічних та інструментальних показників, а також їх ролі у визначенні тактики лікування.

**Методологія та методи дослідження.** Для написання оглядової статті проведено пошук та аналіз наукових публікацій у базах даних PubMed, Scopus, Google Scholar, Web of Science та ін. До розгляду включено статті, що висвітлюють питання клінічної діагностики, лабораторного моніторингу та ускладнень холедохолітіазу. Проведено порівняльний аналіз результатів досліджень та узагальнено актуальні підходи до діагностичної оцінки даної патології.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Холедохолітіаз (наявність каменів у загальній жовчній протоці) може бути первинним або вторинним, залежно від походження каменів. Первинні камені утворюються безпосередньо в жовчних протоках, переважно складаються з білірубину та, як правило, асоціюються із застоєм жовчі та інфекцією. Вторинні камені спочатку формуються в жовчному міхурі й згодом потрапляють у жовчні протоки. Їхній біохімічний склад подібний до складу холестеринових каменів [5, 6]. Клінічні прояви холедохолітіазу можуть варіюватися від безсимптомного перебігу до появи таких симптомів, як жовчні коліки, механічна жовтяниця, холангіт або панкреатит, асоційований із жовчними каменями [7]. Усіх пацієнтів із підозрою на жовчні камені слід обстежувати за

допомогою лабораторних досліджень, включаючи загальний аналіз крові, печінкові проби, амінотрансферази, амілазу та ліпазу. При холедохолітіазі асептична обструкція жовчних протоків зазвичай супроводжується болем у правому підребер'ї, підвищенням рівня печінкових ферментів, нормальними показниками амілази та ліпази, а також нормальним або помірним рівнем лейкоцитів. У разі розвитку холангіту, як інфекційного ускладнення, що виникає на тлі обструкції жовчовідних шляхів, спостерігається виражений лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, підвищення печінкових проб із холестатичним патерном (зростання рівнів лужної фосфатази та гамма-глутамілтрансферази), підвищення загального білірубину (часто більш ніж у два рази) та амінотрансфераз (до 2000 Од/л), тоді як рівні амілази та ліпази залишаються в межах норми [8]. Панкреатит, як запальне захворювання підшлункової залози, може спричинити підвищення рівнів амілази та ліпази до трьохразового перевищення норми. Підвищені значення аланін-амінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові свідчать про можливе жовчнокам'яне походження панкреатиту. Рівень білірубину та кількість лейкоцитів можуть бути як нормальними, так і підвищеними – залежно від локалізації та вираженості обструкції, а також наявності інфекційного процесу. Лейкоцитоз також є частим проявом при гострому холедохолітіазі, де загальний білірубін зазвичай залишається в межах норми або незначно підвищується, за винятком випадків ко-холедохолітазу [8]. Ультразвукове дослідження (УЗД) епігастральної ділянки та жовчного міхура слід проводити всім пацієнтам із підозрою на жовчні камені. Точність трансабдомінального УЗД у виявленні жовчних каменів перевищує 95% [9]. Особливу увагу варто приділяти пацієнтам літнього віку з атипичним болем у животі, особам з ослабленим імунітетом, нез'ясованими джерелами інфекції або тим, у кого підозрюється сепсис черевного генезу – саме в таких випадках трансабдомінальне УЗД може допомогти виявити жовчні камені як можливу причину патології [10]. На ультразвуковому зображенні камені мають вигляд ехогенних вогнищ із заднім акустичним затіненням і не дають сигналу при доплерографії. У той же час поліпи та біліарний складж також виглядають як ехогенні утворення, але без акустичного затінення. Основною ознакою для диференціації є рухливість: біліарний складж змінює положення при зміні положення тіла пацієнта, тоді як поліп залишається фіксованим. Тому обстеження проводять у кількох позиціях, лежачи на спині, на боці або стоячи. Водночас у близько 20% пацієнтів із типовими симптомами жовчної коліки жовчні камені не виявляються на УЗД, що може бути пов'язано з їх малим розміром або особливостями складу. Існує три категорії прогностичних факторів наявності каменів у ЗЖП, які класифікуються як дуже сильні, сильні та помірні. До дуже сильних прогностичних факторів належать: камінь у ЗЖП, виявлений за допомогою трансабдомінального ультразвукового дослідження або наявність висхідного холангіту, а також рівень загального білірубину >4 мг/дл. До сильних прогностичних факторів відносять розширення ЗЖП понад 6 мм за даними УЗД або рівень

білірубину в межах 1,8–4 мг/дл. Помірними факторами є патологічні результати печінкових проб (АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза), за винятком білірубину, вік понад 55 років або наявність панкреатиту, спричиненого жовчними каменями [11]. На основі даних лабораторних досліджень та УЗД пацієнти класифікуються за ймовірністю наявності каменів у ЗЖП на три категорії: висока, помірна та низька. Пацієнти з високою ймовірністю (понад 50%) мають щонайменше один дуже сильний фактор або два сильні фактори, і їм рекомендовано проведення ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) без додаткових обстежень. Пацієнти з помірною ймовірністю (10–50%) мають один сильний або принаймні один помірний прогностичний фактор, що вимагає подальшої візуалізації (наприклад, магнітно-резонансна холангіопанкреатографія або ендоскопічна ультрасонографія) для уточнення діагнозу. Пацієнти з низькою ймовірністю (менше 10%) не мають жодного прогностичного фактора і потребують лише планової холецистектомії без подальших діагностичних втручань [12] (Табл. 1).

Гострий холангіт є серйозним ускладненням холедохолітазу, що виникає внаслідок інфекції на тлі обструкції жовчних протоків. Найчастіше причиною обструкції є камені загальної жовчної протоки, тобто холедохолітаз, який зустрічається у 28–70% випадків гострого холангіту. Іншими поширеними причинами є злякисні новоутворення (10–57%) та стриктури жовчних протоків (5–28%). Механізм розвитку холангіту полягає у тому, що обструкція жовчних шляхів спричиняє підвищення внутрішньопротокового тиску, що веде до холангіовенозного або холангіолімфатичного рефлюксу інфікованого вмісту жовчних протоків у системний кровообіг, викликаючи генералізовану інфекцію [13, 14]. Біліарна інфекція може також розвиватися внаслідок транслокації бактерій через порталну венозну систему, забруднення жовчних протоків після попередніх ендоскопічних або хірургічних втручань, або рефлюксу кишкового вмісту з дванадцятипалої кишки [15].

Csendes та співавт. виявили, що у пацієнтів з холедохолітазом і гострим холангітом тиск у жовчних протоках значно вищий, ніж у пацієнтів без холангіту [16]. Діагностика холангіту потребує комплексного підходу, який включає клінічні симптоми, лабораторні дані та результати візуалізаційних методів. Вона не може базуватися лише на одному обстеженні. На сьогодні застосовуються дві основні системи діагностичних критеріїв: Токійські критерії 2018 року (розроблені консенсусною групою) та критерії BILE (засновані на доказах) [17, 18]. Ефективність Токійських критеріїв була підтверджена в кількох дослідженнях, однак вони мають певні обмеження: ретроспективний дизайн, вибіркоче включення пацієнтів і відсутність контрольних груп без холангіту [19]. Згідно з цими критеріями, для постановки діагнозу гострого холангіту необхідна наявність принаймні одного клінічного симптому (лихоманка, біль, жовтяниця), лабораторних змін (лейкоцитоз, підвищення печінкових ферментів) та підтвердження обструкції за даними візуалізації. Критерії дозволяють стратифікувати пацієнтів за ймовірністю захворювання та визначати необхідність термінової інтервенції.

Клініко-лабораторна характеристика жовчнокам'яної хвороби

Лабораторні дослідження	Фізикальне обстеження	Ускладнення
Підвищені рівні ферментів печінки Нормальна амілаза та ліпаза Кількість лейкоцитів в нормі або рівень незначно зростає	Біліарна коліка	Холедохолітіаз
Часто виявляється лейкоцитоз Загальний білірубін зазвичай нормальний або трохи підвищений	Лихоманка, біль у правому підребер'ї, симптом Мерфі	Гострий холецистит
Лейкоцитоз зі зсувом вліво Підвищені ферменти печінки Підвищений білірубін більше ніж 2 Нормальна амілаза та ліпаза	Лихоманка, жовтяниця та біль (тріада Шарко)	Холангіт
Амілаза та ліпаза втричі перевищують норму Підвищений АЛТ більше 150 Білірубін і кількість лейкоцитів залежать від локалізації та тяжкості обструкції, інфекція може бути як з нормальними, так і з патологічними показниками	Епігастральний біль	Панкреатит

Діагноз біліарного панкреатиту слід підозрювати, якщо в анамнезі пацієнта наявні жовчні коліки [20]. Хоча жовчнокам'яний панкреатит є найпоширенішою причиною цього захворювання, перед початком лікування необхідно враховувати й інші можливі етіології, такі як хронічне вживання алкоголю. Серед інших причин – лікарські препарати, спадкові захворювання, інфекції, післяопераційні стани, ендоскопічні втручання на підшлунковій залозі або жовчних протоках, а також інші форми ушкодження підшлункової залози [21]. Безперечно, детальний анамнез та ретельне фізикальне обстеження – це перший етап у діагностиці. Лабораторні та інструментальні дослідження відіграють ключову роль не лише у встановленні діагнозу, але й у прогнозуванні перебігу біліарного панкреатиту. Визначення підвищених рівнів амілази та/або ліпази в сироватці крові є корисним для підтвердження панкреатиту. Підвищення амілази спостерігається принаймні у 75% випадків гострого панкреатиту та може триматися до 5–10 днів. Проте амілаза не є специфічною, оскільки її рівень може зростати і при інших захворюваннях. Ліпаза є більш специфічною, хоча обидва ферменти можуть підвищуватися також при нирковій недостатності та ряді захворювань черевної порожнини (наприклад, перфорація виразки, оклюзія брижових судин, кишкова непрохідність). До інших причин підвищення амілази належать патологія слинних залоз, макроамілаземія та пухлини, що секретують амілазу [22]. Через триваліший період напіввиведення ліпаза зазвичай залишається підвищеною довше. За умов, коли рівень ліпази перевищує верхню межу норми у три і більше разів, її чутливість для діагностики панкреатиту сягає приблизно 90% у пацієнтів із болем у животі [23]. Тест-смужка для виявлення трипсиногену-2 у сечі має чутливість і специфічність понад 90% для гострого панкреатиту [24]. Для диференціації біліарного панкреатиту від інших форм доцільно оцінювати так звані "печінкові проби": аспартатамінотрансферазу (АСТ), аланінамінотрансферазу (АЛТ), лужну фосфатазу та сироватковий білірубін. У нещодавньому дослідженні рівень АЛТ понад 150 МО/л виявився високоспецифічним (96%) для діагностики біліарного панкреатиту [25]. Проте його чутливість становила лише 48%. Це

означає, що високий рівень АЛТ за відповідних клінічних умов практично підтверджує біліарну етіологію, однак нормальний рівень не виключає наявності жовчних каменів [26, 27]. До експериментальних біомаркерів, що можуть мати потенціал у прогнозуванні тяжкості захворювання, належать пептид, що активує трипсиноген, інтерлейкіни-6 та -10, прокальцитонін, фосфоліпаза А2 та С-реактивний білок [28]. Хоча ці маркери ще не є загальнодоступними у клінічній практиці, їх дослідження продовжується, оскільки вони можуть стати цінним інструментом для точнішої оцінки тяжкості гострого панкреатиту та доповнити методи візуалізації [29]. Виявлення жовчних каменів і розширення позапечінкових жовчних проток під час поперечного візуального обстеження черевної порожнини є додатковим підтвердженням діагнозу біліарного панкреатиту. Однак чутливість виявлення розширення жовчних проток у зв'язку з обструкцією у різних дослідженнях варіює від 55% до 91%. Трансбдомінальне ультразвукове дослідження зазвичай не дозволяє чітко візуалізувати підшлункову залозу при гострому панкреатиті через наявність газів у розтягнених петлях тонкої кишки [30]. Спіральна комп'ютерна томографія (КТ) є одним із методів вибору для точної візуалізації та стадіювання панкреатиту. КТ дозволяє виявити набряк підшлункової залози, наявність рідини або кіст, оцінити тяжкість захворювання, а також ідентифікувати ускладнення, включаючи розвиток псевдокіст, абсцесів, некрозу, крововиливів та судинних порушень [31]. КТ-ознаки панкреонекрозу включають ділянки, що не посилюються контрастом, які можуть мати вогнищевий або дифузний характер. Бальтазар та співавтори [32] показали, що наявність та ступінь некрозу тісно корелюють з клінічним перебігом, рівнем ускладнень та смертністю під час госпіталізації. На підставі цих даних було розроблено індекс тяжкості за КТ, який оцінює стан підшлункової залози за шкалою від 0 до 10 балів. Чим вищий бал, тим вища захворюваність і смертність. Наприклад, при оцінці 7–10 балів ускладнення спостерігалися у 92% пацієнтів, а рівень летальності сягав 17%. Натомість оцінка 0–1 бал асоціювалась з нульовими показниками ускладнень і смертності. При цьому важливо бути обережним у тракту-

ванні зображень, оскільки ділянки перипанкреатичної рідини можуть помилково сприйматися як некроз. Найбільш точні результати щодо наявності некрозу дають КТ-дослідження, виконані через 48–72 години після початку нападу гострого панкреатиту. Проведення КТ у перші 24 години часто дає хибнонегативні результати або є малопоказовою. Якщо пацієнт не демонструє клінічного покращення, слід розглянути необхідність повторного КТ-дослідження [33]. Чутливість КТ щодо виявлення каменів жовчовивідних шляхів може досягати 80%. У дослідженні за участі 69 пацієнтів із жовчною обструкцією у 12 осіб було виявлено камені в жовчовивідних шляхах, з яких 10 випадків було виявлено саме за допомогою КТ. Однак, з огляду на клінічний досвід гастроентерологів, КТ вважається менш чутливим методом у порівнянні з трансабдомінальною ультрасонографією при діагностиці каменів жовчовивідних шляхів. КТ із контрастуванням має вищу діагностичну цінність порівняно з безконтрастним дослідженням, особливо у випадках оцінки тяжкого панкреатиту. Водночас, при легкому перебігу панкреатиту у 15–20% випадків КТ може не виявити патологічних змін. Зважаючи на це, проведення КТ не є обов'язковим для всіх пацієнтів із гострим панкреатитом. Його доцільно виконувати при сумнівному діагнозі, підозрі на тяжкий перебіг або за відсутності клінічного покращення на фоні консервативної терапії [34]. У контексті прогнозування холедохолітіазу заслуговує на увагу ретроспективне дослідження, у якому проаналізовано 76 випадків пацієнтів, що перенесли ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію. Вони запропонували оцінювати ймовірність наявності каменів у жовчовивідних шляхах за такими критеріями: рівень білірубину нижче 40 мкмоль/л (2,5 мг/дл), гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТ) нижче 250 МО/л, лужна фосфатаза нижче 225 МО/л та вік пацієнта менше 70 років [35]. При наявності всіх чотирьох ознак позитивна прогностична цінність діагнозу холедохолітіазу становила 93%, а у пацієнтів із тяжким панкреатитом лише за одним показником – рівнем білірубину нижче 40 мкмоль/л – ймовірність становила 85%. Варто зауважити, що всі зазначені дослідження є ретроспективними, не були верифіковані у проспективних умовах і містять певні статистичні припущення, які можуть обмежувати їх клінічну застосовність. Найбільш масштабний аналіз провели Окен та співавтори [36], які дослідили медичні

записи 465 пацієнтів, з яких у 115 (25%) наявність каменів у жовчовивідних шляхах була підтверджена. У підсумкову прогностичну модель вони включили діаметр загальної жовчної протоки, максимальний рівень сироваткового білірубину, АСТ та лужну фосфатазу. Рівень точності цієї моделі у прогнозуванні холедохолітіазу становив 76%. Нещодавно, оскільки з'являється роль запальної реакції та оксидативного стресу в патогенезі гострого панкреатиту, запальні маркери були запропоновані як кращі предиктори тяжкості захворювання. Найбільш перспективними з них є С-реактивний білок, інтерлейкін-6, а також у сечі – альбумін, імуноглобулін, пептид активації трипсиногену [37, 38]. Рівень поліморфноядерної лейкоцитарної еластази значно вищий при тяжкому панкреатиті, ніж у легких випадках, але оскільки цей тест не є широкодоступним, він також не має клінічної корисності [39]. Манес та ін. [40] оцінили значення сироваткового інтерлейкіну-6 у порівнянні з С-реактивним білком у проспективному клінічному дослідженні.

Це мало статися для того, щоб відрізнити некротичний від набрякового гострого панкреатиту, спричиненого каменями загальної жовчної протоки, у перші години захворювання. С-реактивний білок показав низьку ефективність у виявленні некротичних форм. Дослідження дійшло висновку, що сироватковий інтерлейкін-6 є дуже надійним маркером некрозу в перші 48 годин гострого біліарного панкреатиту. Отож, попри обмежену клінічну доступність деяких маркерів, таких як поліморфноядерна лейкоцитарна еластаза та інтерлейкін-6, їх висока чутливість у ранній діагностиці некротичних форм гострого біліарного панкреатиту підтверджує перспективність подальшого дослідження цих біомаркерів як інструментів для стратифікації тяжкості захворювання.

**Висновки з дослідження.** Холедохолітіаз може призводити до різних ускладнень, серед яких – холангіт і біліарний панкреатит, що потребують своєчасної діагностики та лікування. Клініко-лабораторні маркери, такі як підвищений рівень сироваткового білірубину, гамма-глутамілтранспептидази, лужної фосфатази та аланінамінотрансферази, свідчать про жовчну обструкцію та запальний процес. Запальні показники, зокрема інтерлейкін-6, є важливими для виявлення тяжких форм панкреатиту та оцінки прогнозу. Використання цих маркерів дозволяє краще диференціювати ускладнення холедохолітіазу і вибрати оптимальну тактику лікування.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи. **Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Мялюк О. П. – концепція і дизайн дослідження;

Островський Н. М. – аналіз отриманих даних, написання тексту;

Сергеева Г. М. – аналіз отриманих даних, написання тексту;

Оксенюк О. Є. – збирання й обробка матеріалів;

Марущак М. І. – збирання й обробка матеріалів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Hormati A, Ghadir MR, Alemi F, Eshraghi M, Dehghan K, Sarkeshikian SS, Ahmadpour S, Jabbari A, Sivandzadeh GR, Mohammadbeigi A. Efficacy of common bile duct stenting on the reduction in gallstone migration and symptoms recurrence in patients with biliary pancreatitis who were candidates for delayed cholecystectomy. *Digest Dis Sci.* 2022;67(1):315–320. doi:10.1007/s10620-021-06904-8.

2. Isogai M. Pathophysiology of severe gallstone pancreatitis: A new paradigm. *World J Gastroenterol.* 2024;30(7):614–623. doi:10.3748/wjg.v30.i7.614.
3. Acosta JM, Ledesma CL. Gallstone migration as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1974;290:484–487. doi:10.1056/NEJM197402282900904.
4. Parveen S, Singh Sodhi J, Dhar N, Nazir S, Sharma A, Mir TA, Acharya K, Khan MA, Gulzar GM, Shah AH, Yattoo GN, Raina KS. Increase in acute pancreatitis, especially gallstone related, as the cause for emergency admissions: temporal trend from Kashmir, India. *Indian J Gastroenterol.* 2024. Advance online publication. doi:10.1007/s12664-023-01509-7.
5. Tazuma S. Gallstone disease: epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20(6):1075–1083.
6. Ko CW, Lee SP. Epidemiology and natural history of common bile duct stones and prediction of disease. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(6 Suppl):S165–S169.
7. Royal College of Surgeons of England; Association of Upper Gastrointestinal Surgeons. Commissioning guide: Gallstone disease. Royal College of Surgeons of England; 2016.
8. Alam H, Demehri F, Repaskey W, et al. Evaluation and management of gallstone-related diseases in non-pregnant adults. Faculty Group Practice, University of Michigan Health System, Michigan Medicine, University of Michigan; 2014.
9. Abraham S, Rivero HG, Erlich IV, Griffith LF, Kondamudi VK. Surgical and nonsurgical management of gallstones. *Am Fam Physician.* 2014;89(10):795–802.
10. Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016; (EASL guideline publication).
11. Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, Sultan S, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2019;89(6):1075–1105.
12. Nárvaez Rivera RM, González-González JA, Monreal-Robles R, et al. Accuracy of ASGE criteria for the prediction of choledocholithiasis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(6):309–314.
13. Sperna Weiland CJ, Smeets XJN, Kievit W, Verdonk RC, Poen AC, et al. Aggressive fluid hydration plus non-steroidal anti-inflammatory drugs versus non-steroidal anti-inflammatory drugs alone for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis (FLUYT): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(5):350–358. doi:10.1016/S2468-1253(21)00057-1. PMID: 33740415.
14. Song TJ, Lee JH, Lee SS, Jang JW, Kim JW, et al. Metal versus plastic stents for drainage of malignant biliary obstruction before primary surgical resection. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(3):562–571. doi:10.1016/j.gie.2016.08.001. PMID: 27109456.
15. Wada K, Otsuka T, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):20–28. doi:10.1007/s00534-006-1156-7. PMID: 17252296.
16. Csendes A, Sepúlveda A, Burdiles P, Braghetto I, Bastias J, Schütte H. Common bile duct pressure in patients with common bile duct stones with or without acute suppurative cholangitis. *Arch Surg.* 1988;123(6):697–699. doi:10.1001/archsurg.1988.01400300039005.
17. Buxbaum JL, Buitrago C, Lee A, Elmunzer BJ, Riaz A, Ceppa EP, et al. ASGE guideline on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2021;94(2):207–221.e14. doi:10.1016/j.gie.2020.12.032.
18. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019;51(5):472–491. doi:10.1055/a-0862-0346.
19. Han J, Lyu Y, Xia D, Song Y, Wang F, Kong J, et al. Biliary microbiota in choledocholithiasis and correlation with duodenal microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:625589. doi:10.3389/fcimb.2021.625589.
20. Kelly TR. Gallstone pancreatitis: the timing of surgery. *Surgery.* 1980;88:345–350.
21. Whitcomb DC. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 2006;354:2142–2150. doi:10.1056/NEJMcp054958.
22. Crunkel N, Moody F, Mueller W. Experimental evidence against Opie's common channel bile reflux theory. *Digestion.* 1992;52:67–67.
23. Barie PS, Kao LS, Moody M, Sawyer RG, et al. Infection or inflammation: are uncomplicated acute appendicitis, acute cholecystitis, and acute diverticulitis infectious diseases? *Surg Infect (Larchmt).* 2023;24(2):99–111. doi:10.1089/sur.2022.363.
24. Fugazzola P, Cobianchi L, Di Martino M, et al. Prediction of morbidity and mortality after early cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: results of the S.P.Ri.M.A.C.C. study. *World J Emerg Surg.* 2023;18:20. doi:10.1186/s13017-023-00488-6.
25. Tufo A, Pisano M, Ansaloni L, et al. Risk prediction in acute calculous cholecystitis: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and predictive models. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020;31(1):41–53. doi:10.1089/lap.2020.0151.
26. Yaow CYL, Chong RIH, Chan KS, Chia CTW, Shelat VG, et al. Should procalcitonin be included in acute cholecystitis guidelines? A systematic review. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(4):1–16. doi:10.3390/medicina59040805.
27. Wakabayashi G, Iwashita Y, Hibi T, et al. Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis – safe steps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):73–86. doi:10.1002/jhbp.517.
28. Cocolini F, Solaini L, Binda C, et al. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: refining the best surgical timing through network meta-analysis of randomized trials. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2022;32(6):755–763. doi:10.1097/SLE.0000000000001103.
29. Borzellino G, Khuri S, Pisano M, et al. Timing of early laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):1–12. doi:10.1186/s13017-021-00360-5.
30. Fugazzola P, Abu-Zidan FM, Cobianchi L, et al. Timing of early cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a multicentric prospective observational study. *Healthcare (Basel).* 2023;11(20):1–11. doi:10.3390/healthcare11202752.

31. Khoury T, Kadah A, Mari A, Mahamid M, Lubany A, Sbeit W, et al. A validated score predicting common bile duct stone in patients hospitalized with acute calculus cholecystitis: a multi-center retrospective study. *Surg Endosc.* 2020;35(7):3709–3715. doi:10.1007/s00464-020-07853-5.
32. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. *Radiology.* 1990;174(2):331–336. doi:10.1148/radiology.174.2.2296641.
33. Fugazzola P, Cobianchi L, Dal Mas F, Di Saverio S, Virdis F, Tomasoni M, et al. Prospective validation of the Israeli Score for the prediction of common bile duct stones in patients with acute calculous cholecystitis. *Surg Endosc.* 2023;37(11):8562–8569. doi:10.1007/s00464-023-10442-x.
34. Teoh AYW, Leung CH, Tam PTH, Chan SM, Lau JYW, Ng EKW, et al. EUS-guided gallbladder drainage versus laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a propensity score analysis with 1-year follow-up data. *Gastrointest Endosc.* 2021;93(3):577–583. doi:10.1016/j.gie.2020.06.066.
35. Cai S, Ma X. Delayed laparoscopic cholecystectomy after percutaneous transhepatic gallbladder drainage versus emergency laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2021;32(11):945–955. doi:10.5152/tjg.2021.20578.
36. Cirocchi R, Cozza V, Sapienza P, et al. Percutaneous cholecystostomy as bridge to surgery vs surgery in unfit patients with acute calculous cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgeon.* 2022;21(4):e201–e223. doi:10.1016/j.surge.2022.12.003.
37. Nassar A, Elshahat I, Forsyth K, Shaikh S, Ghazanfar M, Khan I, et al. Outcome of early cholecystectomy compared to percutaneous drainage of gallbladder and delayed cholecystectomy for patients with acute cholecystitis: systematic review and meta-analysis. *HPB.* 2022;24(10):1622–1633. doi:10.1016/j.hpb.2022.04.010.
38. Huang SZ, Chen HQ, Liao WX, Zhou Y, Li YJ, Huang ZX, et al. Comparison of emergency cholecystectomy and delayed cholecystectomy after percutaneous transhepatic gallbladder drainage in patients with acute cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2021;73(2):481–494. doi:10.1007/s13304-020-00894-4.
39. Boregowda U, Chen M, Saligram S, Krishnamoorthi R, Mahadev S, Singh A, et al. Endoscopic ultrasound-guided gallbladder drainage versus percutaneous gallbladder drainage for acute cholecystitis: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics.* 2023;13(4):657. doi:10.3390/diagnostics13040657.
40. Manes G, Spada OA, Rabitti PG, Pacelli L, Iannaccone L, Uomo G. Serum interleukin-6 in acute pancreatitis due to common bile duct stones: a reliable marker of necrosis. *Recenti Prog Med.* 1997;88:69–72.

Дата першого надходження статті до видання: 16.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 17.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

**Русин Андрій Васильович,**

доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри онкології,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

[rusin.andrew@uzhnu.edu.ua](mailto:rusin.andrew@uzhnu.edu.ua)

<https://orcid.org/0000-0001-7886-9521>

м. Ужгород, Україна

**Павук Федір Миколайович,**

кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри онкології,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

[fedjaravuk111@gmail.com](mailto:fedjaravuk111@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-6721-9806>

м. Ужгород, Україна

**Бойко Сергій Шандор Сергійович,**

кандидат медичних наук,  
доцент кафедри онкології,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

[serhiishandor.boiko@uzhnu.edu.ua](mailto:serhiishandor.boiko@uzhnu.edu.ua)

<https://orcid.org/0000-0003-3016-6901>

м. Ужгород, Україна

## **Діагностика та лікування множинної базально-клітинної карциноми: опис клінічних випадків та огляд літератури**

Управління множинною БКК вимагає комплексного підходу, що включає ранню діагностику, знання сучасних методів лікування та індивідуальний вибір стратегії. Перспективи майбутніх досліджень полягають у трьох ключових напрямках: вдосконалення наявних методів лікування, зниження токсичності системної терапії та пошук нових біомаркерів для більш точної класифікації пацієнтів.

Мета роботи – на основі опису клінічних випадків та огляду сучасної літератури проаналізувати сучасні підходи до ведення пацієнтів з множинною базально-клітинною карциномою.

Здійснено науковий пошук за період з 2010 по 2025 рр. за первинною пошуковою стратегією "множинний базальноклітинний рак шкіри" (multiple basal cell skin cancer), "синдром Горліна Гольца" (Gorlin-Goltz syndrome) та комбінацією AND/OR в наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science.

Сучасні дослідження свідчать про те, що базально-клітинна карцинома є клінічно складною проблемою та потребує залучення мультидисциплінарної команди. Наші клінічні випадки ілюструють два різних сценарії: спорадичну множинну БКК на тлі хронічного сонячного пошкодження шкіри у літнього пацієнта та спадковий синдром Горліна. Хірургічна ексцизія, зокрема мікрохірургія Mohs, продемонструвала кращі показники контролю пухлини для базально-клітинної карциноми порівняно з променевою терапією. Отримані результати підкреслюють вищу ефективність хірургії у досягненні повного видалення пухлини та мінімізації рецидивів.

Множинна базально-клітинна карцинома є важливою клінічною проблемою, для діагностики та лікування якої необхідно залучати мультидисциплінарну команду та персоналізований підхід. Пацієнти з множинною базально-клітинною карциномою потребують довчного нагляду та суворих заходів сонячного захисту для профілактики нових вогнищ.

**Ключові слова:** рак шкіри, базально-клітинна карцинома, дерматоскопія, мікрохірургія.

**Rusyn Andriy Vasyliovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology, Uzhhorod National University, [rusin.andrew@uzhnu.edu.ua](mailto:rusin.andrew@uzhnu.edu.ua) [orcid.org/0000-0001-7886-9521](https://orcid.org/0000-0001-7886-9521), Uzhhorod, Ukraine

**Pavuk Fedir Mykolayovych**, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Uzhhorod National University [fedjaravuk111@gmail.com](mailto:fedjaravuk111@gmail.com) [orcid.org/0000-0001-6721-9806](https://orcid.org/0000-0001-6721-9806) Uzhgorod, Ukraine

**Boiko Serhiy Shandor Serhiyovych**, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Uzhhorod National University <https://orcid.org/0000-0003-3016-6901>, [serhiishandor.boiko@uzhnu.edu.ua](mailto:serhiishandor.boiko@uzhnu.edu.ua), Uzhhorod, Ukraine

## **Diagnosis and treatment of multiple basal cell carcinoma: a case report and literature review**

Management of multiple BCC requires a comprehensive approach that includes early diagnosis, knowledge of current treatment methods, and individualized strategy selection. Future research prospects lie in three key areas: improving existing treatments, reducing the toxicity of systemic therapy, and searching for new biomarkers for more accurate patient classification.

Aim of the work is to analyze current approaches to the management of patients with multiple basal cell carcinoma based on the description of clinical cases and a review of the current literature.

A scientific search was conducted for the period from 2010 to 2025 using the primary search strategy "multiple basal cell skin cancer", "Gorlin-Goltz syndrome" and the combination AND/OR in the scientometric databases MEDLINE (PubMed), Scopus, and Web of Science.

Current studies indicate that basal cell carcinoma is a clinically complex problem and requires the involvement of a multidisciplinary team. Our clinical cases illustrate two different scenarios: sporadic multiple BCC on the background of chronic sun damage to the skin in an elderly patient and hereditary Gorlin syndrome. Surgical excision, in particular Mohs microsurgery, demonstrated better tumor control rates for basal cell carcinoma compared to radiotherapy. The results obtained emphasize the higher effectiveness of surgery in achieving complete tumor removal and minimizing recurrence.

Multiple basal cell carcinoma is an important clinical problem, for the diagnosis and treatment of which it is necessary to involve a multidisciplinary team and a personalized approach. Patients with multiple basal cell carcinomas require lifelong surveillance and strict sun protection measures to prevent new lesions.

**Key words:** skin cancer, basal cell carcinoma, dermatoscopy, microsurgery.

**Вступ.** Базально-клітинна карцинома (БКК) – найпоширеніший вид раку шкіри, що становить близько 80% усіх немеланомних уражень [11]. Ця пухлина розвивається з базальних клітин епідермісу, переважно через тривалий вплив ультрафіолету [26]. Навіть незважаючи на рідкісне метастазування, БКК може сильно пошкодити навколишні тканини, особливо за наявності множинних осередків. Хоча БКК рідко метастазує, вона може спричинити значну локальну деструкцію тканин, особливо при множинних ураженнях. Множинна БКК (більше 2х вогнищ) завжди важче піддається діагностиці та лікуванню. Її часто пов'язують із генетичними чинниками (наприклад, синдром Горліна), імунодефіцитом або інтенсивним УФ-опроміненням [4, 16].

Хірургічне лікування множинних БКК, зокрема мікрохірургія Мооса, вважається найефективнішим методом серед онкохірургів. Операція за Моос дає можливість підвищити результати лікування та показники одужання та дозволяє контролювати межі пухлини під час операції. Дослідження підтверджують, що мікрохірургія Мооса має найнижчий ризик рецидиву – лише 3,2% протягом п'яти років [23]. Однак операція не завжди можлива для пацієнтів із великими ураженнями, похилим віком або супутніми захворюваннями. Променева терапія є альтернативою для тих, кому не підходить хірургічне втручання. Такі методи, як терапія поверхневого шару (SRT), брахітерапія та гіпофракціоноване опромінення, демонструють успішність на рівні 93–96% [26]. Проте променева терапія має вищий ризик повернення пухлини порівняно з хірургією, а також може викликати довготривалі зміни шкіри: фіброз, рубці та інші дефекти [4].

Вибір методу лікування залежить від розміру, типу та розташування пухлини, а також від віку, стану здоров'я та косметичних побажань пацієнта. Коли виявлено множинну БКК то загалом рекомендується мультидисциплінарний підхід із залученням дерматологів, хірургів та онкологів [8].

**Мета дослідження:** на основі виявлених клінічних випадків та аналізу сучасної літератури проаналізувати актуальні мультидисциплінарні підходи до ведення пацієнтів з множинною БКК.

**Методологія та методи дослідження.** Здійснено науковий пошук за період з 2010 по 2025 рр. за первинною пошуковою стратегією "множинний базально-клітинний рак шкіри" (multiple basal cell skin cancer), "синдром Горліна Гольца" (Gorlin-Goltz syndrome) та комбінацією AND/OR в наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Множинна БКК є складною проблемою, що потребує індивідуального підходу. Наведені випадки демонструють два різних сценарії: спорадичну форму на тлі сонячного пошкодження шкіри та спадковий синдром Горліна.

Хірургічна ексцизія, зокрема мікрохірургія Мооса, продемонструвала кращі показники контролю пухлини для базально-клітинної карциноми (БКК) порівняно з променевою терапією. Дослідження повідомили про 4-річний актуарний показник невдачі 0,7% (95% ДІ: 0,1–3,9%) для хірургії, на відміну від більш високих показників рецидивів при променевій терапії, залежно від використовуваної методики [2].

Нами представлено кейс випадки множинних базальноклітинних раків шкіри (рис. 1, 2).



**Рис. 1. Пацієнт з трицятьма БКК. Найбільші вогнища на спині**

Пацієнт: 68 років, світлий фототип шкіри (I–II).

Скарги: численні утворення на обличчі, грудях та спині, що повільно збільшуються протягом останніх 2–3 років.

Огляд: виявлено понад 20 вогнищ із характерними ознаками – перлово-білі папули з судинами, деякі з виразками та нерівними краями.

Діагностика: дерматоскопія та біопсія підтвердили базально-клітинну карциному (переважно солідного та поверхневого підтипів). Додатково виявлено актинічний кератоз.

Лікування: обрано комбінований підхід:

Хірургічне видалення найбільших уражень на спині;

- Для великих та морфосподібних вогнищ на спині проведено радикальне хірургічне лікування для

досягнення чистих країв та оптимального косметичного результату (найбільше вогнище за даними патогістологічного дослідження було pT3, а найменше pT1-2).

- Для численних поверхневих вогнищ на голові призначено локальну радіотерапію.

Випадок 2: Пацієнт з синдромом Горліна (базально-клітинний карциноматоз) (рис. 2).



Рис. 2. Пацієнт з множинними БКК

Клінічна картина: Пацієнт, 88 років, зі світлим фототипом шкіри (I–II), надійшов з скаргами на наявність численних утворень на шкірі обличчя, грудей та сідниць що повільно збільшуються останні 3 роки. При огляді виявлено понад 5 вогнищ БКК з виразкуванням та неправильними краями.

Діагностика: На підставі клінічної картини та сімейного анамнезу запідозрено синдром Горліна. Біопсія двох утворень підтвердила базально-клітинну карциному.

Лікування. В зв'язку з відмовою пацієнта від будь якої операції – пацієнт отримав курс променевої терапії.

Для променевої терапії показники рецидивів значно варіюються залежно від техніки, причому терапія поверхневими рентгенівськими променями та терапія пучком електронів показують показники рецидивів від 4% до 20% [21].

У рандомізованому дослідженні, яке порівнювало хірургічне та променеве лікування БКК обличчя, хірургія показала кращі довготривалі результати, з частотою рецидивів менше 1% через 4 роки, тоді як променева терапія мала частоту рецидивів приблизно 7% [22]. Ці результати підкреслюють вищу ефективність хірургії у досягненні повного видалення пухлини та мінімізації рецидивів.

Останні дослідження підкреслюють зростання захворюваності на БКК у всьому світі, що пов'язують з посиленням УФ-опромінення та старінням популяції [13]. Ризик розвитку множинних БКК значно підвищений у осіб з імуносупресією (наприклад, реципієнти трансплантатів) та зі спадковими синдромами [9]. Роботи останніх років також деталізують молекулярні механізми онкогенезу БКК, зокрема, роль мутацій у генах шляху Hedgehog (PTCH1, SMO) [3].

Інновації в неінвазивній діагностиці, такі як рефлективна конфокальна мікроскопія (RCM) та оптична когерентна томографія (ОСТ), дозволяють візуалізу-

вати характерні для БКК зміни *in vivo*, що особливо цінно при множинних ураженнях для вибору місця біопсії та визначення меж резекції [14]. Генетичне тестування (наприклад, для пацієнтів із підозрою на синдром Горліна) стає стандартом діагностики [5].

Для пацієнтів з множинною БКК підхід має бути індивідуалізованим. Мікрохірургія Мооса залишається «золотим стандартом» для великих, рецидивних або локалізованих в косметично важливих зонах вогнищ через найвищі показники виживання [23]. Для численних поверхневих вогнищ ефективними є локальні методи (імівімод, 5-фторурацил, фотодинамічна терапія) [2, 19]. У пацієнтів з синдромом Горліна або з неоперабельними формами хвороби революційним є застосування інгібіторів сигнального шляху Hedgehog (vismodegib, sonidegib), хоча їх використання обмежене через профіль побічних ефектів [12, 25]. Останні клінічні дослідження вивчають роль імунотерапії (цеміплімаб) для лікування просунутої БКК [24].

Пацієнти з множинною БКК потребують довічного диспансерного спостереження з регулярними оглядами шкіри (що 3–6 місяців). Ключове значення має сувору профілактику УФ-опромінення (включаючи сонцезахисні креми, одяг) та просвітницька робота [7].

Цікаво, що данське національне дослідження, яке оцінювало косметичні результати через шість місяців після кіловольтної променевої терапії, повідомило, що 97% пацієнтів були задоволені або дуже задоволені своїми косметичними результатами. Однак це дослідження зосереджено на короткострокових результатах, і довгострокова стабільність цих результатів залишається нез'ясованою [10]. Навпаки, результати хірургії мають тенденцію покращуватися з часом, тоді як результати променевої терапії можуть погіршуватися через пізні зміни шкіри, такі як атрофія, телеангіектазія або фіброз [6, 8].

Управління множинною БКК вимагає комплексного підходу, що включає ранню діагностику, знання сучасних методів лікування та індивідуальний вибір стратегії. Перспективи майбутніх досліджень полягають у трьох ключових напрямках: вдосконалення наявних методів лікування, зниження токсичності системної терапії та пошук нових біомаркерів для більш точної класифікації пацієнтів [15, 17, 18–20].

Вибір лікування для множинної базально-клітинної карциноми (БКК) значно залежить від стратифікації ризику уражень. Фактори ризику включають розмір пухлини, локалізацію, гістологічний підтип та статус рецидиву. Високоризикові ураження, такі як ті, що розташовані в косметично чутливих ділянках (наприклад, перiorбітальна, носова або перiorальна області) або ті, що мають агресивні гістологічні підтипи, такі як інфільтративний або морфеаподібний БКК, часто вимагають більш точного та агресивного лікування [27–29].

Ці результати свідчать про те, що хоча хірургія залишається кращим методом лікування для більшості БКК, променева терапія та інші методики відіграють вирішальну роль у конкретних групах пацієнтів. Майбутні дослідження мають зосередитися на оптимізації комбінованих терапій, інтеграції системних методів лікування з місцевими методами та просуванні підходів прецизійної медицини для покращення результатів

## Порівняльна характеристика методів лікування множинної БКК

Метод лікування	Переваги	Недоліки	Показання при множинній БКК
Мікрохірургія Мооса	Висока ефективність (95-99% для первинних БКК), економія здорової тканини	Інвазивність, часозатратність, вартість	Великі, рецидивні, морфологічно подібні вогнища в критичних зонах (обличчя)
Локальна терапія	Неінвазивність, можливість лікування численних вогнищ, добрий косметичний результат	Вища частота рецидивів для деяких підтипів, місцеві подразнення	Поверхневі та дрібні вогнища на тулубі та кінцівках
Інгібітори Hedgehog	Системна дія, ефективність при неоперабельних/метастатичних формах	Значні побічні ефекти (спазми, алопеція, втрата ваги), висока вартість	Синдром Горліна, локально-посунута або метастатична БКК
Імунотерапія	Довготривала ремісія, інший механізм дії	Ефективність лише у підгрупі пацієнтів, ризик імунних ускладнень	Просунута БКК, що не відповідає на інші види терапії
Променева терапія	Довготривала ремісія, інший механізм дії	Можливість рецидиву	При відмові пацієнтів від інших варіантів лікування.

для пацієнтів з множинними або високоризиковими БКК. Крім того, довічне спостереження та навчання пацієнтів є важливими для моніторингу рецидивів та розвитку нових уражень, забезпечуючи стійкий контроль захворювання та покращену якість життя [24, 29].

**Висновки з дослідження:**

1. Множинна БКК є важливою клінічною проблемою, що часто асоційована з синдромом Горліна, імуносупресією або інтенсивним УФ-опроміненням.

2. Діагностика базується на клінічному огляді, дерматоскопії, гістопатологічному підтвердженні та, у підозрілих випадках, генетичному тестуванні.

3. Лікування має бути персоналізованим і може включати хірургічні методи (зокрема MMS), локальну терапію, а для важких випадків – системні препарати (інгібітори шляху Hedgehog, імунотерапія).

4. Пацієнти з множинною БКК потребують довільного нагляду та суворих заходів сонячного захисту для профілактики нових вогнищ.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Abubakar M. Overview of skin cancer and risk factors. *International Journal of General Practice Nursing*. 2024;2(3):42-56.
2. Aris AN, Mosterd K, Essers BA, Spoorenberg E, Sommer A, De Rooij MJ, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jun;14(7):647-54. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70143-8.
3. Bonilla X, Parmentier L, King B, Bezrukov F, Kaya G, Zoete V, et al. Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2016 Apr;48(4):398-406. doi: 10.1038/ng.3525.
4. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Feb;80(2):303-317. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.060.
5. Basset-Séguin N, Bissonnette R, Girard C, Haedersdal M, Lear JT, Paul C, et al. Consensus recommendations for the treatment of basal cell carcinomas in Gorlin syndrome with topical methylaminolaevulinate-photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 May;28(5):626-32. doi: 10.1111/jdv.12153.
6. Baba PU, Hassan AU, Khurshid J, Wani AH. Basal Cell Carcinoma: Diagnosis, Management and Prevention. *Journal of Molecular Pathology*. 2024 Apr 10;5(2):153-70.
7. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: epidemiology and risk factors. In: Schmults CD, editor. *High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Practical Guide for Management*. Springer; 2018. p. 1-17.
8. Chen M, Zhou A, Khachemoune A. Photodynamic therapy in treating a subset of basal cell carcinoma: strengths, shortcomings, comparisons with surgical modalities, and potential role as adjunctive therapy. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2024 Jan;25(1):99-118.
9. Iannaccone MR, Wang W, Stockwell HG, O'Rourke K, Giuliano AR, Sondak VK, et al. Patterns and timing of sunlight exposure and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin--a case-control study. *BMC Cancer*. 2012 Oct 22;12:417. doi: 10.1186/1471-2407-12-417.
10. Cocuz IG, Popelea MC, Niculescu R, Manea A, Sabău AH, Tinca AC, Szoke AR, Budin CE, Stoian A, Morariu SH, Cotoi TC. Pathophysiology, histopathology, and differential diagnostics of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma--An update from the pathologist's point of view. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Feb 13;25(4):2220.
11. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med*. 2015 Jun;88(2):167-79.

12. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, Chang ALS, Guminski A, Gutzmer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Mar;32(3):372-381. doi: 10.1111/jdv.14542.
13. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012 May;166(5):1069-80. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x.
14. Longo C, Pellacani G. Reflectance Confocal Microscopy for Skin Cancers and Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Clin*. 2017 Oct;35(4):457-463. doi: 10.1016/j.det.2017.06.007.
15. Khalil AA, Enezei HH, Aldelaimi TN, Mohammed KA. Advances in diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2024 Mar 1;35(2):e204-8.
16. Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fagnoli MC. Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 8;18(11):2485. doi: 10.3390/ijms18112485.
17. Harvima RJ, Ilves T, Turunen H, Nuutinen H. Treatment of Multiple Locally Advanced Basal Cell Carcinomas by Sonidegib Combined with Surgery and Radiation Therapy: A Case Report. *J Clin Med Re: AJCMR-193*. 2025.
18. Hoellwerth M, Brandlmaier M, Koelblinger P. Therapeutic approaches for advanced basal cell carcinoma: a comprehensive review. *Cancers*. 2024 Dec 29;17(1):68.
19. Roozeboom MH, Arits AHMM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ. Overall Treatment Success After Treatment of Primary Superficial Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Nonrandomized Trials. *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):733-56. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11150.x.
20. Barker CA, Dufault S, Arron ST, Ho AL, Algazi AP, Dunn LA, Humphries AA, Hultman C, Lian M, Knott PD, Yom SS. Phase II, single-arm trial of induction and concurrent vismodegib with curative-intent radiation therapy for locally advanced, unresectable basal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2024 Jul 1;42(19):2327-35.
21. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012 Jun 7;366(23):2171-9. doi: 10.1056/NEJMoa1113713.
22. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):848-857. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00126-1.
23. Tolkachjov SN, Brodland DG, Coldiron BM, Fazio MJ, Hruza GJ, Roenigk RK, et al. Understanding Mohs micrographic surgery: A review and practical guide for the nondermatologist. *Mayo Clin Proc*. 2017 Aug;92(8):1261-71. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.009.
24. Li X, Wang H, Lu Q. Immunotherapy for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: a narrative review. *Translational Cancer Research*. 2024 Nov 6;13(11):6565.
25. Murgia G, Valtellini L, Denaro N, Nazzaro G, Bortoluzzi P, Benzecry V, Passoni E, Marzano AV. Gorlin Syndrome-associated basal cell carcinomas treated with vismodegib or Sonidegib: A retrospective study. *Cancers*. 2024 Jun 7;16(12):2166.
26. Wu S, Han J, Li WQ, Li T, Qureshi AA. Basal-cell carcinoma incidence and associated risk factors in U.S. women and men. *Am J Epidemiol*. 2013 Oct 1;178(7):1101-5. doi: 10.1093/aje/kwt097.
27. Navarrete-Dechent C, Pietkiewicz P, Astronave G, Marghoob NG, Dusza SW, Lorenzoni J, Boleira M, Cristopher M, Agüero R, Bustos S, Jaimes N. The role of ultraviolet-induced fluorescence dermatoscopy for the detection of multiple aggregated yellow-white globules in basal cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2024 Dec 1;91(6):1250-2.
28. Iliescu C, Cristina B, Iulian S, Andreea R, Orlov SC. Clinical insights and dermatological recommendations for non-melanoma skin cancers (NMSCs) in long-term hydroxyurea (HU) therapy. *Cureus*. 2024;16(3).
29. Neaga S, Beiu C, Popa LG, Slavu CM, Anghel AW, Slavu CO, Anghel A. Successful Radiotherapy for Metastatic Basal Cell Carcinoma to the Parotid Gland in a Patient With Gorlin-Goltz Syndrome. *Cureus*. 2024 Aug 18;16(8).

Дата першого надходження статті до видання: 26.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 27.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

**Шапринський Володимир Олександрович,**

доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри хірургії №1 з курсом урології,  
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова  
[surgery1@vntu.edu.ua](mailto:surgery1@vntu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-3890-6217>  
м. Вінниця, Україна

**Назарчук Олександр Адамович,**

доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри мікробіології,  
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова  
[nazarchukoa@gmail.com](mailto:nazarchukoa@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>  
м. Вінниця, Україна

**Кривецький Володимир Федорович,**

кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри хірургії №1 з курсом урології,  
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова  
[kryvetsky.v@gmail.com](mailto:kryvetsky.v@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-1284-6540>  
м. Вінниця, Україна

**Сулейманова Василиса Геннадіївна,**

кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри хірургії №1 з курсом урології,  
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова  
[icebergoceann@gmail.com](mailto:icebergoceann@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-8591-3105>  
м. Вінниця, Україна

**Мітюк Богдан Олексійович,**

доктор філософії, асистент,  
асистент кафедри хірургії №1 з курсом урології,  
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова  
[babanf@gmail.com](mailto:babanf@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-6115-1932>  
м. Вінниця, Україна

**Верба Михайло Анатолійович,**

лікар-інтерн за спеціальністю «Хірургія»,  
КНП «Подільський регіональний центр онкології Вінницької обласної Ради»  
[mykhailoverba.vntu@gmail.com](mailto:mykhailoverba.vntu@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0005-7789-4027>  
м. Вінниця, Україна

## **Гнійний медіастиніт: мікробіологічна структура збудників та вибір оптимального антисептичного засобу для санації гнійно-запального процесу**

Гнійний медіастиніт характеризується важким перебігом і посідає особливе місце серед гнійно-септичних процесів, супроводжуючись високими показниками ускладнень та летальності. Актуальність проблеми зумовлена змінами етіологічної структури збудників, зростанням антибіотикорезистентності та необхідності оптимізації місцевої антисептичної терапії в післяопераційному періоді.

Мета дослідження: покращити результати лікування хворих з гнійним медіастинітом шляхом вивчення структури виділених збудників та визначення чутливості патогенної мікрофлори до антисептичних засобів.

Проаналізовані результати обстеження і лікування 59-ти пацієнтів із гнійним медіастинітом, які перебували на стаціонарному лікуванні протягом 2020-2025 років. Мікробіологічне дослідження біоматеріалу (вміст дренажів, змиви із середостіння, матеріал з післяопераційних ран та плевральної порожнини) виконували за загальноприйнятими методиками з видовою ідентифікацією збудників. Чутливість мікроорганізмів до декаметоксину, октенідину, хлоргексидину та повідон-йоду визначали методом двократних

серійних розведень із встановленням мінімальної інгібувальної та мінімальної бактерицидної концентрації. Статистичну обробку проводили з використанням пакета STATISTICA, результати подано у вигляді  $M \pm \sigma$ .

Основними причинами розвитку гнійного медіастиніту були одонтогенні флегмони ший (28,8%), ЛОР-асоційовані флегмони (23,7%) та ушкодження стравоходу різного генезу (30,5%). Встановлено переважання грампозитивної мікрофлори (54,33%), серед якої домінували *Staphylococcus aureus*. Серед грамнегативних збудників найчастіше виділяли *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa*. Порівняльний аналіз чутливості мікроорганізмів до антисептичних засобів показав, що декаметоксин і октенідин мають статистично подібну виражену бактериостатичну та бактерицидну дію порівняно з хлоргексидином і повідон-йодом ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати свідчать про доцільність застосування декаметоксину та октенідину для місцевої санації при гнійному медіастиніті з урахуванням структури збудників та їх чутливості.

**Ключові слова:** гнійні захворювання, хірургічне лікування, патогенні мікроорганізми, антисептики.

**Shaprynskyi Volodymyr Oleksandrovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery №1 with a Urology Course, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, surgery1@vnm.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-3890-6217>, Vinnytsia, Ukraine.

**Nazarchuk Oleksandr Adamovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Microbiology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, nazarchukoa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7581-0938>, Vinnytsia, Ukraine.

**Kryvetskyi Volodymyr Fedorovych**, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery №1 with a Urology Course, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, kryvetsky.v@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1284-6540>, Vinnytsia, Ukraine.

**Suleimanova Vasylysa Gennadiivna**, PhD, Associate Professor of the Department of Surgery №1 with a Urology Course, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, icebergoceann@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8591-3105>, Vinnytsia, Ukraine.

**Mitiuk Bohdan Oleksiiovych**, PhD, Assistant of the Department of Surgery №1 with a Urology Course, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, babanf@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6115-1932>, Vinnytsia, Ukraine.

**Verba Mykhailo Anatoliyovych**, Intern in Surgery, CNE «Podilsky Regional Center of Oncology of the Vinnytsia Regional Council», mykhailoverba.vnm.edu.ua@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-7789-4027>, Vinnytsia, Ukraine.

### **Purulent mediastinitis: microbiological structure of pathogens and choice of the optimal antiseptic for the sanitation of the purulent inflammatory process**

Purulent mediastinitis is characterized by a severe course and occupies a special place among purulent-septic processes, accompanied by high rates of complications and mortality. The relevance of the problem is due to changes in the etiological structure of pathogens, the increase in antibiotic resistance and the need to optimize local antiseptic therapy in the postoperative period.

The aim: to improve the results of treatment of patients with purulent mediastinitis by studying the structure of isolated pathogens and determining the sensitivity of pathogenic microflora to antiseptic agents.

The results of the examination and treatment of 59 patients with purulent mediastinitis who were inpatients during 2020-2025 were analyzed. Microbiological examination of biomaterial (contents of drainages, mediastinal washes, material from postoperative wounds and pleural cavity) was performed according to generally accepted methods with species identification of pathogens. The sensitivity of microorganisms to decamethoxine, octenidine, chlorhexidine and povidone-iodine was determined by the method of two-fold serial dilutions with the establishment of the minimum inhibitory and minimum bactericidal concentrations. Statistical processing was performed using the STATISTICA package, the results are presented in the form of  $M \pm \sigma$ .

The main causes of purulent mediastinitis were odontogenic phlegmons of the neck (28.8%), ENT-associated phlegmons (23.7%) and damage to the esophagus of various genesis (30.5%). The prevalence of gram-positive microflora (54.33%), among which *Staphylococcus aureus* dominated, was established. Among gram-negative pathogens, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* were most often isolated. A comparative analysis of the sensitivity of microorganisms to antiseptic agents showed that decamethoxine and octenidine have statistically similar pronounced bacteriostatic and bactericidal effects compared to chlorhexidine and povidone-iodine ( $p < 0.05$ ).

The results obtained indicate the feasibility of using decamethoxine and octenidine for local sanitation in purulent mediastinitis, taking into account the structure of pathogens and their sensitivity.

**Key words:** purulent diseases, surgical treatment, pathogenic microorganisms, antiseptics.

**Вступ.** Гнійний медіастиніт (ГМ) – поліетіологічне захворювання, що характеризується виключно важким перебігом і посідає особливе місце серед гнійно-септичних процесів, супроводжуючись високими показниками ускладнень та летальності [1,2]. Поширеність ГМ коливається в межах 0,15-0,5 випадків на 100 тисяч населення та не має тенденції до зниження [3].

ГМ характеризується агресивним клінічним перебігом зі швидким розвитком синдрому системної запальної відповіді, важкого сепсису та поліорганної недостатності. Згідно з даними наукових досліджень, сепсис у хворих на ГМ розвивається у 45-100 % випад-

ків, а рівень летальності коливається в межах 17-80 % [3]. Вирішальне значення в успішному лікуванні хворих на ГМ має своєчасна ідентифікація збудника захворювання та визначення його чутливості до антисептичних та антибактеріальних препаратів [4].

Для ГМ характерні специфічні мікробіологічні особливості. По-перше, значне видове різноманіття етіологічних збудників, що пояснюється широким мікробним спектром джерел первинного інфікування (ротова порожнина, просвіт стравоходу, трахеї). По-друге, висока частота виявлення мікробних асоціацій, обумовлена особливостями первинного вогнища

[5]. І, нарешті, для ГМ важливе значення мають облігатні анаероби, адже при виникненні гнійного процесу в замкнутому просторі створюються сприятливі умови для розвитку анаеробних збудників [5,6].

Донедавна різні автори стверджували, що серед збудників гнійно-запальних процесів в хірургії провідне значення належить *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.* та *Pseudomonas spp.* Згідно з даними ECDC (Європейський центр з профілактики та контролю захворюваності), в сучасних умовах відбуваються динамічні зміни якісного складу та властивостей умовно-патогенних мікроорганізмів, що спричиняють гнійно-септичні процеси у пацієнтів з хірургічною патологією. Відмінності складу мікрофлори залежать від локалізації патологічного процесу, тактики лікування, виду хірургічного втручання тощо [7,8].

Незважаючи на те, що на сьогодні розроблено багато нових ефективних антисептичних препаратів та методів лікування ГМ, проблема визначення раціональної протимікробної терапії у кожному конкретному випадку залишається актуальною. Це пов'язано з динамікою етіологічної структури гнійно-запальних захворювань, посиленням вірулентних властивостей мікроорганізмів, появою полірезистентних штамів, модифікацією біологічних властивостей патогенів [9,10]. Висока частота розвитку та летальності внаслідок ГМ спонукає до вивчення патогенної мікрофлори, яка спричинила гнійно-септичний процес у середостінні, та визначення чутливості виявлених мікроорганізмів до сучасних антисептичних засобів.

**Мета дослідження:** покращити результати лікування хворих з гнійним медіастинітом шляхом вивчення структури виділених збудників та визначення чутливості патогенної мікрофлори до антисептичних засобів.

**Методологія та методи дослідження.** В основу нашої роботи покладений аналіз результатів діагностики та лікування 59 пацієнтів з ГМ, які знаходилися на лікуванні у Клінічному центрі торакальної хірургії Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова (КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова») у період з 2020 до 2025 років. Дослідження виконано відповідно до етичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових досліджень за участю людини» від 2008 р.

Вивчали видовий склад мікрофлори отриманого від пацієнтів біологічного матеріалу. Забір біоматеріалу проводили з поверхні післяопераційної рани, з дренажів, змиву із середостіння та вмісту плевральної порожнини. Виконували мікробіологічну ідентифікацію виділених збудників за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями мікроорганізмів з їх видовою ідентифікацією за допомогою загальноприйнятих методів.

Мікробіологічні дослідження етіології основних збудників ГМ та вивчення їх біологічних властивостей проводили на базі бактеріологічної лабораторії кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та бактеріологічної лабораторії КНП «ВОКЛ ім. М.І. Пирогова». Головним

завданням цього етапу дослідження було встановити видовий спектр, питому вагу та чутливість до антисептиків провідних збудників ГМ.

З використанням загальноприйнятих мікробіологічних методів (методом двократних серійних розведень) було досліджено чутливість до антисептичних засобів провідних збудників ГМ, виділених від пацієнтів у післяопераційному періоді.

На вітчизняному фармакологічному ринку високу ефективність показують антисептики з групи четвертинних амонієвих сполук на основі розчину декаметоксину, розчину хлоргексидину та розчину октенідину, а також розчин йоду (повідон-йод), які дозволені МОЗ України для профілактики та лікування інфекційних захворювань у хірургії.

За допомогою вказаних антисептичних препаратів в післяопераційному періоді виконували промивання періопераційних ран через дренажі. Протимікробну активність оцінювали за показником мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБЦ) основної діючої речовини кожного із досліджуваних антимікробних засобів (мкг/мл).

Статистична обробка матеріалів і результатів дослідження проведена за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA фірми «StatSoft» (США). Отримані дані представлені у вигляді  $M \pm \sigma$ , де  $M$  – середнє значення,  $\sigma$  – стандартне відхилення.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** У дослідження увійшли 59 пацієнтів: чоловіків – 38 (64,4%), жінок – 21 (35,6%). Середній вік пацієнтів складав  $56,3 \pm 2,35$  років.

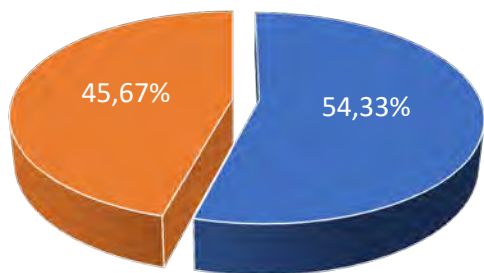
Серед причин виникнення гострого запалення клітковини середостіння (табл. 1) були переважно низхідні медіастиніти: одонтогенні флегмони шиї – 17 (28,8%), ЛОР-асоційовані флегмони шиї – 14 (23,7%), флегмони шиї невизначеного генезу – 8 (13,6%), а також пошкодження стравоходу: перфорація стравоходу стороннім тілом – 12 (20,3%), спонтанний розрив стравоходу – 4 (6,8%), інструментальний (ятрогенний) розрив стравоходу – 2 (3,4%).

Таблиця 1

**Розподіл пацієнтів за причинами виникнення ГМ**

Причина	Кількість	%
Одонтогенні флегмони шиї	17	28,8%
Ретротонзиллярні флегмони шиї	14	23,7%
Сторонні тіла стравоходу	12	20,3%
Флегмони шиї невизначеного генезу	8	13,6%
Спонтанний розрив стравоходу	4	6,8%
Ятрогенні пошкодження стравоходу	2	3,4%
Защемлення шлунку при грижі стравохідного отвору діафрагми	1	1,7%
Злоякісне новоутворення гортані з розпадом	1	1,7%
Всього	59	100%

За період дослідження було виділено широкий спектр мікроорганізмів. У структурі збудників бактеріальної природи переважали грампозитивні мікроорганізми, склавши 54,33%. Частка грамнегативних мікроорганізмів склала 45,67% (мал. 1).



■ Грам (+) мікроорганізми    ■ Грам (-) мікроорганізми

Мал. 1 Частка грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів, виділених за період дослідження

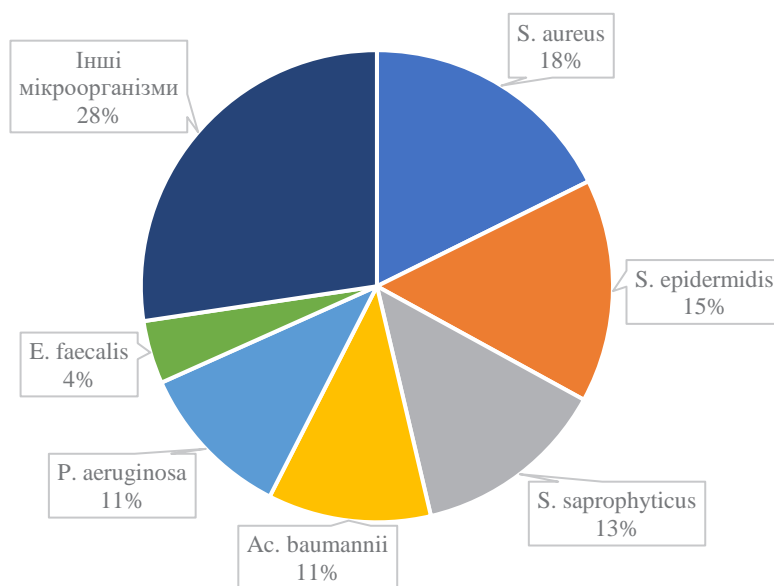
Протягом усього періоду дослідження частка грам-позитивних мікроорганізмів залишалася більшою, ніж частка грам-негативних, крім того, спостерігалось статистично достовірне збільшення частки грам-позитивних мікроорганізмів з 52,62% до 55,15% з 2020 по 2025 роки (мал. 2).

Найбільша частка серед усього спектру виділених мікроорганізмів належала *Staphylococcus aureus* – 17,67% ізолятів, *Staphylococcus epidermidis* – 15,31% ізолятів, *Staphylococcus saprophyticus* – 13,34% ізолятів, *Acinetobacter baumannii* – 11,18% ізолятів, *Pseudomonas aeruginosa* – 10,8% ізолятів та *Enterococcus faecalis* – 4,33% ізолятів. На частку інших видів мікроорганізмів припадає 27,36% ізолятів (мал. 3).

При більш детальному аналізі визначалися деякі зміни у структурі виділених мікроорганізмів. Так,



Мал. 2 Частка грам-позитивних та грам-негативних мікроорганізмів, виділених за весь період дослідження (2020-2025 роки)



Мал. 3 Частка різних мікроорганізмів у загальному спектрі виділених ізолятів

частка мікроорганізмів виду *Staphylococcus epidermidis* збільшилася з 14,41% у 2020 році до 17,26% у 2025 році. Частка *Acinetobacter baumannii* у загальній структурі мікроорганізмів варіювала від 9,99% у 2021 році до 13,14% ( $\chi^2=76,7$ ,  $p<0,0001$ ) у 2025 році. Для інших мікроорганізмів статистично достовірних змін не спостерігали (мал. 4).

З метою оптимізації місцевого лікування пацієнтів з ГМ нами було проведено порівняльне дослідження чутливості провідних збудників гнійно-септичних процесів середостіння до різних антисептичних засобів.

Статистично значимої різниці у бактеріостатичній дії декаметоксину та октенідину нами не було виявлено ( $p>0,05$ ), проте показники МІК четвертинних амонієвих сполук відрізнялися порівняно з хлоргексидином (табл. 2).

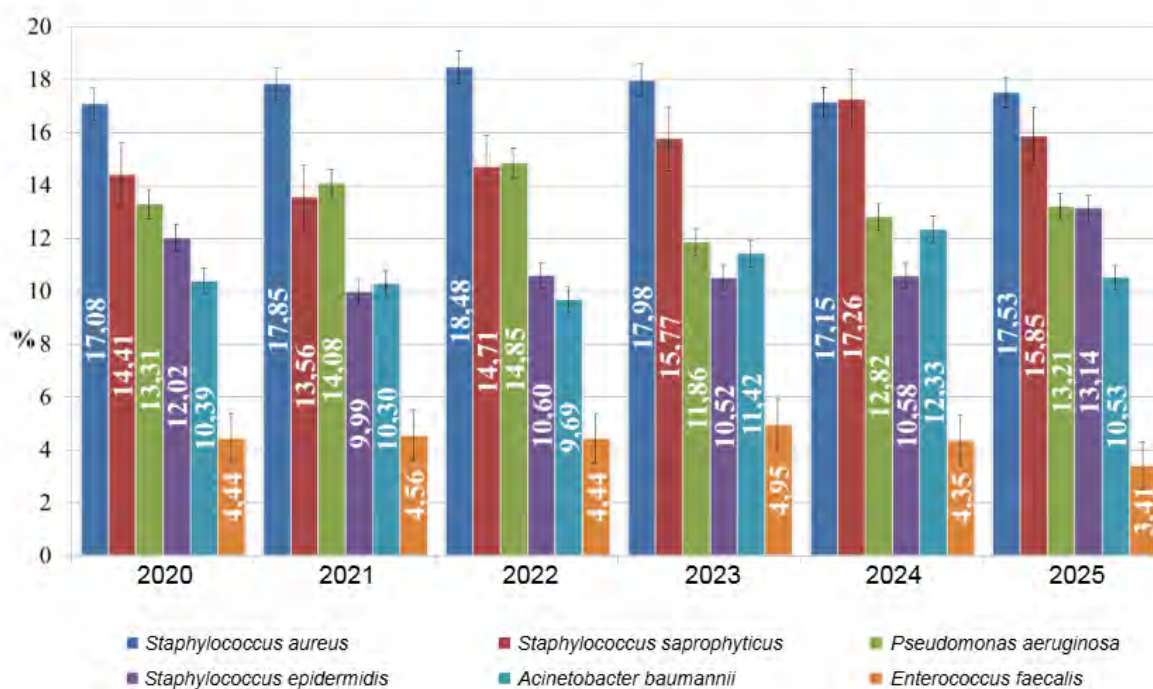
Відповідно до таблиці 2 антистафілококова активність у препаратів на основі декаметоксину та октенідину втричі вища, ніж у хлоргексидину ( $p<0,05$ ).

Висока протимікробна активність октенідину, декаметоксину та хлоргексидину визначалась проти *Enterococcus faecalis*. Чутливість даного мікроорганізму до зазначених антисептиків була подібною до

чутливості стафілококів. Але серед перерахованих антисептичних засобів, в октенідину встановлені статистично достовірні переваги бактеріостатичної дії проти *Enterococcus faecalis* ( $p<0,001$ ). Бактеріостатична дія повідон-йоду проти ентерокока спостерігалася при показниках МІК, які були у три рази вищі, ніж при дії проти стафілококів.

Чутливість грамнегативних мікроорганізмів до антисептиків значно варіювала. Нами було встановлено, що чутливість *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa* була найкращою до поверхнево активних антисептичних засобів. Статистично достовірної різниці між бактеріостатичними властивостями декаметоксину та октенідину проти *Acinetobacter baumannii* не встановлено ( $p>0,05$ ). До даних антисептичних засобів ізоляти *Acinetobacter baumannii* виявляли в 2,5 разів вищу чутливість, ніж до хлоргексидину ( $p<0,001$ ). Бактеріостатичні властивості повідон-йоду проти ізолятів *Acinetobacter baumannii* достовірно кращі, ніж проти *Pseudomonas aeruginosa* ( $p<0,001$ ).

Вивчення бактерицидних властивостей антисептичних засобів продемонструвало подібну ефективність



Мал. 4 Частка найбільш поширених мікроорганізмів в загальній структурі виділених ізолятів

Таблиця 2

#### Характеристика бактеріостатичної дії антисептичних засобів проти найбільш поширених збудників ГМ

Мікроорганізми	Декаметоксин	Хлоргексидин	Октенідин	Повідон-йод
	Мінімальна інгібуюча концентрація, мкг/мл			
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,87±0,41	6,12±0,62	3,07±0,29	936,23±55,48
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,61±0,38	5,97±0,47	2,86±0,39	907,09±49,81
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2,43±0,36	6,03±0,65	2,26±0,19	916,76±52,39
<i>Acinetobacter baumannii</i>	23,14±2,02	63,12±6,48	25,58±2,41	2572,53±281,84
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,51±1,25	22,65±2,81	17,53±2,13	4538,34±417,76
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,72±0,14	9,26±0,58	1,67±0,11	3386,1±253,76

Характеристика бактерицидних властивостей антисептичних засобів проти найбільш поширених збудників ГМ

Мікроорганізми	Декаметоксин	Хлоргексидин	Октенідин	Повідон-йод
	Мінімальна бактерицидна концентрація, мкг/мл			
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,89±0,37	12,39±1,08	4,23±0,45	2085,86±173,38
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4,11±0,51	11,13±0,93	4,01±0,32	1984,56±159,71
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	4,52±0,54	13,93±1,17	3,19±0,27	2045,65±161,95
<i>Acinetobacter baumannii</i>	51,76±4,32	161,64±23,51	58,58±5,95	2526,05±269,49
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22,29±1,31	46,1±4,67	30,73±4,06	6572,87±992,62
<i>Enterococcus faecalis</i>	4,96±0,43	20,03±1,75	3,63±0,12	5357,87±456,34

декаметоксину та октенідину проти ізолятів стафілококів, про що свідчила відсутність статистично достовірної різниці МБЦК ( $p > 0,05$ ). Характеристика бактерицидних властивостей антисептиків представлена в таблиці 3.

Для повного бактерицидного ефекту проти збудників роду *Staphylococcus* використовували втричі вищі концентрації хлоргексидину ( $p < 0,001$ ). Крайні бактерицидні властивості проти *Enterococcus faecalis* встановлено в октенідину, що достовірно перевищував бактерицидну дію декаметоксину ( $p < 0,01$ ) та хлоргексидину ( $p < 0,05$ ).

Бактерицидні властивості антисептичних препаратів проти грамнегативних збудників спостерігали в присутності вищих концентрацій, порівняно з грампозитивними бактеріями. Антисептики на основі декаметоксину та октенідину проявляли однакову бактерицидну дію проти *Acinetobacter baumannii* ( $p > 0,05$ ). Найвищу бактерицидну дію проти *Pseudomonas aeruginosa* було встановлено у декаметоксину. Так, ізоляти *Pseudomonas aeruginosa*, які спричиняли ГМ статистично достовірно володіли вищою чутливістю до декаметоксину, ніж до октенідину ( $p < 0,001$ ).

Дослідження встановило, що повідон-йод має достатні бактерицидні властивості проти ізолятів стафілококів, ентерококів, ацинетобактерій та псевдомонад. Варто зазначити, що бактерицидний ефект проти ізолятів умовно-патогенних мікроорганізмів *Enterococcus faecalis* визначали у значеннях вдвічі та втричі вищих значень МБЦК, які знаходились в межах вихідних концентрацій препарату ( $p < 0,001$ ).

Отримані результати підтверджують, що провідну роль у розвитку гнійно-запальних процесів середостіння відіграють грампозитивні мікроорганізми, зокрема представники роду *Staphylococcus*, а також грамнегативні патогени (*Acinetobacter baumannii*,

*Pseudomonas aeruginosa*). Встановлено, що клінічні ізоляти *Acinetobacter baumannii* та інших умовно-патогенних мікроорганізмів зберігають високу чутливість до антисептиків на основі декаметоксину та октенідину, тоді як хлоргексидин проявляє меншу бактерицидну активність щодо окремих штамінів [11].

У інших дослідженнях продемонстровано, що декаметоксин і октенідин мають найвищу бактериостатичну та бактерицидну активність проти мультирезистентних ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*, перевищуючи ефективність хлоргексидину та інших антисептичних засобів [12]. Крім того, встановлено, що октенідин та хлоргексидин ефективно пригнічують метаболічну активність біоплівок стафілококів і ентерококів, що підтверджує їх важливе значення у лікуванні гнійно-септичних процесів [13].

**Висновки з дослідження.** 1. Найчастішими причинами розвитку гнійного медіастиніту були одонтогенні флегмони ший, які спостерігалися у 28,8% випадків, тонзилогенні флегмони ший та флегмони ший невизначеного генезу – у 23,7% та 13,6% пацієнтів відповідно, а також пошкодження стравоходу різного механізму, які спостерігалися у 30,5% випадків.

2. Протягом 2020-2025 років було виділено широкий спектр мікроорганізмів у пацієнтів з гнійним медіастинітом. Найбільша частка серед усіх виділених збудників належить представникам роду *Staphylococcus*, а також *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Enterococcus faecalis*.

3. Антисептичні засоби на основі декаметоксину та октенідину забезпечують виражену бактериостатичну та бактерицидну дію проти основних збудників гнійного медіастиніту, що статистично достовірно перевищує антимікробні властивості хлоргексидину та повідон-йоду ( $p < 0,001$ ).

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримали жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:** Шапринський В.О. – ідея, мета, дизайн дослідження, збір матеріалу дослідження;

Назарчук О.А. – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів;

Кривецький В.Ф. – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів;

Сулейманова В.Г. – дизайн дослідження, збір матеріалу дослідження, підготовка тексту статті;

Мітюк Б.О. – ідея, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів;

Верба М.А. – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Lemmet T, Mazzucotelli JP, Collange O, Fath L, Mutter D, Brigand C, et al. Infectious Mediastinitis: A Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2024 May 3;11(5):225-227. doi: 10.1093/ofid/ofae225.
2. Shaprynskyi VO, Kryvetskyi VF, Shaprynskyi YeV, Mitiuk BO, Vorovskyi OO, Suleimanova VG, et al. Features of purulent mediastinitis in patients with comorbid secondary immunodeficiency. *The Ukrainian Journal of Clinical Surgery*. 2025 Dec 6;92(6):20-24. doi: 10.26779/2786-832X.2025.6.20.
3. Shevchuk IM, Snizhko SS. Surgical treatment of patients with descending purulent mediastinitis. *Medicni perspektivi*. 2021;26(4):118-123. doi: 10.26641/2307-0404.2021.4.248192 [In Ukrainian].
4. Xu Y, Liang G, Huang C, Wang Y, Liang Z, Jiang Y, et al. Mediastinal infections: diagnostic and therapeutic advances from traditional surgery to novel minimally invasive techniques. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Sep 10;12:1653443. doi: 10.3389/fmed.2025.1653443.
5. Chaulk RC, Sahai D, Raj L, Nayak R. Etiology, diagnosis, and management of descending necrotizing mediastinitis: a narrative review. *Mediastinum*. 2025 Mar 6;9:9. doi: 10.21037/med-24-29.
6. Overton ET, Lawrence SJ, Stapleton JT, Weidenthaler H, Schmidt D, Koenen B. A randomized phase II trial to compare safety and immunogenicity of the MVA-BN smallpox vaccine at various doses in adults with a history of AIDS. *Vaccine*. 2020 Mar 4;38(11):2600-2607. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.01.058.
7. Angelini A, Mosele N, Pagliarini E, Ruggieri P. Current concepts from diagnosis to management in Gorham-Stout disease: a systematic narrative review of about 350 cases. *EFORT Open Rev*. 2022 Jan 11;7(1):35-48. doi: 10.1530/EOR-21-0083.
8. Righi E, Mutters NT, Guirao X, Dolores Del Toro M, Eckmann C, Friedrich AW, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases/European Committee on infection control clinical guidelines on pre-operative decolonization and targeted prophylaxis in patients colonized by multidrug-resistant Gram-positive bacteria before surgery. *Clin Microbiol Infect*. 2024 Dec;30(12):1537-1550. doi: 10.1016/j.cmi.2024.07.012.
9. Michalik M, Podbielska-Kubera A, Dmowska-Korobiewska A. Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* Strains- Searching for New Antimicrobial Agents-Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025 Jan 11;18(1):81. doi: 10.3390/ph18010081.
10. Lui GCY, Lai CKC. Community acquired pneumonia due to antibiotic resistant- *Streptococcus pneumoniae* : diagnosis, management and prevention. *Curr Opin Pulm Med*. 2025 May 1;31(3):211-217. doi: 10.1097/MCP.0000000000001153.
11. Nazarchuk O, Dmyrtriiev D, Babina Y, Faustova M, Burkot V. Research of the activity of local anesthetics and antiseptics regarding clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* as pathogens of postoperative infectious complications. *Acta Biomed*. 2022 Mar 14;93(1):e2022003. doi: 10.23750/abm.v93i1.11842.
12. Riesbeck K, Kovalchuk V, Denysko T, Faustova M, Chornopyschuk R, et al. Modern antiseptics against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, emerging from war-related injuries in Ukraine. *Front Microbiol*. 2025 Oct 31;16:1656270. doi: 10.3389/fmicb.2025.1656270.
13. Günther F, Blessing B, Dapunt U, Mischnik A, Mutters NT. Ability of chlorhexidine, octenidine, polyhexanide and chloroxylonol to inhibit metabolism of biofilm-forming clinical multidrug-resistant organisms. *J Infect Prev*. 2021 Jan;22(1):12-18. doi: 10.1177/1757177420963829.

Дата першого надходження статті до видання: 26.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 24.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

---

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:578.834]-036.1-06-07-092

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2026.73.4>

**Баланюк Ірина Володимирівна,**  
кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології,  
Буковинський державний медичний університет  
[balanyk85@gmail.com](mailto:balanyk85@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-1146-4065>  
м. Чернівці, Україна

**Мироник Олена Володимирівна,**  
кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології,  
Буковинський державний медичний університет  
<https://orcid.org/0000-0002-5717-7267>  
м. Чернівці, Україна

**Нікульча Анна Романівна,**  
студентка 1-го курсу, спеціальність 222 «Медицина»,  
Буковинський державний медичний університет  
<https://orcid.org/0009-0005-2453-2612>  
м. Чернівці, Україна

**Баланюк Богдан Ігорович,**  
медичний брат,  
ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»  
<https://orcid.org/0009-0000-8169-138>  
м. Чернівці, Україна

### Роль коморбідних станів у патогенезі та тяжкості перебігу COVID-19

У статті представлено узагальнений аналіз сучасних наукових даних щодо ролі коморбідних станів у патогенезі та формуванні тяжкого перебігу COVID-19. Показано, що наявність супутньої патології є одним із провідних факторів, які визначають клінічний перебіг інфекції SARS-CoV-2, частоту госпіталізації, розвиток ускладнень та летальність. За даними клінічних досліджень, до 75% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 мають принаймні одне супутнє захворювання. Найпоширенішими коморбідними станами є артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та цукровий діабет 2 типу; також значну частку становлять хронічні захворювання легень, ниркова дисфункція, онкологічна патологія та захворювання травної системи. У роботі проаналізовано результати міжнародних і вітчизняних досліджень, що демонструють статистично значущий зв'язок між серцево-судинними захворюваннями та ризиком тяжкого перебігу COVID-19. Встановлено, що артеріальна гіпертензія асоціюється з підвищенням ризику розвитку тяжких форм інфекції більш ніж у 2 рази. Патогенетичним підґрунтям такого взаємозв'язку є взаємодія вірусу зі спайк-білком рецептора ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АПФ2), який бере участь у регуляції ренін-ангіотензинової системи. Після проникнення SARS-CoV-2 у клітину відбувається зниження експресії АПФ2, що призводить до втрати його вазодилатуючих, протизапальних та антифіброзних ефектів і сприяє ураженню серцево-судинної системи, легень і нирок. Особливу увагу приділено ролі ішемічної хвороби серця як коморбідного стану у формуванні гострого коронарного синдрому при COVID-19. Показано, що механізми його розвитку включають ендотеліальну дисфункцію, гіперкоагуляційний стан, запальну відповідь із формуванням «цитокінового шторму», дестабілізацію атеросклеротичних бляшок, пряму вірусну інвазію кардіоміоцитів через АПФ2 та розвиток тахіаритмій. Сукупність цих факторів зумовлює високий ризик тромботичних ускладнень і пошкодження міокарда. У статті також обговорюється дискусійне питання впливу інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину на перебіг COVID-19. Незважаючи на припущення щодо можливого підвищення експресії АПФ2 під впливом цих препаратів, клінічні дослідження не дають однозначного підтвердження їх негативного впливу на прогноз захворювання.

Таким чином, коморбідні стани, насамперед серцево-судинна патологія, відіграють ключову роль у визначенні тяжкості перебігу COVID-19. Їхній вплив реалізується через складні механізми порушення судинного гомеостазу, коагуляційного балансу та запальної відповіді. Подальші дослідження необхідні для чіткого визначення незалежного внеску окремих супутніх захворювань та оптимізації підходів до ведення пацієнтів із COVID-19 на тлі коморбідної патології.

**Ключові слова:** COVID-19, коморбідні стани, серцево-судинна патологія.

**Balanyuk Iryna Volodymyrivna**, PhD, Associate Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University, balanyk85@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1146-4065>, Chernivtsi, Ukraine

**Myronyk Olena Volodymyrivna**, PhD, Associate Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Bukovinian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-5717-7267>, Chernivtsi, Ukraine

**Nikulcha Anna Romanivna**, 1th -year students, specialty 222 "Medicine", Bukovinian State Medical University, <https://orcid.org/0009-0005-2453-2612>, Chernivtsi, Ukraine

**Balanyuk Bohdan Igorovych**, male nurse, OKNP "Chernivtsi Regional Clinical Hospital", <https://orcid.org/0009-0000-8169-1381>, Chernivtsi, Ukraine.

## The role of comorbid conditions in the pathogenesis and severity of Covid-19

The article presents a generalized analysis of modern scientific data on the role of comorbid conditions in the pathogenesis and formation of severe COVID-19. It is shown that the presence of comorbidity is one of the leading factors determining the clinical course of SARS-CoV-2 infection, the frequency of hospitalization, the development of complications and mortality. According to clinical studies, up to 75% of hospitalized patients with COVID-19 have at least one comorbid disease. The most common comorbid conditions are arterial hypertension, coronary heart disease and type 2 diabetes; chronic lung diseases, renal dysfunction, oncological pathology and diseases of the digestive system also account for a significant proportion. The paper analyzes the results of international and domestic studies demonstrating a statistically significant relationship between cardiovascular diseases and the risk of severe COVID-19. It was found that arterial hypertension is associated with an increased risk of developing severe forms of infection by more than 2 times. The pathogenetic basis of this relationship is the interaction of the virus with the spike protein of the angiotensin-converting enzyme type 2 receptor (ACE2), which is involved in the regulation of the renin-angiotensin system. After SARS-CoV-2 penetrates the cell, the expression of ACE2 decreases, which leads to the loss of its vasodilating, anti-inflammatory and antifibrotic effects and contributes to damage to the cardiovascular system, lungs and kidneys. Special attention is paid to the role of coronary heart disease as a comorbid condition in the formation of acute coronary syndrome in COVID-19. It has been shown that the mechanisms of its development include endothelial dysfunction, hypercoagulable state, inflammatory response with the formation of a "cytokine storm", destabilization of atherosclerotic plaques, direct viral invasion of cardiomyocytes through ACE2 and the development of tachyarrhythmias. The combination of these factors leads to a high risk of thrombotic complications and myocardial damage. The article also discusses the controversial issue of the influence of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers on the course of COVID-19. Despite the assumptions about the possible increase in ACE2 expression under the influence of these drugs, clinical studies do not provide unambiguous confirmation of their negative impact on the prognosis of the disease.

Thus, comorbid conditions, primarily cardiovascular pathology, play a key role in determining the severity of the course of COVID-19. Their influence is realized through complex mechanisms of disruption of vascular homeostasis, coagulation balance and inflammatory response. Further studies are needed to clearly define the independent contribution of individual comorbidities and optimize approaches to managing patients with COVID-19 in the context of comorbidity.

**Key words:** COVID-19, comorbidities, cardiovascular disease.

**Вступ.** Пандемія COVID-19 стала одним із найсерйозніших глобальних викликів для системи охорони здоров'я у XXI столітті. Незважаючи на значний прогрес у вивченні патогенезу SARS-CoV-2 та впровадження профілактичних заходів, проблема тяжкого перебігу захворювання і високої частоти ускладнень залишається актуальною. Одним із ключових факторів, що визначають прогноз COVID-19, є наявність коморбідних станів. За даними клінічних спостережень, більшість госпіталізованих пацієнтів мають щонайменше одне супутнє захворювання, серед яких найчастіше зустрічаються артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, хронічні захворювання легень та ниркова дисфункція. Аналіз сучасних досліджень, проведених у Китаї, країнах Європи та США, демонструє достовірний зв'язок між серцево-судинними захворюваннями та підвищеним ризиком госпіталізації, розвитку гострого коронарного синдрому, тромбоемболічних ускладнень і летальних наслідків у пацієнтів із COVID-19.

Особливу увагу приділяють рецептору ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АПФ2), який відіграє ключову роль як у патогенезі SARS-CoV-2-інфекції, так і в регуляції ренін-ангіотензинової системи. Водночас низка питань залишається дискусійною. Зокрема, остаточно не з'ясовано, чи є артеріальна гіпертензія незалежним фактором ризику тяжкого

перебігу COVID-19, чи її вплив зумовлений поєднанням з віком та іншими супутніми патологіями. Суперечливими також залишаються дані щодо впливу інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину на експресію АПФ2 і прогноз захворювання. Коморбідні стани є важливим фактором, що визначає тяжкість перебігу COVID-19 та ризик розвитку ускладнень. За статистичними даними, близько 75% госпіталізованих з приводу COVID-19 пацієнтів мали щонайменше одне супутнє захворювання [1].

**Методологія та методи дослідження.** Проаналізувати сучасні літературні дані щодо ролі коморбідних станів, зокрема серцево-судинної патології, у патогенезі та формуванні тяжкого перебігу COVID-19, а також оцінити можливі механізми їх впливу на клінічні наслідки захворювання. Метою даної статті є систематизація сучасних наукових даних щодо ролі коморбідних станів у патогенезі та формуванні тяжкого перебігу COVID-19, а також аналіз механізмів взаємодії SARS-CoV-2 із серцево-судинною системою та їх клінічного значення. Об'єктом дослідження були наукові публікації, присвячені поширеності коморбідних захворювань у пацієнтів із COVID-19, їх впливу на перебіг хвороби та патогенетичні механізми взаємодії SARS-CoV-2 з органами-мішенями. Дослідження проведено методом системного пошуку та аналізу наукової літератури. Пошук джерел здійснювався у міжна-

родних наукометричних баз даних PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а також у вітчизняних наукових виданнях. Для пошуку використовувалися ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коморбідність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, ACE2, ренін-ангіотензинова система, ендотеліальна дисфункція, гіперкоагуляція. До аналізу включалися клінічні дослідження, метааналізи, оглядові та експериментальні роботи, опубліковані переважно у 2020–2024 роках. Відбір джерел проводився за критеріями релевантності темі дослідження, наукової достовірності та доступності повного тексту. У процесі роботи застосовувалися методи бібліографічного аналізу, порівняння, узагальнення та систематизації наукових даних, що дозволило оцінити поширеність супутніх захворювань при COVID-19 та їх роль у формуванні тяжкого перебігу хвороби.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Проведено огляд і узагальнення результатів вітчизняних та міжнародних клінічних досліджень, метааналізів і експериментальних робіт, присвячених поширеності супутніх захворювань серед пацієнтів із COVID-19, їх впливу на прогноз та механізм патогенетичної взаємодії SARS-CoV-2 з органами-мішенями. Проаналізовано дані щодо ролі АПФ2, ренін-ангіотензинової системи, ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції та запальної відповіді.

Згідно з даними досліджень к. мед. н. Максиметь Т. А. та асистентки Магійович С. Р. кафедри терапії №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, найбільш поширеними коморбідними станами у госпіталізованих пацієнтів із SARS-CoV-2 є гіпертонічна хвороба – 70%, ішемічна хвороба серця – 44,9% та цукровий діабет 2 типу – 22,2%. Також встановлено, що супутні патології частіше зустрічалися у пацієнтів з нирковою дисфункцією. Це пояснюється тим, що нирки є органом-мішенню при гіпертонічній хворобі, а в основі патогенезу ішемічної хвороби серця та ниркової дисфункції лежать запалення та дисліпідемія [2].

У Франції досліджено поширеність коморбідних патологій у 134 209 госпіталізованих хворих на COVID-19. Найбільш поширеним супутнім захворюванням була гіпертонія (49,4%), другим – цукровий діабет (24,0%) [3]. Після серцево-судинних захворювань і цукрового діабету серед коморбідних станів також виділяють захворювання травної системи та онкологічні патології [1–2, 12–16]. Водночас дослідження у США, що охопило 7162 випадки інфікування SARS-CoV-2, показало інше співвідношення: найпоширенішим супутнім захворюванням був діабет (10,9%), далі – хронічні захворювання легень (9,2%) та серцево-судинні захворювання (9,0%) [4]. Патогенез коронавірусної інфекції та взаємодія вірусу з органами і системами визначають, які саме супутні патології виступають предикторами тяжкого перебігу COVID-19. Відомо, що вірус SARS-CoV-2 складається з нуклеокапсиду (N), мембрани (M), оболонки (E) та спайк-білка (S) [3]. Саме спайк-білок зв'язується з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АПФ2), який експресується в різних клітинах організму [5]. Ці клітини знаходяться не лише

в легенях, але й у печінці, мозку, серці, кишечнику та нирках [5,7]. Проникненню вірусу в клітину також сприяє трансмембранна серинова протеаза TMPRSS2, яка експресується на поверхні ендотеліальних клітин [4]. Для ініціювання інфекції необхідна одночасна експресія АПФ2 і TMPRSS2 [6]. Після проникнення вірусу його мРНК запускає синтез вірусних білків, з яких формуються нові вірусні частинки. Вони виходять із клітини та інфікують інші клітини організму [8].

Після проникнення вірусу через рецептори АПФ2 відбувається зниження експресії цього ферменту, що зменшує його захисні ефекти [9]. У результаті послаблюються вазодилатуючі, протизапальні та антифіброзні властивості, які компенсують негативний вплив ангіотензину II [10]. Це знижує захист серцево-судинної системи, легень, нирок та інших органів. Розуміння взаємодії вірусу з клітиною важливе і для фармакотерапії, оскільки деякі препарати можуть змінювати експресію АПФ2. Йдеться про інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), які можуть підвищувати кількість рецепторів АПФ2 на поверхні клітин [5]. Це викликало припущення, що підвищення рівня АПФ2 може сприяти проникненню вірусу у клітини міокарда та альвеол і збільшувати вірусне навантаження [11,12]. На фоні коморбідних станів, що потребують застосування цих препаратів, це потенційно може сприяти тяжкому перебігу COVID-19 [12,13]

Артеріальна гіпертензія як фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19

Огляд літератури показує, що одним із найпоширеніших серцево-судинних захворювань у хворих на COVID-19 є артеріальна гіпертензія [14–16]. Метааналіз у Китаї показав, що пацієнти з гіпертонією мають у 2,27 рази вищий ризик тяжкого перебігу інфекції SARS-CoV-2 порівняно з хворими без цього стану. Механізм такого зв'язку пояснюють взаємодією вірусу з рецептором АПФ2 – ключовим ферментом ренін-ангіотензинової системи, що регулює артеріальний тиск. Зв'язування вірусу з цим рецептором може порушувати його захисну функцію та сприяти розвитку ускладнень, пов'язаних з гіпертензією [17]. Дослідження за участю 6560 пацієнтів підтвердило, що артеріальна гіпертензія є важливим фактором підвищення тяжкості перебігу COVID-19 [18]. Подібні результати отримано й у дослідженні в Івано-Франківську, де було обстежено 135 невакцинованих пацієнтів. Основну групу становили 106 осіб з гіпертензією, а 29 пацієнтів без неї – контрольну групу. Отримані дані підтвердили негативний вплив гіпертензії на перебіг та прогноз захворювання. Водночас обговорюється можливий зв'язок між прийомом інгібіторів АПФ, БРА та тяжкістю COVID-19. Передбачається, що інгібітори АПФ можуть підвищувати експресію АПФ2, що потенційно збільшує вірусне навантаження [5,11]. Проте дослідження в Італії після корекції за віком пацієнтів не виявило значущого впливу цих препаратів на летальність чи тяжкість перебігу COVID-19 [20].

Отже, роль інгібіторів АПФ і БРА залишається остаточно не визначеною. Деякі роботи заперечують вплив інгібіторів АПФ на АПФ2, оскільки це різні ферменти [21]. Щодо БРА, експериментальні дослідження демон-

струють можливе підвищення синтезу АПФ2, але ці дані здебільшого отримані на тваринних моделях [22]. Крім того, під сумнів ставиться незалежна роль артеріальної гіпертензії у тяжкості COVID-19, оскільки вона часто поєднується зі старшим віком та іншими факторами ризику. Відомо, що найбільший ризик тяжкого перебігу мають люди похилого віку та пацієнти з цукровим діабетом, серцево-судинними, цереброваскулярними захворюваннями, ожирінням і хронічними легеневиими хворобами [23].

Отже, гіпертонічна хвороба є поширеною супутньою патологією при COVID-19 і пов'язана з підвищеним ризиком тяжкого перебігу. Водночас її незалежний вплив та роль антигіпертензивної терапії потребують подальшого дослідження. Роль ішемічної хвороби серця у розвитку гострого коронарного синдрому при COVID-19. Дослідження описують механізми розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) у хворих на COVID-19 з ішемічною хворобою серця. Серед основних механізмів виділяють ендотеліальну дисфункцію, розрив атеросклеротичної бляшки, цитотоксичну дію Т-клітин, гіперкоагуляцію, пряме ураження міокарда та тахіаритмії [24].

Ендотеліальна дисфункція супроводжується порушенням синтезу оксиду азоту та простагліну, що призводить до вазоконстрикції та тромбозу. Цей процес посилюється цитокиновим штормом, зокрема підвищенням рівнів IL-1 і TNF $\alpha$ , що сприяє прогресуванню ішемічної хвороби серця до ГКС [26]. Важливу роль відіграє також розрив атеросклеротичної бляшки та коронарний тромбоз, які виникають на тлі запалення та підвищеної коагуляційної активності [25]. Макрофаги продукують ферменти і прокоагулянти, що послаблюють структуру бляшок та сприяють їх розриву [27]. У деяких випадках бляшки залишаються інтактними, однак у зоні ураження виявляється значна кількість цитотоксичних CD8+ Т-клітин. Оскільки вони відіграють ключову роль у противірусному захисті, їхня активність може сприяти дестабілізації бляшок і розвитку ГКС [24]. COVID-19 також спричиняє гіперкоагуляційний стан через запалення та пошкодження ендоте-

лію, що підвищує ризик тромбоутворення. Покращення результатів лікування при застосуванні антикоагулянтів підтверджує значущість цього механізму [28].

Крім того, SARS-CoV-2 може проникати в кардіоміоцити через рецептори АПФ2 і викликати міокардит [29]. Це підвищує потребу міокарда в кисні та сприяє прогресуванню ішемії. Тахіаритмії, індуковані міокардитом і запальними цитокинами, можуть блокувати калієві канали, подовжувати інтервал QT і спричинити аритмії. Електролітні порушення, зокрема гіпокаліємія, додатково підвищують ризик тяжких аритмій і зупинки серця [25].

Отже, COVID-19 асоційований з розвитком ГКС у пацієнтів з ішемічною хворобою серця через комплекс механізмів: ендотеліальну дисфункцію, запалення, тромбоз, імунну активацію, пряме ураження міокарда та аритмогенний ефект. Ці дані підкреслюють складність серцево-судинних ускладнень при COVID-19 і необхідність цілеспрямованих терапевтичних підходів.

Висновки з дослідження. Коморбідні стани, насамперед серцево-судинні захворювання, є вагомими предикторами тяжкого перебігу COVID-19 та розвитку ускладнень. Їхній вплив реалізується через порушення функції ендотелію, дисбаланс ренін-ангіотензинової системи, гіперкоагуляцію, запальну активацію та пряме ураження міокарда.

Артеріальна гіпертензія асоціюється з підвищеним ризиком несприятливого прогнозу, однак її незалежна роль потребує подальшого уточнення з урахуванням віку та інших супутніх факторів. Ішемічна хвороба серця значно підвищує ймовірність розвитку гострого коронарного синдрому на тлі COVID-19.

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні масштабних проспективних когортних досліджень для визначення незалежного внеску окремих коморбідних станів у прогноз COVID-19, а також у вивченні оптимальних підходів до медикаментозної терапії пацієнтів із поєднаною патологією. Отримані дані мають важливе значення для розробки персоналізованих стратегій лікування та зниження ризику ускладнень у хворих із коморбідними станами.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Баланюк І.В. – ідея, мета;  
 Мироник О.В. – підготовка тексту статті;  
 Нікульча А.Р. – збір матеріалу дослідження;  
 Баланюк Б.І. – аналіз отриманих результатів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Silaghi-Dumitrescu R, Patrascu I, Lehene M, Bercea I. Comorbidities of COVID-19 patients. *Medicina* (Kaunas). 2023;59(8):1393. doi:10.3390/medicina59081393.
2. Магийович СР, Максимець ТА. Коморбідність у госпіталізованих пацієнтів з коронавірусною хворобою та ураженням легень: фокус на нирковій дисфункції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023;(4):126-31. doi:10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13313.
3. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience*. 2020;42(2):505-14. doi:10.1007/s11357-020-00186-0.

4. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
5. Singh MK, Mobeen A, Chandra A, Joshi S, Ramachandran S. A meta-analysis of comorbidities in COVID-19, which diseases increase the susceptibility of SARS-CoV-2 infection? *Comput Biol Med*. 2021;130:104219. doi:10.1016/j.combiomed.2021.104219.
6. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-87. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
7. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther*. 2010;128(1):119-28. doi:10.1016/j.pharmthera.2010.06.003.
8. De Vries, A. A. F. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: a primer for cardiologists. *Netherlands Heart Journal*, 28(7), 366-383.
9. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. doi:10.1056/NEJMsr2005760.
10. Arroyo M, Gamboa-Sales C, Goerd L, et al. Application of microbial enzymes as drugs in human therapy and healthcare. In: *Biotechnology of Microbial Enzymes*. Academic Press; 2023. p. 341-73. doi:10.1016/B978-0-12-822655-1.00002-1.
11. Ferrari CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
13. Самчук ОО, Капустинська ОС, Скларов ЄЯ. Поширеність деяких коморбідних станів при коронавірусній хворобі. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2021;20(4):66-72. doi:10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.8.
14. Fang Z, Yi F, Wu K, Lai K, Sun X, et al. Clinical characteristics of coronavirus pneumonia 2019 (COVID-19): an updated systematic review. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.07.20032573.
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
16. Zhang J, Wu J, Sun X, Xue H, Shao J, Cai W, et al. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e106. doi:10.1017/S095026882000117X.
17. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
18. Скакун ОЗ. Особливості перебігу коронавірусної хвороби COVID-19, ускладненої пневмонією, у невакцинованих пацієнтів із артеріальною гіпертензією. *Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС*. 2022;(16-17):71-83. doi: 10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-71-83.
19. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, et al. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020;76(2):366-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324
20. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*. 2020;75(6):1382-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
21. Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S, et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:180-90. doi:10.1016/j.yjmcc.2016.05.015.
22. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: current evidence and perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(2):115-23. doi:10.1007/s40292-022-00506-3.
23. Shafeghat M, Aminorroaya A, Rezaei N. How stable ischemic heart disease leads to acute coronary syndrome in COVID-19? *Acta Biomed*. 2021;92(5):e2021268. doi:10.23750/abm.v92i5.11318.
24. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-50. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.013.
25. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-44. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.
26. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):543-58. doi:10.1038/s41569-020-0413-9.
27. Covino M, De Matteis G, Burzo ML, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and prognosis of hypertensive patients hospitalised with COVID-19. *Intern Med J*. 2020;50(12):1483-91. doi:10.1111/imj.15078.
28. Elemam NM, Hannawi H, Salmi IA, Naem KB, Alokaily F, Hannawi S. Diabetes mellitus as a comorbidity in COVID-19 infection in the United Arab Emirates. *Saudi Med J*. 2021;42(2):170-80. doi:10.15537/smj.2021.2.25700.
29. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(13):382-6. doi:10.15585/mmwr.mm6913e2.

Дата першого надходження статті до видання: 17.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 16.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

**Vasylieva Nataliia Volodymyrivna,**

*PhD in Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Nervous Diseases, Psychiatry, and Medical Psychology named after S.M. Savenko, Bukovinian State Medical University, vasyljeva.nataliia@bsmu.edu.ua <https://orcid.org/0000-0002-6269-906X> Chernivtsi, Ukraine*

**Karvatska Nataliia Semenivna,**

*PhD in Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Nervous Diseases, Psychiatry, and Medical Psychology named after S.M. Savenko, Bukovinian State Medical University, karvatska.natalia@bsmu.edu.ua <https://orcid.org/0000-0003-2636-7129> Chernivtsi, Ukraine*

## The neurocognitive profile of post-ischemic stroke patients

The highest risk of developing depression, anxiety, memory disorders, perception, executive functions, attention and thinking is observed in the first 6 months after ischemic stroke, therefore, the patient's quality of life and the prognosis of the disease will depend on the timely diagnosis of cognitive and psychological disorders.

The aim of the study: to investigate the features of neurocognitive disorders of post-ischemic stroke, which will have practical significance in the form of further optimization of treatment.

78 post-ischemic stroke patients were examined. The average age of the patients was  $63.6 \pm 5.3$  years. The examination was carried out 3 months after the onset. The control group consisted of 27 almost healthy individuals with an average age of  $57.3 \pm 3.4$  years. The modified Rankin Scale (mRS), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), the Frontal Assessment Battery (FAB) and the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) were used to assess the neurocognitive profile.

Patients with moderate and severe functional disorders according to mRS accounted for 74.4%. According to the MoCA scale, less pronounced disorders of attention, orientation, and recognition were observed, compared with the control group ( $p < 0.01$ ). According to the results of testing using the FAB scale, the most significant differences were established in the subtests "mental flexibility and verbal fluency", "programming and motor actions", "sensitivity and obstacles" compared with the control group ( $p < 0.0001$ ), which correlated with an increased level of anxiety according to the HAM-A scale.

1. The results of a study of patients who had suffered an ischemic stroke and were in the recovery period showed signs of damage to the pyramidal system in the majority of patients (60.3%), which was accompanied by motor deficits and correlated with the assessment data on the modified Rankin scale. 2. The average and above average degree of functional disorders correlated with neurocognitive disorders and a fairly high level of anxiety (34.6%).

**Key words:** ischemic stroke, anxiety, cognitive disorders.

**Васильєва Наталія Володимирівна**, кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С. М. Савенка, Буковинський державний медичний університет, vasyljeva.nataliia@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-6269-906X>, м. Чернівці, Україна

**Карвацька Наталія Семенівна**, кандидат медичних наук, доцент, доцент закладу вищої освіти кафедри нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С. М. Савенка, Буковинський державний медичний університет, karvatska.natalia@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-2636-7129>, м. Чернівці, Україна

## Нейрокогнітивний профіль пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт

Найвищий ризик розвитку депресії, тривоги, розладів пам'яті, сприйняття, виконавчих функцій, уваги та мислення спостерігається в перші 6 місяців після перенесеного ішемічного інсульту, тому від своєчасної діагностики когнітивних та психоемоційних порушень буде залежати якість життя пацієнта та прогноз захворювання.

Мета дослідження: дослідити особливості нейрокогнітивного профілю пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт, що матиме практичне значення у вигляді подальшої оптимізації лікування.

Обстежено 78 пацієнтів, які 3 місяці тому перенесли мозковий ішемічний півкульовий інсульт і знаходилися на етапі відновного періоду. Середній вік пацієнтів склав  $63.6 \pm 5.3$  роки. В контрольну групу увійшли 27 практично здорових осіб середнього віку  $57.3 \pm 3.4$  роки. Для оцінки нейрокогнітивного профілю використовували модифіковану шкалу Ренкіна (mRS), Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA), батарею тестів для оцінки лобної дисфункції (FAB) та шкалу тривоги Гамільтона (HAM-A).

Пацієнти з помірними і вираженими функціональними розладами згідно mRS склали 74.4%. За шкалою MoCA спостерігалися менш виражені розлади уваги, орієнтації, впізнання, у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0.01$ ). За результатами тестування з допомогою шкали FAB в субтестах «розумова гнучкість і вербальна плавність», «програмування та рухові дії», «чутливість та перешкоди» було встановлено найбільш значущі відмінності у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0.0001$ ), що корелювало з підвищеним рівнем тривожності за шкалою HAM-A.

Результати дослідження пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт і знаходилися на етапі відновного періоду, продемонстрували ознаки ураження пірамідної системи у більшості пацієнтів (60,3%), що супроводжувалося руховим дефіцитом і корелювало з даними оцінювання за модифікованою шкалою Ренкіна. 2. Середній і вище середнього ступінь функціональних розладів корелював з нейрокогнітивними порушеннями та достатньо високим рівнем тривоги (34,6%).

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, тривога, когнітивні розлади.

**Introduction.** Cerebrovascular diseases (CVD) are one of the most critical problems and occupy a leading position due to prevalence, morbidity, disability and mortality throughout the world. But in Ukraine the lifetime risk of stroke and mortality rates from CVD are 10–17% higher than in Europe [1, 2]. And it is war that is an important factor contributing to higher rates of CVD in Ukraine. Not only does war cause direct damage to people's health, safety, and property, but it also increases stress levels dramatically, causing severe social and economic insecurity [3]. The negative impact of military operations on morbidity and mortality from cerebrovascular diseases is proven scientifically [4, 5].

Cognitive and emotional impairment in post-stroke patients is diagnosed in 40–60% of cases, and approximately half of patients reach the level of dementia after 25 years. At the same time, up to 20% of patients with mild cognitive impairment recover almost completely. Risk factors include older age, pre-stroke depression, anxiety or cognitive impairment, stroke severity, and lesion location. The problem is that cognitive and emotional disorders are sometimes difficult to diagnose because they are masked by neurological symptoms, such as motor aphasia. In addition, their severity does not always correlate with neurological symptoms [6]. Despite their prevalence, cognitive and psychological disorders in post-stroke patients remain understudied and undertreated in clinical practice. Therefore, timely diagnosis of these disorders will help improve the neurorehabilitation program for patients who have suffered a cerebral ischemic stroke.

**The aim of the study:** to investigate the features of cognitive and emotional disorders and their impact on the quality of life of post-stroke patients, which will have practical significance in the form of further optimization of treatment.

**Methodology/Methods.** In compliance with the principles of bioethics and deontology, 78 post-stroke patients (45 men and 33 women) at 90 days from onset were examined (I group). In 44 patients, the stroke occurred in the right hemisphere (25 men, 19 women), in 34 patients – in the left hemisphere (20 men, 14 women). The average age of the patients was  $63.6 \pm 5.3$  years.

The exclusion criteria were: severe somatic pathology with pronounced respiratory, cardiovascular, hepatic and renal insufficiency, other concomitant pathology in the exacerbation stage; documented cognitive impairment before stroke; writing disorders and aphasia that prevented proper completion of the questionnaires, the presence of mental illnesses and taking psychoactive drugs. The examination included clinical, neurological and psychodiagnostic methods.

The control group (II group) of 27 healthy individuals (the average age was  $57,3 \pm 3,4$  years) was established to serve as a baseline comparison for studies on cognitive impairment. The group was carefully screened by gathering amnesic data, neurological and neuropsychological examination.

During this study, modified Rankin scale (mRS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), Hamilton anxiety scale (HAM-A) were used.

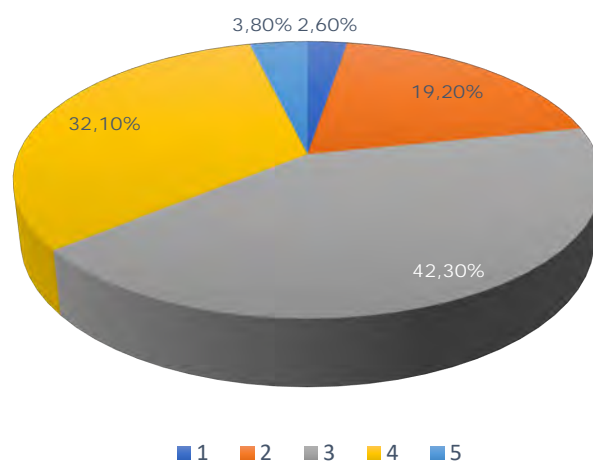
Statistical processing of the research materials was performed using different significance criteria – depending on the type of source data. Statistical processing of the obtained results was performed using the “BioStat” program and Excel from the Microsoft Office 2007 program package.

**Results and discussion.** Among the risk factors that led to the development of stroke, the most common was arterial hypertension – 53.8%; second place was occupied by ischemic heart disease – 33.3%; third – diabetes mellitus – 12.8%.

Among patients with ischemic stroke, the atherothrombotic subtype (52.6%), cardioembolic subtype (32.1%) and lacunar subtype (11.5%) were diagnosed. Analysis of the localization of cerebral strokes demonstrated a slight predominance of the frequency of right-hemisphere lesions over left-hemisphere lesions (56.4% and 43.6%, respectively).

According to neurological examination, 47 (60.3%) patients had signs of central hemiparesis, resulting in the formation of an asymmetric gait with Wernicke-Mann's posture. Limb motor disorders had varying degrees of severity: from mild paresis with predominant involvement of the distal and/or proximal parts to severe pronator-flexor position of the hand with limitation of voluntary movements, the formation of contractures and increased spasticity in the extensors of the lower limb.

To assess general disability and the approximate degree of the patient's dependence on the help of others, the mRS was used – an ordinal scale with 7 possible grades, from 0 to 6: 0 means no symptoms, 5 means severe disability, and 6 indicates death [7]. There were no asymptomatic patients or deaths in the cohort examined (Fig. 1).



**Fig. 1. Modified Rankin Scale (mRS) at 3 months post-stroke (n=78)**

Most patients (42.3%) had moderate functional impairments, requires some help but able to walk without assistance. In second place (32.1%) were patients with moderate to severe functional impairments, inability to walk without assistance and independently satisfy physiological needs.

The MoCA test is widely used to detect cognitive problems after a Stroke. MoCA displayed a pooled sensitivity of 0.80 (95% cognitive impairment 0.72 to 0.86) and specificity of 0.79 (95% cognitive impairment 0.71 to 0.85) [8]. In our study, mean total MoCA score (I group) was

Table 1

## Results of a neuropsychological study in a group of post-stroke patients

Distribution of MoCA scores at I group, (n=78)		Distribution of MoCA scores at II group (n=30)	Distribution of FAB scores at I group, (n=78)		Distribution of FAB scores at II group, (n=30)
Cognitive domains	Score	Score	Subtest Name	Score	Score
Visiospatial/ Executive	17.2±0.8 p<0.0001	29.8±0.3	Conceptualization	13.6±1.2 p<0.001	17.8±0.2
Naming	23.1±0.4 p<0.001	30.0±0.2	Mental Flexibility	8.8±1.1 p<0.0001	17.6±0.3
Memory	15.6±1.2 p<0.0001	27.7±0.4	Motor Programming	11.2±0.9 p<0.0001	16.7±0.5
Attention	24.7±0.5 p<0.01	28.5±0.5	Sensitivity to Interference	11.9±0.8 p<0.0001	16.9±0.4
Language	19.3±0.8 p<0.0001	28.1±0.2			
Abstraction	16.3±0.7 p<0.0001	27.5±0.3	Inhibitory Control	12.3±0.8 p<0.0001	17.7±0.3
Delayed Recall	21.8±0.4 p<0.0001	28.3±0.3	Environmental Autonomy	13.4±1.1 p<0.01	16.8±0.2
Orientation	23.2±0.3 p<0.001	29.8±0.5			

*n* – number of people;

*p* – probability of difference between indicators of I and II groups.

20.2 points with a range from 17.2 to 24.7. The “normal” cutoff ( $\geq 26$ ) was attained by 12 of 78 (15.4%) patients. It should be noted that the profile of post-stroke cognitive impairment was complex due to the involvement of different domains of cognitive function. The proportion of these impairments was higher in left-hemisphere lesions, especially in domains such as memory ( $p < 0.0001$ ), abstraction ( $p < 0.001$ ), and executive functions ( $p < 0.0001$ ) in comparison to II group (Table 1).

The Frontal Assessment Battery (FAB) [9] is an executive functioning screener that consists of 6 tasks assessing different facets: concept formation and abstract reasoning (conceptualization); mental flexibility; planning and Sequencing (motor programming); attention control (sensitivity to interference); response suppression (inhibitory control); environmental autonomy. Each task was scored from 0 to 3 points, the maximum score for 6 correctly completed tasks was 18 points. The sum of 16 to 18 was considered normal, 12-15 points corresponded to a minor neurocognitive disorder, 11 points and less – to a major neurocognitive disorder. The average value was 11.8 points with lowest indices for subtest Motor Programming and Sensitivity to Interference (Table 1).

The total FAB score in II group was probably higher (28.7±0.3 points) compared to patients in I group (11,8 ± 0,98 points) ( $p < 0.0001$ ).

The scale HAM-A is frequently used for the assessment of anxiety in stroke patients, which could be one of the predictors of depression. HAM-A is a 14-items rating scale

that is developed to quantify the severity of anxiety symptoms. Each item is rated on a five-point scale, ranging from 0 (not present) to 4 (severe). Total scores on the HAMA range from 0 to 56. Patients with a HAM-A score equal to or larger than 7 were considered to have anxiety symptoms. The statistics in this study show that the frequency of anxiety is 34.6% evaluated by HAM-A and this results are consistent with the findings in other studies [10].

The performed analysis of the level of cognitive functioning of post-stroke patients demonstrated its dependence on disability. Patients with moderate and severe functional disorders according to the mRS accounted for 74.4%. According to the MoCA scale, less pronounced disorders of attention, orientation, and recognition were observed compared to the control group ( $p < 0.01$ ). According to the results of testing using the FAB, the most significant differences were established in the subtests “mental flexibility and verbal fluency”, “motor acts are correctly executed”, “sensitivity and interference” compared to the control group ( $p < 0.0001$ ).

**Conclusions.** 1. The results of a study of patients who had suffered an ischemic stroke and were in the recovery period showed signs of damage to the pyramidal system in the majority of patients (60.3%), which was accompanied by motor deficits and correlated with the assessment data on the modified Rankin scale. 2. The average and above average degree of functional disorders correlated with neurocognitive disorders and a fairly high level of anxiety (34.6%).

**Conflict of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests.

**Funding information:** The authors guarantee that they have not received any remuneration in any form that could influence the results or interpretation of the manuscript.

**Authors' contribution.**

**Vasylieva N.V.** – research concept and design, data analysis, writing manuscript, supervision throughout the research, translation and final editing;

**Karvatska N.S.** – collection of the data, data analysis, technical editing.

## BIBLIOGRAPHY

1. Prokopiv MM, Slabkiy GO, Fartushna OY. Prospective analysis of the epidemiology of cerebrovascular disease and stroke among the adult population of Kyiv city, Ukraine. *Wiad Lek.* 2021;74(10 cz 2):2599-2604.
2. Vynychuk S, Fartushna O. Epidemiology of transient ischemic attacks in the structure of acute cerebrovascular disorders in Ukraine and in other countries. *Mezhdunarodnyj nevrologičeskij žurnal.* 2022;(91):105-111. Ukrainian. doi: 10.22141/22240713.5.91.2017.110863.
3. Prokopiv M.M., Okuneva S.-M.S., Heletiuk Yu.L., Fartushna O.Y., Symonenko G.G. *International Neurological Journal (Ukraine).*2024;20(7):394-399. doi: 10.22141/2224-0713.20.7.2024.1119.
4. Johnson SA. The cost of war on public health: an exploratory method for understanding the impact of conflict on public health in Sri Lanka. *PLoS One.* 2017 Jan 12;12(1):e0166674. doi: 10.1371/journal.pone.0166674.
5. Jawad M, Vamos EP, Najim M, Roberts B, Millett C. Impact of armed conflict on cardiovascular disease risk: a systematic review. *Heart.* 2019 Sep;105(18):1388-1394. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314459.
6. Ibić, M.; Miklič, L.; Rakusa, S.; Zmazek, J.; Menih, M.; Caf, K.; Rakusa, M. Cognitive and Emotional Impairments in Acute Post-Stroke Patients – A Cross-Sectional Study. *Medicina* 2025, 61, 1739. <https://doi.org/10.3390/medicina61101739>.
7. Saver J.L., Chaisinanunkul N., Campbell B.C.V., Grotta J. C., Hill M. D., Khatri P., et al. Standardized nomenclature for modified Rankin scale global disability outcomes: consensus recommendations from stroke therapy academic industry roundtable XI. *Stroke.* 2021, 52:3054–62. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034480.
8. Wei X, Liu Y, Li J, Zhu Y, Li W, Zhu Y, Hua L, Cao J, Ma Y. MoCA and MMSE for the detection of post-stroke cognitive impairment: a comparative diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2025 May 18;272(6):407. doi: 10.1007/s00415-025-13146-5. PMID: 40383729.
9. Hurtado-Pomares M, Carmen Terol-Cantero M, Sánchez-Pérez A, Peral-Gómez P, Valera-Gran D, Navarrete-Muñoz EM. The frontal assessment battery in clinical practice: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33:237–251. doi: 10.1002/gps.4751.
10. Knapp P., Dunn-Roberts A., Sahib N., Cook L., Astin F., Kontou E. та ін. Частота тривожності після інсульту: оновлений систематичний огляд та метааналіз обсерваційних досліджень. *Int. J. Stroke* 2020. 15: 244–255. doi:10.1177/1747493019896958

Дата першого надходження статті до видання: 20.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

**Григоренко Дмитро Віталійович,**  
аспірант кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги  
медичного факультету № 2,  
ДВНЗ “Ужгородський національний університет”  
[dmytrohryhorenko.uzh@gmail.com](mailto:dmytrohryhorenko.uzh@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0006-6060-5978>  
м. Ужгород, Україна

**Колесник Павло Олегович,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторної допомоги  
медичного факультету № 2,  
ДВНЗ “Ужгородський національний університет”  
[drkolesnyk@gmail.com](mailto:drkolesnyk@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-7625-7142>  
м. Ужгород, Україна

## Інноваційний комунікаційний ключ для підвищення комплаєнсу в медицині

Ефективна комунікація є фундаментальною складовою успішного лікування та відновлення, адже саме через неї формуються довіра, мотивація та активна участь пацієнта у процесі терапії. Водночас у медичній практиці відчувається брак простих, структурованих інструментів комунікації, простих для запам'ятовування, адаптованих до особливостей взаємодії з пацієнтами. Не лише спеціалісти фізичної та реабілітаційної медицини, а і лікарі загальної практики та інших суміжних спеціальностей мають володіти знаннями в цій сфері. В зв'язку з цим навчання спеціальним навичкам комунікації з пацієнтами в сфері реабілітації стають дедалі актуальними.

Мета – розробка інноваційного комунікаційного інструменту у формі мнемонічної схеми, що поєднує стиль комунікації у сучасній реабілітаційній практиці з базовими компонентами спілкування з пацієнтом, який б сприяв покращенню комплаєнсу, розумінню та залученості пацієнта у реабілітаційний процес.

Проведено структурований бібліографічний огляд українських та західних наукових джерел з питань клінічної комунікації. На основі синтезованих даних розроблено інноваційний комунікаційний інструмент «(КПД)<sup>2</sup> + ЕНЗіМ», який об'єднує інструктивні та емоційно-емпатичні компоненти взаємодії з пацієнтом.

Розроблена нами модель складається з 6 ключів ефективної комунікації (КК – командуй, коментуй, ПП – прості фрази, повторюй, ДД – демонструй, доторкнись) + емпатичний компонент ЕНЗіМ (емпатія, неосудливе ставлення, залучення і міміка), які мають забезпечувати зрозумілу, послідовну та тілесно-змістову взаємодію, що може сприяти психологічному комфорту пацієнта, зниженню тривожності та підвищенню комплаєнсу. Модель ключа покликана забезпечити структуровану, етично чутливу і гнучку комунікацію в реабілітаційних умовах, сприяти зниженню тривожності пацієнтів і підвищенню рівня їх участі у відновленні.

Розроблений інноваційний комунікаційний ключ «(КПД)<sup>2</sup> + ЕНЗіМ» є концептуально обґрунтованим та практично орієнтованим комунікаційним інструментом, який може бути ефективно інтегрований у щоденну клінічну практику медичних працівників для покращення комплаєнсу з пацієнтами в процесі реабілітації.

**Ключові слова:** сімейна медицина, клінічна комунікація, фізична терапія, фізична та реабілітаційна медицина, комплаєнс, емпатія, тренінг.

**Hryhorenko Dmytro Vitaliiovich**, Ph.D. trainee of the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Medical Faculty No. 2, SU "Uzhgorod National University", [dmytrohryhorenko.uzh@gmail.com](mailto:dmytrohryhorenko.uzh@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0006-6060-5978>, Uzhgorod, Ukraine

**Kolesnyk Pavlo Olehovych**, Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Head of the Department of Family Medicine and Outpatient Care, Medical Faculty No. 2, Uzhhorod National University, [drkolesnyk@gmail.com](mailto:drkolesnyk@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0001-7625-7142>, Uzhgorod, Ukraine

## Innovative communication key for enhancing compliance in medicine

Effective communication is a fundamental component of successful treatment and rehabilitation, as it fosters trust, motivation, and active patient participation in the therapeutic process. At the same time, clinical practice lacks simple, structured, and memorable communication tools adapted to the specifics of interaction with patients. Not only specialists in physical and rehabilitation medicine, but also general practitioners and physicians of related specialties must possess knowledge in this area. Therefore, the need for training in specialized communication skills in rehabilitation is becoming increasingly relevant.

Objective: To develop an innovative communication tool in the form of a mnemonic scheme that integrates the communication style of modern rehabilitation practice with core patient-centered communication components, aiming to improve patient compliance, understanding, and engagement in the rehabilitation process.

A structured bibliographic review of Ukrainian and international scientific literature on clinical communication was conducted. Based on the synthesized data, the innovative communication tool "(KPD)<sup>2</sup> + ENZiM" was developed, which combines instructional and emotionally empathic elements of patient interaction.

The developed model consists of six keys to effective communication: "(KPD)": КК – Command, Comment; ПП – Plain Phrases, Repeat; ДД – Demonstrate, Touch; "ENZiM" empathic component – Empathy, Non-judgmental Attitude, Involvement, Mimicry. Together, these

components provide clear, consistent, and embodied communication that can contribute to the psychological comfort of the patient, reduce anxiety, and improve compliance. The model aims to ensure structured, ethically sensitive, and flexible communication in rehabilitation settings, facilitating reduced patient anxiety and increased engagement in the recovery process.

The developed innovative communication key "(KPD)<sup>2</sup> + ENZiM" is a conceptually grounded and practically oriented communication tool that can be effectively integrated into the daily clinical practice of healthcare professionals to improve compliance with patients during rehabilitation.

**Key words:** family medicine, clinical communication, physical therapy, physical and rehabilitation medicine, compliance, empathy, training.

**Вступ.** Комунікація є невід’ємним елементом ефективної медичної практики, яка безпосередньо впливає на результати лікування, ступінь залученості пацієнтів у процес прийняття рішень, рівень комплаєнсу, задоволеність пацієнта та якість наданої медичної допомоги [1,2]. Особливе значення комунікативна взаємодія набуває у фізичній та реабілітаційній медицині, де клінічна робота включає навчання пацієнтів виконанню вправ, відновлення функцій, адаптацію до тривалого лікування, а також підтримку мотивації протягом усього курсу реабілітації. Робота Levinson та спів. [3], акцентують на тому, що комунікативна компетентність впливає не лише на результативність, а й на безпеку медичних втручань. Коли пацієнт не розуміє, що і як він повинен виконувати, ризик неефективного лікування або повторного травмування зростає. Крім того, Veagan та співавт. [11] показали, що високий рівень емпатії, уваги до емоційних потреб і культурних особливостей пацієнта знижує бар’єри в комунікації, особливо у вразливих групах. Важливим залишається пошук інструментів, які могли б бути одночасно легкими для засвоєння, практичними, мнемонічно структурованими та концептуально узгодженими з потребами мультидисциплінарної команди в реабілітації.

Попри численні міжнародні напрацювання щодо структурування клінічної комунікації з мнемонічними схемами, легкими для запам’ятовування [5-7], у більшості випадків відомі моделі: ICE, SPIKES, NURSE, Calgary–Cambridge Guide, SOCRATES та багато інших застосовуються переважно в умовах лікарського прийому або під час повідомлення складної інформації. Модель ICE (Ideas, Concerns, Expectations) – допомагає виявити уявлення пацієнта про проблему, його побоювання та очікування від лікування [13]. Вона є ефективною у контексті лікарської бесіди, однак повністю базується на словесному компоненті взаємодії, не містить директивних або невербальних складових, не передбачає фізичної участі пацієнта у процесі. Модель SPIKES використовується для структурованого повідомлення поганих новин (наприклад виявлених діагнозів онкологічних захворювань) у клінічній практиці [4]. Дана модель орієнтована на односторонню комунікацію лікаря, не містить інструктивних або тілесних компонентів взаємодії, не адаптована до довготривалого процесу навчання та реабілітації. Мнемонічна модель комунікації NURSE застосовується для віддзеркалення емоцій пацієнта, вираження емпатії у клінічному інтерв’ю [18]. Вона не має структури для пояснення дій, надання інструкцій, фізичної демонстрації, що критично важливо для фізичних терапевтів під час навчання рухам. Calgary–Cambridge Guide базова універсальна модель для формування клінічної бесіди, включає етапи встановлення контакту, збору інформації, пояснення та

завершення [19]. Модель надто загальна, не передбачає мнемонічної спрощеної структури, не враховує невербальні й тілесні аспекти, не адаптована до фізичної взаємодії в реабілітації. Схема збору анамнезу SOCRATES є поширеним інструментом у клінічній практиці, що використовується для структурованого збору інформації про біль пацієнта [17]. Вона охоплює такі компоненти, як локалізація болю (Site), початок (Onset), характер (Character), іррадіація (Radiation), супутні симптоми (Associations), динаміка у часі (Time course), фактори, що посилюють або полегшують (Exacerbating/Relieving factors), а також інтенсивність (Severity). Ця модель є надзвичайно корисною у діагностиці больових синдромів, особливо в умовах первинної медичної допомоги, хірургії або неврології. Однак, у контексті реабілітаційної медицини вона має обмежене застосування. SOCRATES не враховує емоційні, мотиваційні чи поведінкові аспекти взаємодії з пацієнтом, не містить емпатичних або психоемоційних елементів, що є критично важливими в реабілітаційному процесі. Усі згадані моделі є цінними для клінічної медицини, однак не охоплюють ключових потреб реабілітаційної практики, зокрема: структурованої інструкції до дії (що робити, як, скільки разів); фізичної демонстрації вправ; вербального супроводу руху; тілесного контакту з терапевтичною метою; мотиваційного та підтримуючого стилю взаємодії. Варто зазначити, що кафедрою сімейної медицини та амбулаторної допомоги медичного факультету №2 Ужгородського національного університету було розроблено власну модель структурованої комунікації для клінічної освіти, що отримала назву “Риба OSCE”. Ця модель поєднує ключові принципи клінічної комунікації та використовується для навчання проведенню об’єктивізованого структурованого клінічного обстеження пацієнтів (OSCE), зокрема для планування профілактичних бесід з пацієнтами, формулювання гіпотез, аргументації рішень, та створення резюме наприкінці бесіди. Модель має авторське свідоцтво №101856 – на усний твір з ілюстраціями «Відеопрезентація лекцій дистанційного курсу "Методика навчання об’єктивізованому структурованому клінічному обстеженню пацієнтів у практиці сімейного лікаря за системою: "Риба OSCE" ("Методика "Риба OSCE")» (автори: Колесник П.О., Колесник А.П., Куозда Дж.Е., Микита І.В., Яким І.Ю.) [14].

Попри свою навчальну ефективність у рамках підготовки лікарів первинної ланки, ця модель фокусується переважно на вербальній взаємодії, логіці опитування, збору анамнезу, клінічному мисленні та структурі завершення розмови. У «Рибі OSCE» не акцентується увага на інструктивному, демонстраційному, тілесному чи емоційно-емпатичному аспектах взаємодії, які є критичними для фахівців у фізичній та реабілітаційній

медицині. Таким чином, зазначена модель не повністю задовольняє потреби спеціалістів, які працюють із пацієнтами з тривалими функціональними обмеженнями та потребують використання тілесно орієнтованої, мотиваційної та емпатичної комунікації в процесі навчання рухам і повторюваних реабілітаційних дій.

Не лише фахівці з фізичної та реабілітаційної медицини, але й лікарі загальної практики та суміжних спеціальностей повинні володіти високим рівнем комунікаційних навичок. Дослідження показують, що ефективна вербальна та невербальна взаємодія фізичних терапевтів – включно з підтримкою зору, дотиком, повторенням слів пацієнта, промовчаннями – суттєво сприяє залученню пацієнта до процесу реабілітації та мотивує його до активних дій. Крім того, програми навчання комунікаційним навичкам, орієнтовані на відпрацювання зворотного зв'язку, емпатії й уважного слухання, покращують результати лікування, задоволеність пацієнтів та їх прихильність до терапії у первинній та спеціалізованій практиках. У сфері реабілітації, зокрема фізичної терапії, недостатня ефективна комунікація пов'язана зі збільшенням кількості інцидентів, затримкою відновлення та зниженням якості життя пацієнтів [16].

Огляд сучасної літератури свідчить, що ефективна взаємодія з пацієнтом у реабілітації має поєднувати інструменти директивної комунікації (команди, пояснення, демонстрація) з проявами емпатії, активного слухання, невербальної підтримки та включення пацієнта до процесу прийняття рішень [2,3,8]. У цьому контексті Stone і Mazza підкреслюють важливість тілесно-емоційної комунікації в реабілітації, зокрема залучення міміки, жестів, дотику та структурування інструкцій [7]. Водночас Hojat акцентує на емпатії як ключовому компоненті якісної взаємодії, що зменшує стрес пацієнтів і підвищує ефективність терапії [2]. Значний внесок у розвиток інструментів для оцінки комунікації в реабілітації зробила команда Murray та співавт. [12], які розробили та валідували Communication Evaluation in Rehabilitation Tool (CERT). Цей інструмент дозволяє об'єктивно оцінити комунікативну поведінку терапевта щодо підтримки автономії пацієнта, базуючись на теорії самодетермінації. CERT включає компоненти емпатії, мотивації, підтвердження вибору. Водночас CERT не є інструментом навчання або структурованої практики: він не враховує вербально-інструктивні елементи, тілесну демонстрацію або дотик як невід'ємну частину процесу взаємодії у фізичній терапії.

Використання наведених вище інструментів комунікації потребує оцінки під час впровадження в практику українських лікарів. У професійній освіті в Україні лише нещодавно розпочався процес інтеграції клінічної комунікації до навчальних програм лікарів, фізичних терапевтів та медичних сестер. У працях Прокопенка і Чабан [9], а також Савчук [10], підкреслюється важливість міждисциплінарної підготовки з акцентом на взаємодію з пацієнтом в умовах тривалої допомоги. Це підтверджує актуальність створення нових моделей, адаптованих до реабілітаційної практики.

Таким чином, швидке засвоєння практичних, мнемонічно упорядкованих інструментів комунікації стає критично важливим – не лише для фізичних терапевтів,

а й для лікарів загальної практики, сімейних лікарів, ерготерапевтів і медичних сестер, які працюють з пацієнтами після травм або хвороб. Такий підхід сприяє зміцненню мультидисциплінарної взаємодії, рівності у комунікації між членами команди та підтримує мотивацію пацієнта до тривалих реабілітаційних процесів.

Мета: розробка інноваційного комунікаційного інструменту у формі мнемонічної схеми, що поєднує стиль комунікації у сучасній реабілітаційній практиці з базовими компонентами спілкування з пацієнтом, який б сприяв покращенню комплаєнсу, розумінню та залученості пацієнта у реабілітаційний процес.

**Методологія та методи дослідження.** Першим етапом дослідження був структурований бібліографічний пошук наукових джерел, присвячених клінічній комунікації, моделям взаємодії в системі охорони здоров'я, зокрема у фізичній та реабілітаційній медицині. Огляд охоплював публікації, доступні у міжнародних базах даних – PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а також на національних фахових платформах України (сайти вищих медичних навчальних закладів). У добір включалися статті українською та англійською мовами за останні 20 років (2005–2025 рр.), які відповідають наступним критеріям: опис моделей клінічної комунікації у медичній практиці; застосування комунікаційних стратегій у фізичній та реабілітаційній медицині; використання валідованих опитувальників, що оцінюють якість комунікативної взаємодії між фахівцем та пацієнтом; наявність мнемонічних моделей або алгоритмів для покращення комплаєнсу. Пошук здійснювався за ключовими словами: “clinical communication”, “rehabilitation communication”, “mnemonic models in medicine”, “physical therapy communication”, “patient compliance”, “structured communication models”, “empathetic communication”, “healthcare interaction”, а також українськими відповідниками: «клінічна комунікація», «реабілітаційна взаємодія», «комунікація в фізичній медицині», «комплаєнс пацієнта», «мнемонічні моделі в медицині». У результаті аналізу було відібрано понад 70 джерел, з яких 42 відповідали критеріям включення. Проведене узагальнення дозволило виділити ключові сильні сторони існуючих прототипних мнемонічних моделей, а також виявити їхні обмеження. У результаті проведеного аналізу нами було виокремлено сильні сторони існуючих мнемонічних схем клінічної комунікації, а також виявлено їхні обмеження, особливо в контексті фізичної та реабілітаційної медицини. Ми врахували специфіку комунікативної взаємодії з пацієнтами, що мають порушення рухової активності, когнітивні або емоційні труднощі, потребують підтримки, мотивації та чітких інструкцій під час відновлювального процесу. З огляду на виявлені потреби було розроблено інноваційну мнемонічну модель комунікації, яка поєднує інструктивні елементи (структуроване командування, коментування, демонстрацію) з емпатичним компонентом (емоційне залучення, підтримка, невербальна чутливість). Такий підхід може забезпечити ефективну, зрозумілу та етично обґрунтовану взаємодію з пацієнтом, що, у свою чергу, може сприяти підвищенню комплаєнсу та реабілітаційної активності.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Це обґрунтувало потребу в розробці нової, мнемонічно зручної моделі комунікації – «(КПД)<sup>2</sup> + ЕНЗіМ». Розробка моделі була безпосередньо зумовлена клінічним досвідом та тривалою практикою, що включала щоденну тілесну взаємодію з пацієнтами під час проведення вправ, формування рухових навичок та моторного навчання, було відзначено повторювану потребу в чіткій, структурованій, але водночас гнучкій моделі комунікації. Пацієнти, особливо з неврологічними або когнітивними порушеннями, виявляли кращу динаміку відновлення, коли взаємодія з фахівцем включала послідовні, доступні вербальні інструкції, демонстрацію рухів, тактильний супровід та емоційно підтримувальний стиль спілкування. Саме з цих спостережень виникла концептуальна ідея моделі – об'єднати інструктивно-директивні та емпатично-мотиваційні компоненти у вигляді мнемонічної схеми. Назви елементів були сформульовані таким чином, щоб легко запам'ятовувались фахівцями, відображати ключові дії та відповідати реальним сценаріям реабілітаційної практики. Модель включає два компоненти: інструктивно-структурний блок «КПД» + емпатично-психоемоційний блок «ЕНЗіМ». КК – керуй та коментуй, елемент вербального керівництва, де фахівець чітко й зрозуміло дає вказівки, не лише керуючи, а й пояснюючи дію, її сенс, ціль або очікуваний ефект. Приклади: «Піднімайте ногу – це допоможе зміцнити м'язи стегна». Цей блок підвищує відчуття контролю пацієнта над ситуацією та формує довіру до спеціаліста як компетентного фахівця під час процесу відновлення. ПП – прості фрази, повторюй, використання коротких, доступних формулювань, що повторюються під час виконання вправ або дій. Повторення сприяє кращому запам'ятовуванню та автоматизації дії. Приклад: «Стисни – розслаб», «Повільніше опускайте та піднімайте. Тепер ще раз. І ще раз». Цей елемент зменшує когнітивне навантаження на пацієнта, особливо після інсульту, при когнітивних порушеннях або у станах тривоги. Підтримує темп і ритм дії. ДД – демонструй, доторкнись, комбінація візуальної демонстрації (показ виконання дії) та тактильного підкріплення (дотик, направлення, легка підтримка). Приклади: фахівець сам виконує вправу поруч із пацієнтом. Торкається руки або ноги, щоб підказати напрям руху. Підтримує корпус при переході з положення сидячи у стоячи. Особливо важливо при порушеннях мовлення, зниженні концентрації або тривожності. Підсилює ефект навчання та знижує страх перед новими рухами. Та емпатично-психоемоційний блок ЕНЗіМ (Е – емпатія, Н – неосудливість, З – залучення до дії, М – міміка відповідно до стану пацієнта). Е – емпатія, здатність відчутти емоційний стан пацієнта, підтримати його словами, тоном, позою. Формується через відкрити, уважну присутність і реакцію на потреби пацієнта. Приклади: «Я бачу, що вам складно – ми не будемо поспішати», «Я розумію ваші побоювання, це нормально після перенесеного». Емпатія знижує стрес, створює емоційну безпеку, підвищує комплаєнс і довіру до процесу. Н – неосудливість, утримання від критики, осуду або фрустрації, навіть коли пацієнт не виконує вправу правильно, відмовляється чи виявляє тривогу. При-

клади: «У вас вийде. Просто спробуємо ще раз», «Це нормально – кожному потрібен свій час». Дозволяє пацієнту не боятися помилитися, зберігає мотивацію, особливо при хронічних чи постінсультних станах. З – залучення до дії, активне включення пацієнта в процес через пояснення, запитання, надання вибору. Приклади: «Яка вправа вам подобається більше – з м'ячем чи без?», «Як ви думаєте, що змінилось порівняно з вчорашнім заняттям?». Сприяє формуванню внутрішньої мотивації, пацієнт стає учасником процесу, а не лише пасивним об'єктом втручання. М – міміка відповідно до стану пацієнта. Використання доброзичливої, щирої міміки, яка резонує з емоційним фоном пацієнта (усмішка, підняття брів, зацікавлений погляд тощо). Приклади: Усмішка як підкріплення після успішного виконання, Зосереджений погляд при уважному слуханні. Міміка як невербальна частина комунікації може бути потужнішим інструментом за слова. Вона регулює емоційний стан пацієнта, зменшує тривогу, стимулює до співпраці.

Було створено інноваційний комунікаційний інструмент «(КПД)<sup>2</sup> + ЕНЗіМ», який поєднує вербальні, невербальні та емоційно-емпатичні складові ефективної взаємодії з пацієнтами у сфері фізичної та реабілітаційної медицини. На відміну від класичних моделей клінічної комунікації, які переважно орієнтовані на лікарську бесіду, збір анамнезу або повідомлення діагнозу, запропонована модель розроблена з урахуванням особливостей реабілітаційного процесу, що передбачає тілесну, багатоетапну та тривалу взаємодію, навчання пацієнтів новим діям, підтримку мотивації та подолання психологічних бар'єрів. Така побудова дозволяє фахівцям швидко адаптувати інструмент у клінічній практиці, знижуючи когнітивне навантаження та водночас підвищуючи якість комунікації з пацієнтом. Запропонована модель є універсальною в застосуванні як для лікарів фізичної та реабілітаційної медицини, фізичних терапевтів, ерготерапевтів, медичних сестер, так і для інших фахівців, які беруть участь у міждисциплінарному командному супроводі пацієнта. Вона є зрозумілою, легко відтворюваною та здатною до інтеграції у щоденну клінічну практику без необхідності тривалого навчання.

Таким чином, «(КПД)<sup>2</sup> + ЕНЗіМ» є перспективним комунікаційним ключем для покращення якості медичних послуг у реабілітаційній практиці, особливо у пацієнтів з функціональними обмеженнями, тривожними розладами, когнітивними або емоційними порушеннями. Апробація моделі комунікації проводилась в рамках європейського проекту “ShowUp4Health – Building Trust in Roma and IDP Communities for NCD Prevention: Developing and Testing an Integrated Social Healthcare Development Methodology for Vulnerable Groups in Central and Eastern Europe.”

**Висновки з дослідження.** Розроблений інноваційний комунікаційний ключ «(КПД)<sup>2</sup> + ЕНЗіМ» є концептуально обґрунтованим та практично орієнтованим комунікаційним інструментом, який може бути ефективно інтегрований у щоденну клінічну практику медичних працівників для покращення комплаєнсу з пацієнтами в процесі реабілітації.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування:** Автор гарантує, що він не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи. Апробація системи проводилась в рамках європейського проекту “ShowUp4Health – Building Trust in Roma and IDP Communities for NCD Prevention: Developing and Testing an Integrated Social Healthcare Development Methodology for Vulnerable Groups in Central and Eastern Europe.”

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Григоренко Д.В. – концепція роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, літературний пошук, написання статті;

Колесник П.О. – концепція роботи, критичний огляд, остаточне затвердження статті.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Silverman J, Kurtz S, Draper J. Skills for communicating with patients. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2013.
2. Hojat M. Empathy in health professions education and patient care. New York: Springer; 2016.
3. Levinson W, Lesser CS, Epstein RM. Developing physician communication skills for patient-centered care. *Health Aff (Millwood)*. 2010;29(7):1310–8.
4. Baile WF, Buckman R, Lenzi R, Glober G, Beale EA, Kudelka AP. SPIKES—A six-step protocol for delivering bad news: Application to the patient with cancer. *Oncologist*. 2000;5(4):302–11.
5. Kurtz S, Silverman J, Draper J. Teaching and learning communication skills in medicine. 2nd ed. Oxford: Radcliffe Publishing; 2005.
6. Nestel D, Tierney T. Role-play for medical students learning about communication: Guidelines for maximising benefits. *BMC Med Educ*. 2007;7:3.
7. Stone J, Mazza D. Harnessing the potential of communication skills in physical therapy: A review. *Phys Ther Rev*. 2016;21(1):55–60.
8. Haidet P, Paterniti DA. “Building” a history rather than “taking” one: A perspective on information sharing during the medical interview. *Arch Intern Med*. 2003;163(10):1134–40.
9. Prokopenko OM, Chaban TV. Communicative competence of a physician: modern challenges. *Simeina medycyna*. 2020;4(92):47–50.
10. Savchuk OL. Communication in rehabilitation medicine: an interdisciplinary approach. *Reabilitatsiya ta fizyczna medycyna*. 2023;1(2):24–28.
11. Beagan B, Fredericks E, Bryson M. Family physician perceptions of working with LGBTQ patients: physician training needs. *Can Med Educ J*. 2015;6(1):e14–22.
12. Murray A, Hall A, Williams GC, McDonough SM, Ntoumanis N, Taylor I, et al. Assessing physiotherapists’ communication skills for promoting patient autonomy for self-management: reliability and validity of the communication evaluation in rehabilitation tool. *Disabil Rehabil*. 2018;40(23):2785–94.
13. Murtagh GM. A critical look at ideas, concerns and expectations in clinical communication. 2023.
14. Kolesnyk PO, Kolesnyk AP, Kuodza JE, Mykyta IV, Yakym IU. *Metodyka “Ryba OSCE”: Videoprezentatsiia lektsii dystantsiinoho kursu “Metodyka navchannia obiektyvizovanomu strukturovanomu klinichnomu obstezhenniu patsientiv u praktytsi simeinoho likaria” [oral work with illustrations]. Certificate of authorship of Ukraine No. 101856. Uzhhorod: Department of Family Medicine and Outpatient Care, Uzhhorod National University.*
15. Kumar S, Bhargava V. Pain assessment and SOCRATES: A handy mnemonic. *Indian J Pain*. 2019;33(1):60–1.
16. American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Communication issues in physical medicine and rehabilitation. *PM&R Knowledge NOW*. 2025 Apr. Available from: <https://now.aapmr.org/communication-issues-in-physical-medicine-and-rehabilitation/>
17. Weschules DJ, Bain KT, Reifsnyder J, McMath JA, Kupperman DE, Gallagher RM, et al. An internal audit into the adequacy of pain assessment in a hospice setting. *BMJ Support Palliat Care*. 2015;5(2):210–5.
18. Back AL, Arnold RM. Dealing with anger in the clinical encounter. *Ann Intern Med*. 2005;142(9):731–5.
19. Silverman J, Kurtz S, Draper J. The Calgary–Cambridge approach to communication skills teaching 1: Agenda-led, outcome-based analysis of the consultation. *Educ Gen Pract*. 1996;7(2):288–99.

Дата першого надходження статті до видання: 19.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 17.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

**Koval Galina Mykolaivna,**  
*Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology  
with a Course of Infectious Diseases,  
State-owned University of Health Sciences "Uzhgorod National University"  
prof.kovalgm@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-0623-2326>  
Uzhgorod, Ukraine*

**Vysochanska Vlasta Vasylivna,**  
*Doctor of Philosophy  
Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology  
with a Course of Infectious Diseases,  
State-owned University of Health Sciences "Uzhgorod National University"  
vlasta.vysochanska@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0003-0998-554X>  
Uzhgorod, Ukraine*

**Yuryk Oksana Mykhailivna,**  
*Assistant Professor of the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology  
with a Course of Infectious Diseases,  
State-owned University of Health Sciences "Uzhgorod National University"  
Oksana.yuryk@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0009-0001-6799-4498>  
Uzhgorod, Ukraine*

**Derbak Mariana Antonivna,**  
*Assistant Professor of the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology  
with a Course in Infectious Diseases,  
State University of Health Sciences "Uzhgorod National University"  
mariana.derbak@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>  
Uzhgorod, Ukraine*

## **Prevalence of hepatitis b and c among patients with tuberculosis during the COVID-19 pandemic era and war: challenges, systemic risks and epidemiology prognosis (analytical literature review)**

Tuberculosis (TB) and viral hepatitis B (HBV) and C (HCV) remain a pressing global health problem. According to WHO, in 2023, approximately 296 million people will be living with chronic HBV infection, and 58 million with chronic HCV infection. Patients with TB are at increased risk of co-infection with viral hepatitis, which complicates treatment due to the increased risk of hepatotoxicity of anti-TB drugs.

The literature review analyzed current data on the prevalence of markers of viral hepatitis B and C among patients with tuberculosis. Global, European and Ukrainian co-infection rates, as well as risk factors for their occurrence, were considered. Systematic reviews and meta-analyses (2015–2025) indicate an increased prevalence of HBV and HCV among TB patients compared to the general population, especially in groups with high social risk and among people with HIV infection. The presence of HBV or HCV is associated with an increased risk of drug-induced liver injury during anti-TB therapy, highlighting the need for early screening and personalized patient management.

The military actions in Ukraine have created additional risks for the spread of infectious diseases. Before the start of the full-scale war, Ukraine was already among the countries with a high burden of multidrug-resistant TB. The war led to the destruction of the medical infrastructure, interruption of treatment of patients with TB and chronic viral hepatitis, large-scale internal and external migration of the population, and a decrease in coverage of preventive programs. And the interruption of anti-TB therapy increases the risk of developing drug-resistant forms of TB, while interrupted HCV treatment can lead to the progression of liver fibrosis.

Current international data (2020–2024) confirm that co-infection of viral hepatitis B and C with tuberculosis is a common and clinically significant problem, especially in Europe. Mandatory screening for HBsAg and anti-HCV before starting anti-tuberculosis treatment is pathogenetically justified and appropriate for timely stratification of the risk of developing hepatotoxic reactions. Management of patients with combined pathology requires a multidisciplinary approach involving phthisiologists, infectious disease specialists and gastroenterologists, as well as regular laboratory monitoring of the functional state of the liver. Given the relevance of the problem for Ukraine, including the Transcarpathian region, it is advisable to further conduct regional epidemiological studies to clarify the prevalence of co-infection and optimize clinical algorithms for patient management.

**Key words:** tuberculosis (TB), hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV), COVID-19, war in Ukraine.

**Коваль Галина Миколаївна**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», prof.kovalgm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0623-2326>, м. Ужгород, Україна

**Височанська Власта Василівна**, доктор філософії, доцент кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», [vlasta.vysochanska@uzhnu.edu.ua](mailto:vlasta.vysochanska@uzhnu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0003-0998-554X>, м. Ужгород, Україна

**Юрик Оксана Михайлівна**, асистент кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб, ВНЗ «Ужгородський національний університет», [Oksana.yuryk@uzhnu.edu.ua](mailto:Oksana.yuryk@uzhnu.edu.ua), <https://orcid.org/0009-0001-6799-4498>, м. Ужгород, Україна

**Дербак Мар'яна Антонівна**, асистент кафедри мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», [mariana.derbak@uzhnu.edu.ua](mailto:mariana.derbak@uzhnu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>, м. Ужгород, Україна

## Поширеність гепатиту В та С серед пацієнтів з туберкульозом в епоху пандемії COVID-19 та війни: виклики, системні ризики та епідеміологічний прогноз (аналітичний огляд літератури)

Туберкульоз (ТБ) та вірусний гепатит В (HBV) та С (HCV) залишаються актуальною глобальною проблемою охорони здоров'я. За даними ВООЗ, у 2023 році приблизно 296 мільйонів людей житимуть з хронічною інфекцією HBV, а 58 мільйонів – з хронічною інфекцією HCV. Пацієнти з туберкульозом мають підвищений ризик коінфекції вірусним гепатитом, що ускладнює лікування через підвищений ризик гепатотоксичності протитуберкульозних препаратів.

В огляді літератури проаналізовано поточні дані про поширеність маркерів вірусного гепатиту В та С серед пацієнтів з туберкульозом. Були розглянуті світові, європейські та українські показники коінфекції, а також фактори ризику їх виникнення. Систематичні огляди та метааналізи (2015–2025) вказують на підвищену поширеність HBV та HCV серед пацієнтів з туберкульозом порівняно із загальною популяцією, особливо в групах з високим соціальним ризиком та серед людей з ВІЛ-інфекцією. Наявність HBV або HCV пов'язана з підвищеним ризиком медикаментозного ураження печінки під час протитуберкульозної терапії, що підкреслює необхідність раннього скринінгу та персоналізованого ведення пацієнтів.

Військові дії в Україні створили додаткові ризики поширення інфекційних захворювань. Ще до початку повномасштабної війни Україна вже була серед країн з високим тягарем мультирезистентного туберкульозу. Війна призвела до руйнування медичної інфраструктури, переривання лікування пацієнтів з туберкульозом та хронічним вірусним гепатитом, масштабної внутрішньої та зовнішньої міграції населення, а також зменшення охоплення профілактичними програмами. А переривання протитуберкульозної терапії підвищує ризик розвитку медикаментозно-резистентних форм туберкульозу, тоді як перерване лікування HCV може призвести до прогресування фіброзу печінки.

Поточні міжнародні дані (2020–2024) підтверджують, що коінфекція вірусних гепатитів В та С з туберкульозом є поширеною та клінічно значущою проблемою, особливо в Європі. Обов'язковий скринінг на HBsAg та анти-HCV перед початком протитуберкульозного лікування є патогенетично виправданим та доцільним для своєчасної стратифікації ризику розвитку гепатотоксичних реакцій. Ведення пацієнтів з поєднаною патологією вимагає мультидисциплінарного підходу за участю фтизіатрів, інфекціоністів та гастроентерологів, а також регулярного лабораторного контролю функціонального стану печінки. Враховуючи актуальність проблеми для України, зокрема Закарпатської області, доцільно подальше проведення регіональних епідеміологічних досліджень для уточнення поширеності коінфекції та оптимізації клінічних алгоритмів ведення пацієнтів.

**Ключові слова:** туберкульоз (ТБ), гепатит В (ВГВ), гепатит С (ВГС), COVID-19, війна в Україні.

**Introduction.** Tuberculosis (TB) and viral hepatitis B (HBV) and C (HCV) remain a pressing global health problem. According to WHO, in 2023, approximately 296 million people will be living with chronic HBV infection, and 58 million with chronic HCV infection [1]. Patients with TB are at increased risk of co-infection with viral hepatitis, which complicates treatment due to the increased risk of hepatotoxicity of anti-TB drugs.

Current meta-analyses (2015–2025) show that the prevalence of HBV among TB patients is on average 5.8%, and HCV – 10.3% in the world, and in the European Region, according to WHO, the prevalence of HCV reaches 17.5% [2;5]. In Ukraine, among TB patients ≈15% of patients with HCV markers are noted [3;4].

Graphical dynamics of the literature (2015–2025) demonstrates a trend towards increased attention to the problem of co-infection and stabilization of estimates of HBV/HCV prevalence among TB patients. Objective was to identify the prevalence of markers of viral hepatitis B and C among tuberculosis patients, analyze global, Euro-

pean and Ukrainian data, and assess the clinical significance of co-infection for patient management.

**Methods.** To prepare the review, a systematic review of the literature was used, including international and national publications from 2015 to 2025, available in PubMed, Scopus, Web of Science and official reports of the WHO and the Center for Public Health of Ukraine. Systematic reviews, meta-analyses and cohort studies containing data on serological markers (HBsAg, anti-HCV), the frequency of co-infection and clinical outcomes for TB patients were analyzed. For clarity, graphs of literature dynamics and comparison of HBV and HCV (2015–2025) were constructed, illustrating changes in prevalence and regional differences.

**Results and Discussion.** Hepatitis B (HBV) and hepatitis C (HCV) are global health problems that cause chronic liver damage, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma [5]. Tuberculosis (TB) remains one of the leading causes of death from infectious diseases worldwide [6]. The combination of TB with HBV or HCV is clinically significant due

to the mutual influence on the course of the disease and treatment outcomes.

The prevalence of HBV and HCV among TB patients is higher than in the general population, which is associated with common risk factors (socioeconomic vulnerability, injecting drug use, HIV infection, alcoholism, migration) [7]. Meta-analyses show that the presence of HBV or HCV in TB patients is associated with reduced success of anti-TB therapy and an increased risk of hepatotoxic reactions [8].

HBV infection can reduce the likelihood of successful completion of TB treatment by approximately 20%, while HCV can reduce it by up to 30–35% [8]. The main reason is the increased hepatotoxicity of anti-TB drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide), which requires careful monitoring of liver function and individualization of therapy [9].

The COVID-19 pandemic has significantly impacted global TB and viral hepatitis control programs. According to the World Health Organization, in 2020–2022, there was a decrease in the detection of new TB cases due to overloading of health systems and limited access to health services [6]. The pandemic has led to a reduction in TB and viral hepatitis screening programs [10], interruption of treatment due to lockdowns and mobility restrictions [10], and a decrease in HBV vaccination in a number of regions [11].

In addition to organizational factors, immunological aspects are important. Treatment of severe COVID-19 with immunomodulators or glucocorticosteroids may contribute to the reactivation of latent TB or HBV [12]. This is especially true for patients with concomitant chronic infections.

In countries with a high burden of TB, the pandemic has actually rolled back progress in disease control for several years [6].

The military actions in Ukraine have created additional risks for the spread of infectious diseases. Before the start of the full-scale war, Ukraine was already among the countries with a high burden of multidrug-resistant TB [13]. The war led to the destruction of the medical infrastructure, interruption of treatment of patients with TB and chronic viral hepatitis, large-scale internal and external migration of the population, and a decrease in coverage of preventive programs [13;14]. And the interruption of anti-TB therapy increases the risk of developing drug-resistant forms of TB, while interrupted HCV treatment can lead to the progression of liver fibrosis [8]. The combination of war and pandemic created a synergistic negative effect: weakened health systems, economic instability and psychosocial stress increased the spread of infections [14]. The comorbidity of TB and viral hepatitis is closely linked to poverty, limited access to health care and stigmatization of patients [7]. In the context of pandemics and wars, these factors are exacerbated, leading to late diagnosis and more complex clinical forms.

Hepatitis B and C viruses remain among the leading causes of chronic liver disease worldwide. At the same time, tuberculosis continues to be one of the most common infectious diseases, creating a significant intersection of risk populations. A meta-analysis that included 94,936 patients with tuberculosis in different regions of the world showed that the prevalence of HBsAg among TB patients is 5.8% and anti-HCV is 10.3%, which is higher than the

general population [2]. The highest HBsAg rates among TB patients were observed in the African region (7.8%), while the highest HCV prevalence among TB patients was observed in the European region (up to 17.5%) [2]. A systematic review and, in particular, Ayele et al. [2] demonstrated that the prevalence of HBsAg among patients with tuberculosis is on average 5.8%, and anti-HCV is 10.3%, which is higher than the corresponding rates in the general population. A subsequent modern meta-analysis by Olaru et al. [5] confirmed the persistence of this trend and indicated pronounced regional differences, with the highest HCV rates in the European region. Thus, the current data are consistent with previous studies, confirming a consistently increased level of co-infection. European studies confirm that HBV/HCV co-infection significantly increases the risk of developing drug-induced liver damage during anti-tuberculosis therapy, which requires mandatory screening before starting treatment [2]. According to generalized results [2;5], in the European region the frequency of HCV among TB patients can reach 17.5%, which is one of the highest rates in the world. This is explained by the high concentration of risk groups (injecting drug users, HIV patients, people with a history of transfusions before the introduction of screening of donor blood). The study by Wong et al. [15] demonstrated that chronic HBV significantly increases the risk of drug-induced liver damage during anti-TB therapy, which is of particular clinical importance for countries with an average prevalence of HBV. Thus, in Europe the problem has not only an epidemiological but also a pharmacological dimension. In Ukraine, the prevalence of HCV markers in the adult population reaches about 5%, and HBV – about 1.5% [3]. At the same time, among patients with tuberculosis, the frequency of HCV is approximately 15% [4], which exceeds the national average. This indicates the concentration of co-infection precisely in groups with an increased socio-medical risk.

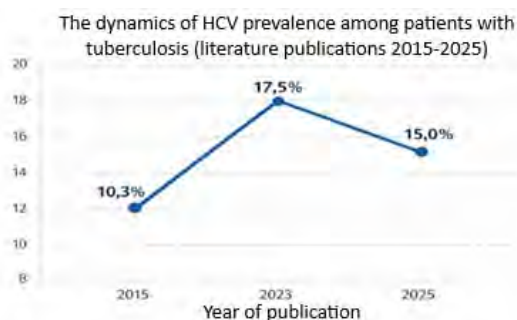
Esmael et al. [16] pointed out the impact of multiple co-infection and proved that the presence of HIV significantly increases the risk of detecting HBV/HCV in patients with tuberculosis, forming a three-component co-infection (TB/HIV/HBV or TB/HIV/HCV), which significantly complicates treatment. Naderi et al. [17] confirmed that dual viral co-infection (HBV + HCV) in TB patients is associated with more frequent biochemical signs of hepatocellular damage and the need to modify therapeutic regimens. In addition, the integrated “Test and Treat” approaches described by Beard et al. (2024) [18] prove the effectiveness of active screening for viral hepatitis in risk groups, which is also relevant for TB patients. The results of various meta-analyses (2015–2023) demonstrate a consistently increased prevalence of HBV/HCV among tuberculosis patients. The prevalence of HBV and HCV markers in patients with tuberculosis varies significantly depending on socio-economic conditions, the structure of risk groups (e.g., injection drug use, HIV co-infection, prison conditions), and the level of coverage of screening programs. This diversity makes it difficult to transfer research results from one region to another and requires caution when interpreting international data in a national context. Most published studies are observational in nature, which limits the

ability to establish causal relationships. Often, only serological tests (HBsAg, anti-HCV) are used without confirmation of active viral replication by PCR, which may lead to an overestimation of the frequency of active infection and influence clinical conclusions.

Currently, Ukraine lacks large-scale cohort studies with a clear analysis of hepatotoxicity depending on HBV/HCV status. Data on hepatitis B and C in Transcarpathia. According to the Transcarpathian Regional Center for Disease Control and Prevention (as of the first quarter of 2025), 2,748 people were tested for viral hepatitis. 396 cases of hepatitis B and 479 cases of hepatitis C were detected. 477 patients with chronic hepatitis B and 92 with hepatitis C were treated. This is general data for the region, but it is not specifically divided by tuberculosis patients – that is, statistics on how many people have combined infections (tuberculosis + hepatitis B or C) in Transcarpathia are currently not publicly available in open sources. The incidence of tuberculosis in the region has been decreasing in recent years; one of the indicators in 2025 was about 16.1 cases per 100,000 population. This is a separate statistics for tuberculosis; it does not include data on simultaneous hepatitis infections. Scientific studies at the global level (not specifically for Transcarpathia) have shown that people with tuberculosis often have viral hepatitis; the global frequency of positive tests for HBV among TB patients is approximately ~5–6%, and for HCV – ~10%. This means that patients with tuberculosis are at higher risk of having HBV or HCV than the general population, but specific indicators depend on the region, population and level of testing coverage.

The co-existence of tuberculosis and viral hepatitis complicates both diagnosis and therapy, since some anti-tuberculosis drugs have a hepatotoxic effect, and viral hepatitis itself causes liver damage, which can reduce the tolerability of treatment and increase the risk of complications. Such patients usually require comprehensive medical supervision and careful monitoring of the liver during therapy [19;20;21].

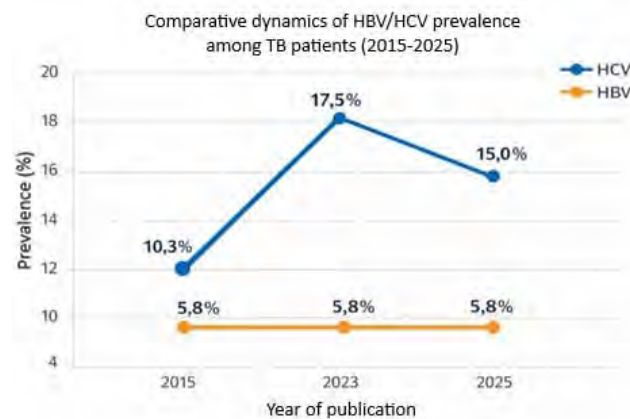
Graph of the literature dynamics of HBV/HCV prevalence among tuberculosis patients by studies from 2015 to 2025 based on available sources (Fig. 1). The data visualize how scientific estimates (in percentages) of the percentage of HCV among TB patients have changed in several key works.



**Fig. 1 The dynamics of HBV/HCV prevalence among tuberculosis patients according to studies from 2015 to 2025 based on published sources.**

In 2015, the first systematic reviews showed that the prevalence of HCV among patients with tuberculosis was approximately 10.3% based on data collected up to 2021.

By 2023, this figure had increased to approximately 17.5% in some regions, especially in the WHO European Region [2]. In 2025, more recent large reviews suggest a slight decrease or stabilization of the prevalence at around 15%, with significant regional variability [5;22;23]. Comparative literature dynamics show increasing attention to the problem (Figure 2).



**Fig. 2 Combined graph of literature dynamics of HBV and HCV among tuberculosis patients (2015–2025). Blue line – HCV (10.3% → 17.5% → 15.0%); Orange line – HBV (5.8% → 5.8% → 5.8%).**

Since 2015, there has been an increase in the number of studies and systematic estimates of HCV prevalence among patients with tuberculosis, which has improved the accuracy and reliability of the data obtained. Analysis of regional studies (especially for 2023–2025) demonstrates significant variability in indicators depending on the geographical distribution and characteristics of risk groups. Recent meta-analyses indicate stabilization of indicators at a level that remains significantly higher compared to the general population [23].

**Conclusions and prospects for further research.** Many studies emphasize the importance of mandatory testing for HBV and HCV in patients with tuberculosis in order to timely detect co-infection and adjust treatment. Ukrainian doctors suggest screening for viral hepatitis in all patients with tuberculosis. The state has included hepatitis B and C in the national plan to combat infectious diseases along with tuberculosis and HIV.

Current international data (2020–2024) confirm that co-infection of viral hepatitis B and C with tuberculosis is a common and clinically significant problem, especially in Europe. Mandatory screening for HBsAg and anti-HCV before starting anti-tuberculosis treatment is pathogenetically justified and appropriate for timely stratification of the risk of developing hepatotoxic reactions. Management of patients with combined pathology requires a multidisciplinary approach involving phthisiologists, infectious disease specialists and gastroenterologists, as well as regular laboratory monitoring of the functional state of the liver. Given the relevance of the problem for Ukraine, including the Transcarpathian region, it is advisable to further conduct regional epidemiological studies to clarify the prevalence of co-infection and optimize clinical algorithms for patient management.

**Information about conflict of interest.** There is no conflict of interest.

**Information about funding.** The author guarantees that he did not receive any remuneration in any form that could affect the results of the work.

**Personal contribution of each author to the work:**

Koval G.M. – idea, goal, final review of the article;

Vysochanska V.V. – collection of research material, analysis of the results obtained, preparation of the text of the article;

Yurik O.M. – collection of research material, analysis of the results obtained;

Derbak M.A. – idea, collection of research material.

## BIBLIOGRAPHY

1. World Health Organization. Global hepatitis report 2023 [Electronic resource]. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>
2. Ayele HT, Mourik MS, Debray TP, Bonten MJ. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *PLoS One*. 2015 Nov 9;10(11):e0142290. doi: 10.1371/journal.pone.0142290. PMID: 26551023; PMCID: PMC4638336.
3. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Оцінка поширеності вірусних гепатитів В і С в Україні, 2021 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://phc.org.ua>
4. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Дані щодо ко-інфекції туберкульоз/вірусний гепатит С, 2023 [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://phc.org.ua>
5. Olaru ID, Beliz Meier M, Mirzayev F, Prodanovic N, Kitchen PJ, Schumacher SG, Denkinge CM. Global prevalence of hepatitis B or hepatitis C infection among patients with tuberculosis disease: systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023 Apr 6;58:101938. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101938. PMID: 37090436; PMCID: PMC10113747.
6. Mostafavi E, Ebrahimi B, Doosti-Irani A, Mirzazadeh A. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, and tuberculosis among people living with HIV in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2024 Aug 3;24(1):777. doi: 10.1186/s12879-024-09676-4. PMID: 39097724; PMCID: PMC11297631.
7. Marco MH, Ahmedov S, Castro KG. The global impact of COVID-19 on tuberculosis: A thematic scoping review, 2020-2023. *PLOS Glob Public Health*. 2024 Jul 3;4(7):e0003043. doi: 10.1371/journal.pgph.0003043. PMID: 38959278; PMCID: PMC11221697.
8. Sun T, Chi H, Wang J, Zheng Y, Zhu H, Zhao J, Zhou K, Chen M, Wang D, Tung TH, Xu J, Shen B. Effect of SARS-CoV-2 infection on liver function in patients with hepatitis B. *BMC Infect Dis*. 2024 Dec 18;24(1):1428. doi: 10.1186/s12879-024-10324-0. PMID: 39695950; PMCID: PMC11654415.
9. Wei X, Cai R, Wu X, Su Y, Lian S, Nan T, Ye X, Wei J. Risk of drug-induced liver injury in chronic hepatitis C and tuberculosis co-infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2025 Nov 13;25(1):1566. doi: 10.1186/s12879-025-12005-y. PMID: 41233746; PMCID: PMC12613362.
10. Rajbhandari R, Nguyen VH, Knoble A, Fricker G, Chung RT. Advances in the management of hepatitis B. *BMJ*. 2025 Jun 3;389:e079579. doi: 10.1136/bmj-2024-079579. PMID: 40461178.
11. Mihai N, Olariu MC, Ganea OA, Adamescu AI, Molagic V, Aramă ȘS, Tilișcan C, Aramă V. Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in COVID-19 Patients Receiving Immunosuppressive Treatment: A Prospective Study. *J Clin Med*. 2024 Oct 10;13(20):6032. doi: 10.3390/jcm13206032. PMID: 39457983; PMCID: PMC11508539.
12. Туберкульоз і вірусні гепатити: Подвійний виклик, єдине рішення. Центр громадського здоров'я України, 2025 (офіційний науково-популярний огляд <https://phc.org.ua/news/tuberkuloz-i-virusni-gepatiti-podviyniy-viklik-edine-rishennya>).
13. Чабан Т. В., Верба Н. В., Бочаров В. М., Ткач Л. В. Епідеміологічні особливості HBV-інфекції в Україні під час пандемії COVID-19 та воєнного стану (2015–2023). <https://preventmed.com.ua/2024/01/15/materialy-konferenciyi-infekcijni-hvoroby-suchasnosti-etimologiya-epidemiologiya-diagnostyka-likuvannya-profilaktyka-biobezpeka-prysvyachenoyi-s-hhorichnym-chytannyam-pa/>
14. Chaudhari M., Verma S., Deb S. Insights into molecular interplay in tuberculosis–COVID-19 co-infection via integrated multi-omics strategies. *Multidisciplinary Scientific Journal* 2025;8(4):41. <https://doi.org/10.3390/j8040041>
15. Wong RJ, Rupp L, Lu M, Yang Z, Daida YG, Schmidt M, Boscarino JA, Gordon SC, Chitnis AS. Prevalence of hepatitis B virus (HBV) and latent tuberculosis co-infection and risk of drug-induced liver injury across two large HBV cohorts in the United States. *J Viral Hepat*. 2023 Jun;30(6):512-519. doi: 10.1111/jvh.13823. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36843435.
16. Esmael A., Mpendo J., Kawoozo B., Keneema E., Nanvubya A., Ssetaala A., Okech B. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus among tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infected patients: systematic review and meta-analysis // *Ecronicon*. 2025. Available from: <https://ecronicon.net/ecprm/prevalence-and-risk-factors-of-hepatitis-b-and-c-virus-among-tuberculosis-and-human-immune-deficiency>
17. Naderi M, Hosseini SM, Soltani SA, Hamidi Sofiani V, Moradi A. The overlapping coinfection of hepatitis B virus and anti-hepatitis C virus antibody in tuberculosis patients: Unraveling co-infection patterns and clinical implications. *SAGE Open Med*. 2025 Sep 17;13:20503121251376150. doi: 10.1177/20503121251376150. PMID: 40980473; PMCID: PMC12446823.
18. Beard N, Hill A. Combined "Test and Treat" Campaigns for Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B, and Hepatitis C: A Systematic Review to Provide Evidence to Support World Health Organization Treatment Guidelines. *Open Forum Infect Dis*. 2024 Jan 11;11(2):ofad666. doi: 10.1093/ofid/ofad666. PMID: 38352158; PMCID: PMC10863549.

19. Feleke BE, Feleke TE, Adane WG, Girma A. Impacts of hepatitis B and hepatitis C co-infection with tuberculosis, a prospective cohort study. *Virology*. 2020 Jul 23;17(1):113. doi: 10.1186/s12985-020-01385-z. PMID: 32703225; PMCID: PMC7376700.
20. Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, Vashakidze S, Sharvadze L, Kempker RR, Magee MJ, del Rio C, Blumberg HM. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2013 Dec 19;8(12):e83892. doi: 10.1371/journal.pone.0083892. PMID: 24367617; PMCID: PMC3868578.
21. Chen L, Bao D, Gu L, Gu Y, Zhou L, Gao Z, Huang Y. Co-infection with hepatitis B virus among tuberculosis patients is associated with poor outcomes during anti-tuberculosis treatment. *BMC Infect Dis*. 2018 Jul 3;18(1):295. doi: 10.1186/s12879-018-3192-8. PMID: 29970037; PMCID: PMC6029116.
22. Naderi M, Hosseini SM, Soltani SA, Hamidi Sofiani V, Moradi A. The overlapping coinfection of hepatitis B virus and anti-hepatitis C virus antibody in tuberculosis patients: Unraveling co-infection patterns and clinical implications. *SAGE Open Med*. 2025 Sep 17;13:20503121251376150. doi: 10.1177/20503121251376150. PMID: 40980473; PMCID: PMC12446823.
23. Wei X, Cai R, Wu X, Su Y, Lian S, Nan T, Ye X, Wei J. Risk of drug-induced liver injury in chronic hepatitis C and tuberculosis co-infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2025 Nov 13;25(1):1566. doi: 10.1186/s12879-025-12005-y. PMID: 41233746; PMCID: PMC12613362.

Дата першого надходження статті до видання: 26.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 24.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

**Росул Мар'яна Михайлівна,**

кандидат медичних наук, доцент,

доцент кафедри внутрішньої та сімейної медицини  
з курсами інструментальної діагностики,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет» [maryana.rosul@uzhnu.edu.ua](mailto:maryana.rosul@uzhnu.edu.ua)

<https://orcid.org/0000-0002-2106-5386>

м. Ужгород, Україна

**Іваньо Наталія Вікторівна,**

кандидат медичних наук, доцент,

доцент кафедри внутрішньої та сімейної медицини  
з курсами інструментальної діагностики,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет» [nataliya.ivanyo@uzhnu.edu.ua](mailto:nataliya.ivanyo@uzhnu.edu.ua)

<https://orcid.org/0000-0003-0147-2176>

м. Ужгород, Україна

**Корабельщикова Марина Олександрівна,**

кандидат медичних наук, доцент,

доцент кафедри внутрішньої та сімейної медицини  
з курсами інструментальної діагностики,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет» [marina.korabelshikova@uzhnu.edu.ua](mailto:marina.korabelshikova@uzhnu.edu.ua)

<https://orcid.org/0000-0002-7632-4322>

м. Ужгород, Україна

## **Персоналізована стратегія контролю артеріального тиску у пацієнта з артеріальною гіпертензією**

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія є однією з найбільш поширених хронічних захворювань серцево-судинної системи та вагомим фактором ризику розвитку важких серцево-судинних ускладнень, тому має неабияке медико-соціальне значення.

**Мета дослідження.** Звернути увагу фахівців на важливість індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

**Матеріали і методи.** Аналіз клінічного випадку.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Наведений клінічний випадок демонструє труднощі досягнення стабільного контролю артеріального тиску (АТ) у пацієнтки з гіпертонічною хворобою III стадії та дуже високим серцево-судинним ризиком. Корекція терапії, а саме заміна гідрохлортиазиду на індапамід як препарату тривалої дії є патогенетично обґрунтованою та відповідає сучасним рекомендаціям ESH/ESC, особливо у випадках резистентної або погано контрольованої артеріальної гіпертензії, що поряд з перенесенням прийому блокатора кальцієвих каналів на вечір дозволило забезпечити більш стабільний контроль АТ та покращити переносимість терапії без додавання додаткового гіпотензивного препарату. Варіабельність АТ та ранкове його підвищення слід розглядати як додаткові терапевтичні мішені при веденні пацієнтів із артеріальною гіпертензією високого ризику, оскільки їх корекція може мати вирішальне значення для профілактики інсульту та інших серцево-судинних ускладнень. Індапамід в клінічних дослідженнях продемонстрував переваги не лише щодо більш вираженого та стабільного зниження АТ, але й з позицій органопротекції, зокрема потенційного регресу гіпертрофії лівого шлуночка.

**Висновки.** Аналіз представленого клінічного випадку підтверджує доцільність індивідуалізованого підходу до вибору оптимальної антигіпертензивної терапії з урахуванням особливостей пацієнта для досягнення ефективного та стабільного контролю артеріального тиску. Наявні докази клінічних досліджень свідчать про додаткову антигіпертензивну та органопротекторну ефективність індапаміду.

**Ключові слова** артеріальна гіпертензія, вибір антигіпертензивної терапії, тiazидний / тiazидоподібний діуретик, індапамід, хронотерапія.

**Rosul Maryana Mykhailivna**, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal and Family Medicine with courses in instrumental diagnostics, SU “Uzhhorod National University”, [maryana.rosul@uzhnu.edu.ua](mailto:maryana.rosul@uzhnu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0002-2106-5386>, Uzhhorod, Ukraine

**Ivanio Nataliya Viktorivna**, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal and Family Medicine with courses in instrumental diagnostics, SU “Uzhhorod National University”, [nataliya.ivanyo@uzhnu.edu.ua](mailto:nataliya.ivanyo@uzhnu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0003-0147-2176>, Uzhhorod, Ukraine

**Korabelschykova Marina Oleksandrivna** PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal and Family Medicine with courses in instrumental diagnostics, SU “Uzhhorod National University”, [marina.korabelshikova@uzhnu.edu.ua](mailto:marina.korabelshikova@uzhnu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0002-7632-4322>, Uzhhorod, Ukraine

## **Personalized strategy for blood pressure control in patients with arterial hypertension**

**Introduction.** Arterial hypertension is one of the most common chronic diseases of the cardiovascular system and a significant risk factor for the development of severe cardiovascular complications. Therefore, it has considerable medical and social significance.

**Aim of the study.** To draw specialists' attention to the importance of an individualized approach to the treatment of patients with arterial hypertension.

**Materials and methods.** Analysis of a clinical case.

**Results.** The presented clinical case demonstrates the difficulties in achieving stable blood pressure (BP) control in a female patient with stage III essential hypertension and a very high cardiovascular risk. Adjustment of therapy, namely replacing hydrochlorothiazide with indapamide as a long-acting drug, is pathogenetically justified and consistent with current ESH/ESC recommendations, especially in cases of resistant or poorly controlled arterial hypertension. This change, together with shifting the intake of a calcium channel blocker to the evening, made it possible to achieve more stable BP control and improve treatment tolerability without adding an additional antihypertensive agent. BP variability and the morning BP surge should be considered additional therapeutic targets in the management of high-risk hypertensive patients, as their correction may be crucial for the prevention of stroke and other cardiovascular complications. In clinical studies, indapamide has demonstrated advantages not only in providing a more pronounced and stable BP reduction, but also in terms of organ protection, particularly the potential regression of left ventricular hypertrophy.

**Conclusions.** Analysis of the presented clinical case confirms the appropriateness of an individualized approach to selecting optimal antihypertensive therapy, taking into account patient-specific characteristics, to achieve effective and stable blood pressure control. Available evidence from clinical studies indicates additional antihypertensive and organ-protective efficacy of indapamide.

**Key words:** arterial hypertension, choice of antihypertensive therapy, thiazide /thiazide-like diuretics, indapamide, chronotherapy.

**Вступ.** На сьогоднішній день артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з найбільш поширених хронічних захворювань серцево-судинної системи, а також розглядається як вагомий фактор ризику розвитку важких серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність, фібриляція передсердь тощо, тому має неабияке медико-соціальне значення [1].

При виборі тактики лікування АГ насамперед необхідно визначити оптимальні цільові значення АТ, на досягнення яких має бути спрямована терапія. Згідно з сучасними рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC), першочерговою метою є зниження систолічного АТ до рівня нижче 140 мм рт. ст. Водночас у пацієнтів, які добре толерують антигіпертензивну терапію, доцільним вважається подальше зниження цього показника до значень менше 130 мм рт. ст., що асоціюється з додатковим покращенням прогнозу. З огляду на те, що застосування одного препарату часто не забезпечує досягнення бажаного контролю АТ, необхідно у більшості випадків на початковому етапі лікування поряд із заходами модифікації способу життя віддавати перевагу комбінованій гіпотензивній терапії із включенням інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА) II у поєднанні з діуретиком чи блокатором кальцієвих каналів (БКК). При недостатній ефективності двокомпонентної терапії слід застосовувати комбіновану трикомпонентну терапію з включенням інгібітора АПФ чи БРА II у поєднанні з тiazидним/тiazидоподібним діуретиком та БКК [2, 3].

У клінічній практиці лікарі найчастіше надають перевагу фіксованим комбінаціям препаратів, оскільки вони дозволяють оптимізувати схему лікування та сприяють підвищенню прихильності пацієнтів до призначеної терапії. Не менш важливим є застосування індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів з АГ для досягнення цільових рівнів АТ. У дослідженні, проведеному Sundström J. et al. (2023) була продемонстрована перевага оптимізації лікування за допомогою персоналізованого підходу, а саме: зміна препарату для конкретного хворого може мати більший ефект, ніж просто подвоєння дози чи додавання іншого препарату [4].

**Мета дослідження.** Звернути увагу фахівців на важливість індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів з АГ.

**Матеріали і методи.** Аналіз клінічного випадку.

**Результати дослідження.** Пацієнтка Р., 1962 року народження, має зріст 157 см, масу тіла 70 кг, індекс маси тіла – 28,4 кг/м<sup>2</sup>, що відповідає надлишкової масі тіла. Звернулася на консультацію до лікаря-кардіолога у зв'язку з нестабільними показниками АТ: епізодами підвищення до 170/100 мм рт. ст. та періодичним зниженням до 95–110/70 мм рт. ст. на тлі антигіпертензивного лікування, що супроводжується відчуттям значної загальної слабкості, запамороченням і порушенням рівноваги під час ходьби. З анамнезу відомо, що протягом багатьох років пацієнтка хворіє на гіпертонічну хворобу (ГХ) з максимальними значеннями АТ 180/100 мм рт. ст. Фізичні навантаження переносить без істотних обмежень, задишки чи кардіалгій не відзначає. У 2023 році перенесла транзиторну ішемічну атаку (ТІА). Шкідливі звички, зокрема тютюнопаління, заперечує. На момент огляду понад 3 місяці отримує телмісартан 80 мг у поєднанні з гідрохлортiazидом 12,5 мг (фіксована комбінація) та лерканідипін 20 мг вранці, ацетилсаліцилову кислоту 75 мг та розувастатин 20 мг увечері. При значному підвищенні АТ епізодично приймає моксонідин 0,2 мг за порадою сімейного лікаря. Лікування гіпотензивними препаратами дотримує нерегулярно через виражені коливання АТ (значне зниження АТ після прийому моксонідину з поганим самопочуттям, що не дозволяє приймати планові антигіпертензивні препарати). В анамнезі зазначає появу кашлю під час застосування інгібіторів АПФ (периндоприлу) та появу набряків на нижніх кінцівках у разі прийому амлодипіну.

Об'єктивно: загальний стан задовільний, свідомість ясна. Шкірні покриви звичайного забарвлення. Грудна клітка безболісна при пальпації. Система органів дихання: частота дихання становить 17/хв, аускультативно – дихання везикулярне, хрипи відсутні. Серцево-судинна система: тони звучні, ритм правильний, патологічні шуми відсутні. Частота серцевих скорочень 76/хв. Артеріальний тиск на момент огляду становив 100/60 мм рт. ст. (за годину до візиту пацієнтка прийняла моксонідин 0,2 мг у зв'язку з підвищенням АТ до 180/100 мм рт. ст.). Живіт м'який, не болючий при пальпації, бере участь у диханні; печінка не пальпується. Периферичні набряки відсутні.

Дані електрокардіографії (ЕКГ): ритм синусовий, правильний із ЧСС 74/хв; різке відхилення електричної

осі серця вліво; ЕКГ вольтаж збережений; ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. За даними ехокардіографії: анатомічні розміри та структура серця відповідають віковій нормі, скоротлива здатність лівого шлуночка збережена (фракція викиду близько 60%); виявлено концентричну гіпертрофію стінок лівого шлуночка; ознак легеневої гіпертензії не зафіксовано.

За результатами мінімально необхідного лабораторного обстеження: креатинін крові - 88,4 мкмоль/л, глюкоза крові - 5,8 ммоль/л, глікований гемоглобін - 5,9%. Розрахована швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ у пацієнтки становить 64 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Ліпідограма (на фоні регулярного прийому розувастатину в дозі 20 мг протягом 3-х місяців): загальний холестерин - 3,4 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів високої щільності - 1,36 ммоль/л, холестерин ліпопротеїдів низької щільності - 1,55 ммоль/л, тригліцериди - 1,09 ммоль/л, коефіцієнт атерогенності - 1,5.

Основний діагноз: Гіпертонічна хвороба III стадія, 3 ступінь, дуже високий серцево-судинний ризик (ризик 4). Чиста гіперхолестеринемія. Серцева недостатність (СН) стадія В (хронічна СН 0). Стан після ТІА у 2023 році.

Пацієнтці було запропоновано проведення добового моніторування АТ від якого вона відмовилася. Як прийнятну для пацієнтки альтернативу запропоноване проведення домашнього вимірювання АТ протягом 7 днів за загальною рекомендованою методикою. Використання амбулаторних методів вимірювання АТ рекомендується як доповнення до традиційного вимірювання тиску під час візиту до лікаря сучасними міжнародними рекомендаціями [2, 3] і слугують джерелом важливої клінічної інформації, оскільки це дозволяє краще виявити ймовірність розвитку ускладнень АГ. Під час самостійного домашнього моніторування АТ (на фоні вищезазначеної терапії без застосування моксонідину) виявлено стійке помірне підвищення систолічного АТ у денні години та стабільно високі показники в ранковий період часу до 160–170/90 мм рт. ст. Середнє значення АТ при домашньому вимірюванні становило 148/86 мм рт. ст. Таким чином, на фоні призначеної терапії досягти адекватного контролю АТ не вдалося, при цьому спостерігалось переважно ранкове підвищення тиску. З урахуванням отриманих результатів було вирішено провести корекцію лікування: гідрохлортіазид замінено на індапамід у дозі 2,5 мг зранку, а прийом лерканідипіну перенесено на вечір. Запропонована схема забезпечила більш стабільний контроль АТ без ранкових підвищень тиску та розвитку гіпотензивних епізодів. Через 3 тижні такої терапії середній показник АТ при домашньому вимірюванні склав 128/79 мм рт.ст. Таким чином, перехід на вільну комбінацію антигіпертензивних препаратів із використанням індапаміду як діуретика тривалої дії, а також зміна часу прийому БКК в наведеному клінічному випадку забезпечили ефективніше зниження АТ та зменшили його добові коливання за даними домашнього моніторування, зокрема дозволили запобігти ранковим підвищенням рівня АТ.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики реалізують свою дію в початковому відділі дистального каналця нефрону, пригнічуючи роботу натрій-хлорного котран-

спортера. Водночас ступінь його блокади різниться: вона більш виражена у тіазидоподібних засобів і меншою мірою характерна для гідрохлортіазиду. Препарати також відрізняються фармакокінетичними властивостями. Зокрема, гіпотензивний ефект гідрохлортіазиду з'являється приблизно через 2 години після прийому, максимальна дія досягається через 4 години, а тривалість становить до 12 годин. У той же час, тривалість дії індапаміду складає 18-24 годин, а хлорталідон діє до 48 годин. Тривалість дії особливо важлива з огляду на те, що контроль АТ у нічний час необхідний для зниження ризику серцево-судинних подій [5].

На сьогодні накопичено значну доказову базу, яка свідчить про вищу антигіпертензивну ефективність тіазидоподібних діуретиків. У мета-аналізі, що об'єднав результати прямих порівнянь гідрохлортіазиду з індапамідом та хлорталідом, виявлено, що зазначені тіазидоподібні діуретики викликали більш виражене зниження систолічного АТ порівняно з гідрохлортіазидом (різниця склала близько 5,1 мм рт. ст.) у звичайних дозах [5]. У широкому мета-аналізі 147 рандомізованих досліджень показано, що зниження систолічного АТ на кожні 5 мм рт. ст. асоціюється з істотним зменшенням ризику інсульту, серцево-судинних подій та загальної смертності [6]. Важливим є і те, що застосування тіазидоподібних діуретиків асоціюється з кращим контролем АТ без негативного впливу на електrolітний баланс і основні біохімічні показники крові [5, 7], що є важливим, беручи до уваги показники глюкози та глікованого гемоглобіну у представленій пацієнтки. Окрім того, у низці метааналізів продемонстровано органопротекторну перевагу тіазидоподібних діуретиків над гідрохлортіазидом, зокрема щодо профілактики та регресу гіпертрофії міокарда, де їх ефективність була майже вдвічі вищою [8]. Зазначимо, що гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є незалежним фактором серцево-судинного ризику, на який можна впливати антигіпертензивною терапією. При цьому, зниження маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) під дією тіазидоподібних діуретиків корелює з покращенням прогнозу [7]. Не всі препарати першої лінії однаково ефективні у регресії ГЛШ. Дослідження показують, що індапамід, як у монотерапії, так і в комбінаціях, достовірно знижує індекс маси лівого шлуночка (ІМЛШ). У рандомізованому контрольованому дослідженні R. Senior et al. 1993 р. (n=151) вивчався вплив 6-місячного лікування індапамідом у дозі 2,5 мг/добу на регрес ГЛШ у пацієнтів із АГ та діастолічним АТ у діапазоні 95–120 мм рт. ст. На фоні прийому індапаміду було відзначено достовірне зниження ММЛШ порівняно з гідрохлортіазидом 25 мг на добу [9]. У дослідженні PICXEL було виявлено, що ІМЛШ зменшився достовірно більше на фоні комбінованої терапії з індапамідом, ніж на фоні терапії еналаприлом [10].

В дослідженні X-CELLENT було показано, що індапамід, як і амлодипін, здатний зменшувати добову варіабельність АТ за даними моніторування. При цьому блокатор рецепторів ангіотензину кандесартан у монотерапії на цей параметр суттєво не впливав, незважаючи на загалом порівнянну антигіпертензивну ефективність [11]. Здатність індапаміду забезпечу-

вати додаткове зниження АТ відображена і в сучасних рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC), зокрема в розділі, присвяченому веденню пацієнтів із резистентною АГ. У цих настановах зазначено, що покращення контролю АТ може бути досягнуте шляхом підвищення дози наявного діуретика або заміни його на більш ефективний тiazидоподібний препарат, зокрема хлорталідон чи індапамід [2, 3].

Тiazидоподібні діуретики, зокрема, індапамід ефективно сприяють зниженню ризику серцево-судинних подій. Він входив до схеми лікування трьох ключових досліджень: PROGRESS (профілактика повторного інсульту), ADVANCE (хворі на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет) та HYVET (лікування гіпертензії у дуже літніх пацієнтів) [12-14]. Результати цих досліджень підтвердили переваги такої терапії у пацієнтів з АГ із високим серцево-судинним ризиком, зокрема після інсульту, при наявності цукрового діабету або в осіб похилого віку. Терапія із застосуванням індапаміду виявилася безпечною та ефективною навіть для пацієнтів віком 80 років і старше.

Ураження нирок є ще одним із частих ускладнень АГ, оскільки високий АТ призводить до хронічних пошкоджень ниркової тканини та порушення її функції. Нирки є одним з основних органів-мішеней, які вражаються при АГ, тому в таких хворих часто можна спостерігати зниження ШКФ різного ступеня, і для них застосування індапаміду може мати додаткові нефропротекторні переваги. На це вказують дані порівняльних досліджень, які свідчать про покращення показників ниркової гемодинаміки та маркерів пошкодження нирок при лікуванні індапамідом порівняно з гідрохлортiazидом у пацієнтів із гіпертонією, що важливо у довгостроковій перспективі [15].

Таким чином, клінічне рішення щодо переходу з гідрохлортiazиду на індапамід з метою досягнення стабільнішого контролю АТ є патогенетично обґрунтованим і відповідає чинним європейським рекомендаціям [2, 3, 16]. Оптимальне співвідношення ефективності та безпеки робить індапамід препаратом вибору як при монотерапії, так і при комбінованій терапії різних груп пацієнтів із артеріальною гіпертензією. На жаль, на сьогодні на ринку України відсутня фіксована комбінація на основі БРА II та індапаміду.

Зазначимо, що варіабельність АТ може розглядатися як додатковий важливий показник хорошого контролю за рівнем АТ. Вона краще характеризує рівень контролю АТ, ніж досягнуті значення офісного АТ, що може мати ключове значення, наприклад, з точки зору профілактики інсульту [17]. Підвищений рівень АТ зранку, який відмічався у пацієнтки, може свідчити про недостатній ступінь нічного зниження АТ, що призводить до підвищення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, зокрема інсульту. Багато сучасних гіпотензивних препаратів 24-годинної дії зі стійким гіпотензивним ефектом протягом доби однаково знижують АТ протягом доби, як у денний, так і в нічний час. Однак такий терапевтичний підхід не є цілком оптимальним

для пацієнтів з недостатнім зниженням АТ під час нічного сну та ранковим його підвищенням, оскільки у цієї когорти осіб важливо вплинути на підвищений ризик серцево-судинних ускладнень, пов'язаний із зазначеними коливаннями АТ. Для таких пацієнтів, мабуть, кращим рішенням є призначення хоча б одного з гіпотензивних препаратів у вечірній час, що дозволить уникнути значного підвищення АТ під час нічного сну та в ранкові години з повернення добового ритму АТ до нормальних значень. Дослідження MAPEC було першим проспективним клінічним дослідженням, в якому продемонстровано зниження ризику серцево-судинних ускладнень та загальної смертності на фоні прийому гіпотензивних препаратів у вечірній час, зниження рівня АТ під час нічного сну та нормалізації добового профілю АТ [18]. Результати 20 невеликих досліджень хронофармакології антигіпертензивних препаратів, які були підсумовані у метааналізі 2011р., показали невелике, але статистично значиме зниження 24-годинного АТ при прийомі препаратів увечері в порівнянні з ранком (різниця для систолічного АТ – 1,71 мм рт. ст. (95% довірчий інтервал (ДІ) -2,78; -0,65); для діастолічного АТ – 1,38 мм рт. ст. (95% ДІ -2,13; -0,62)), однак, за відсутності аналізу несприятливих результатів, клінічне значення подібної різниці залишається неясним [19-22]. Загалом у більшості міжнародних рекомендацій, що стосуються лікування АГ, хронотерапії поки приділено мало уваги. Хронотерапія як антигіпертензивна стратегія на сьогодні залишається предметом дискусій як щодо антигіпертензивного ефекту, так і щодо впливу на результати. Необхідне проведення подальших великих ретельно спланованих рандомізованих клінічних досліджень з жорсткими кінцевими точками з метою пошуку нової потенційної ніші для даного підходу. Можна рекомендувати приймати антигіпертензивні препарати вранці або ввечері з урахуванням думки лікаря та прихильності пацієнта до терапії.

**Висновки.** Аналіз представленого клінічного випадку підтверджує доцільність індивідуалізованого підходу до вибору оптимальної антигіпертензивної терапії з урахуванням особливостей пацієнта для досягнення ефективного та стабільного контролю артеріального тиску. Наявні докази клінічних досліджень свідчать про додаткову антигіпертензивну ефективність індапаміду.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Росул Мар'яна Михайлівна – ідея, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статі;

Іванько Наталія Вікторівна – аналіз джерел літератури, підготовка тексту статі;

Корабельщикова Марина Олександрівна – аналіз джерел літератури, підготовка тексту статі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Kario K, Okura A, Hoshida S, et al. The WHO Global report 2023 on hypertension: warning of emerging hypertension burden in the globe and its treatment strategy. *Hypertens Res.* 2024;47:1099-1102 doi:10.1038/s41440-024-01622-w.
2. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874-2071 doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
3. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. ESC Scientific Document Group 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO) *Eur. Heart J.* 2024, 45(38): 3912–4018 doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
4. Sundström J, Lind L, Nowrouzi S, et al. Heterogeneity in Blood Pressure Response to 4 Antihypertensive Drugs: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(14):1160-1169 doi: 10.1001/jama.2023.3322.
5. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: Antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015; 65(5): 1041-46 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021.
6. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665 doi: 10.1136/bmj.b1665.
7. Liang W., Ma H., Cao L., et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med.* 2017; 21(11): 2634-2642 doi: 10.1111/jcmm.13205.
8. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, et al. Hydrochlorothiazide vs chlorthalidone, indapamide, and potassium-sparing/hydrochlorothiazide diuretics for reducing left ventricular hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(10):1507-1515 doi: 10.1111/jch.13386.
9. Senior R, Imbs JL, Bory M, et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 6:S106-10. PMID: 7508055.
10. Dahlöf B, Gosse P, Guéret P, et al. PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens.* 2005;23(11):2063-70 doi: 10.1097/01.hjh.0000187253.35245.dc.
11. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, et al. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension.* 2011;58(2):155-60 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174383.
12. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001 Sep 29;358(9287):1033-41 doi: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
13. Patel A; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S, Chalmers J, Neal B, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Sep 8;370(9590):829-40 doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
14. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-1898 doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
15. Wang S, Li J, Zhou X, et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens.* 2017;31(12):848-854 doi: 10.1038/jhh.2017.51.
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018;39(33):3021-3104 doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
17. Muntner P., Whittle J., Lynch A.I., et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2015; 163(5): 329-38 doi: 10.7326/M14-2803.
18. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010;27(8):1629-51 doi: 10.3109/07420528.2010.510230. PMID: 20854139.
19. Zhao P, Xu P, Wan C, et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;2011(10):CD004184 doi: 10.1002/14651858.CD004184.pub2.
20. Wu C, Zhao P, Xu P, et al. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 14;2(2):CD004184 doi: 10.1002/14651858.CD004184.pub3.
21. Lee EK, Wang S, Ng WL, et al. Evening dosing versus morning dosing of antihypertensive medications for nocturnal hypertension: a systematic review and meta-analysis of 107 randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2024;42(10):1653-1664 doi: 10.1097/HJH.0000000000003783.
22. Kim HJ, Jo SH. Nighttime administration of antihypertensive medication: a review of chronotherapy in hypertension. *Korean J Intern Med.* 2024;39(2):205-214 doi: 10.3904/kjim.2023.304.

Дата першого надходження статті до видання: 02.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 05.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

**Студент Володимир Омелянович,**  
аспірант в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»  
кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини,  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна  
Міністерства освіти і науки України;  
викладач за спеціальністю «Хірургія»,  
Комунальний заклад Львівської обласної ради  
«Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти»;  
медичний директор,  
Товариство з обмеженою відповідальністю  
«Центр Медичної 3D Діагностики»  
[student.volodymyr@gmail.com](mailto:student.volodymyr@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>  
м. Харків, Україна

**Гладких Федір Володимирович,**  
доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»,  
доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна  
Міністерства освіти і науки України;  
старший науковий співробітник,  
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва  
Національної академії медичних наук України»  
[fedir.hladkykh@gmail.com](mailto:fedir.hladkykh@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>  
м. Харків, Україна

**Лядова Тетяна Іванівна,**  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології,  
декан медичного факультету  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна  
Міністерства освіти і науки України  
[t.lyadova@karazin.ua](mailto:t.lyadova@karazin.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>  
м. Харків, Україна

**Матвієнко Марія Сергіївна,**  
доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»,  
доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії,  
анестезіології та паліативної медицини  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна  
Міністерства освіти і науки України  
[mariia.matvieienko@karazin.ua](mailto:mariia.matvieienko@karazin.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>  
м. Харків, Україна

## **Особливості білкового обміну при німесулід-індукованому ураженні печінки та його відновлення під впливом безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів**

Німесулід є селективним інгібітором циклооксигенази-2, який широко застосовують для лікування гострого болю та запальних процесів, однак його використання пов'язане з ризиком токсичного ураження печінки. Одним із провідних проявів такого ушкодження є пригнічення синтетичної функції гепатоцитів, що супроводжується зниженням концентрації білків плазми крові, насамперед альбумінів. Гіпоальбумінемія відображає порушення білоксинтезувальної функції печінки та має важливе патолофізіологічне і прогностичне значення.

Мета роботи – охарактеризувати порушення білкового обміну у щурів за умов німесулід-індукованого ураження печінки та оцінити відновлювальну ефективність безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів порівняно з референс-препаратом силібором.

Дослідження виконано на 42 щурах масою 200–220 г, розподілених на 6 груп. Ураження печінки моделювали внутрішньошлунковим введенням німесуліду у дозі 80 мг/кг протягом 5 діб. Тваринам вводили силібор 50 мг/кг, кріоекстракт плаценти 2,5 мл/кг,

кріоекстракт селезінки 5,0 мл/кг та кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин 0,6 мл/кг. На 10 добу визначали загальний білок, альбуміни та глобуліни у сироватці крові.

Введення німесуліді спричиняло виражене пригнічення білкового гомеостазу: загальний білок знижувався до 36,0 г/л, альбуміни зменшувалися до 12,0 г/л, що зумовлювало зниження співвідношення альбумінів до глобулінів до 0,6. Такий профіль свідчить про синтетичну недостатність печінки. Силібор частково коригував порушення: загальний білок підвищувався до 52,0 г/л, альбуміни – до 24,0 г/л. Найбільш виражене відновлення спостерігали після введення кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки: рівень альбумінів досягав відповідно 31,0 та 30,0 г/л, загальний білок наближався до інтактних значень, а співвідношення альбумінів до глобулінів нормалізувалося. Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин також підвищувало загальний білок та альбуміни, однак супроводжувалося відносно вищим рівнем глобулінів, що може відображати імуномодуючий компонент дії.

П'ятиденне введення німесуліді призводить до вираженого пригнічення білоксинтезувальної функції печінки зі зниженням співвідношення альбумінів до глобулінів. Силібор забезпечує часткову корекцію порушень. Найбільш ефективне відновлення білкового профілю та показників синтетичної функції печінки забезпечують кріоекстракт плаценти та кріоекстракт селезінки.

**Ключові слова:** німесулід, печінка, загальний білок, альбуміни, глобуліни, кріоекстракт, кріоконсервування, мезенхімальні стовбурові клітини.

**Student Volodymyr Omelianovych**, PhD-student in Health Care in specialty «Medicine», Department of General Surgery, Anaesthesiology and Palliative Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Lecturer in the specialty “Surgery”, Municipal Institution of the Lviv Regional Council Lviv Medical Applied College of Postgraduate Education; Medical Director, LLC «Center of Medical 3D Diagnostics», student.volodymyr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>, Kharkiv, Ukraine

**Hladkykh Fedir Volodymyrovych**, PhD in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", fedir.hladkykh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, Kharkiv, Ukraine

**Liadova Tetyana Ivanivna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the Medical Faculty, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, t.lyadova@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, Kharkiv, Ukraine

**Matvieienko Mariia Serhiivna**, PhD in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, mariia.matvieienko@karazin.ua, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, Kharkiv, Ukraine

## **Peculiarities of protein metabolism in nimesulide-induced liver injury and its restoration under the influence of cell-free cryopreserved biological agents**

Nimesulide is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor widely used for the treatment of acute pain and inflammatory conditions; however, its use is associated with a risk of toxic liver injury. One of the key manifestations of such damage is suppression of the synthetic function of hepatocytes accompanied by decreased plasma protein levels, particularly albumins. Hypoalbuminemia reflects impaired hepatic protein synthesis and has important pathophysiological and prognostic significance.

**Objective:** To characterize protein metabolism disturbances in rats with nimesulide-induced liver injury and to evaluate the restorative efficacy of cell-free cryopreserved biological agents compared with the reference hepatoprotective drug, Silibor.

The study was performed on 42 rats weighing 200–220 g divided into six groups. Liver injury was induced by intragastric administration of nimesulide at a dose of 80 mg/kg for five days. Animals received Silibor 50 mg/kg, cryoextract of placenta 2.5 ml/kg, cryoextract of spleen 5.0 ml/kg, and conditioned medium of mesenchymal stem cells 0.6 ml/kg. On day 10, total protein, albumins, and globulins were determined in blood serum.

Nimesulide administration caused a pronounced impairment of protein homeostasis: total protein decreased to 36.0 g/L and albumins to 12.0 g/L, resulting in a reduced albumin-to-globulin ratio of 0.6. This profile indicates hepatic synthetic insufficiency. Silibor partially corrected these disturbances: total protein increased to 52.0 g/L and albumins to 24.0 g/L. The most pronounced recovery was observed after administration of cryoextract of placenta and cryoextract of spleen: albumin levels reached 31.0 and 30.0 g/L, respectively; total protein approached intact values, and the albumin-to-globulin ratio improved markedly (with normalization observed primarily in the placenta cryoextract group). Conditioned medium of mesenchymal stem cells also increased total protein and albumins; however, it was accompanied by a relatively higher globulin level, which may reflect an immunomodulatory component of its action.

Five-day administration of nimesulide leads to a marked suppression of the hepatic protein-synthesizing function with a decrease in the albumin-to-globulin ratio. Silibor provides partial correction of these disturbances. The most effective restoration of the protein profile and indicators of hepatic synthetic function is achieved with cryoextract of placenta and cryoextract of spleen.

**Key words:** nimesulide, liver, total protein, albumins, globulins, cryoextract, cryopreservation, mesenchymal stem cells.

**Вступ.** Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) залишаються однією з найбільш широко застосовуваних груп лікарських препаратів. Німесулід (НІМ) – селективний інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) – використовується для лікування гострого болю та запальних процесів, однак його застосування асоціюється з клінічно значущим, хоч і відносно рідкісним ризиком гепатотоксичності, що підтверджено систематичними узагальненнями та даними міжнародних

реєстрів. Зокрема, метааналіз контрольованих і спостережних досліджень показав підвищення ризику печінкових побічних реакцій при застосуванні НІМ порівняно з деякими іншими НПЗЗ [1]. У серії з 57 випадків тяжкого ураження печінки, зібраній на базі іспанського та латиноамериканського реєстрів, НІМ найчастіше асоціювався з жовтяницею та переважно гепатоцелюлярним/змішаним біохімічним фенотипом, що підкреслює його потенціал до клінічно вираженої дисфункції

печінки [2]. Важливо, що саме порушення синтетичної функції печінки (зокрема зниження синтезу білків плазми) є одним із ключових проявів токсичного ураження гепатоцитів, який має як патофізіологічне, так і прогностичне значення.

Печінка є центральним органом білкового обміну, забезпечуючи синтез альбуміну, значної частини глобулінової фракції, транспортних білків і численних білків гострої фази. Альбумін становить найбільшу частку білків плазми й відображає інтегральний стан синтезу в гепатоцитах, катаболізму та розподілу білка між внутрішньосудинним і позасудинним компартментами [3]. Водночас альбумін розглядають не лише як «маркер харчування», а як негативний білок гострої фази, рівень якого знижується під впливом системного запалення, зміни судинної проникності та перерозподілу білків [3]. Тому при токсичному ураженні печінки, яке часто супроводжується стерильним запаленням і оксидативним стресом, зниження альбуміну може бути наслідком як прямого пригнічення синтезу в печінці, так і запально-опосередкованих механізмів.

Окремої уваги заслуговує альбумін-глобулінове співвідношення (А/Г) як чутливий інтегральний показник дисбалансу білкових фракцій. За умов ураження печінки з переважною гіпоальбумінемією та відносно збереженими/менш зміненими глобулінами А/Г закономерно зменшується, що відображає зсув білкового профілю в бік запального/імунного компонента. У клінічній медицині А/Г та споріднені індекси використовують як запально-асоційовані маркери у різних патологіях, підкреслюючи їх зв'язок із системною запальною відповіддю та прогнозом [4]. Хоча такі роботи не є «НІМ-специфічними», вони важливі для обґрунтування того, чому оцінка А/Г у моделі токсичного ураження печінки є патогенетично релевантною.

З позицій доказової патобіохімії, ключовими універсальними ланками токсичного ураження гепатоцитів є мітохондріальна дисфункція, енергетичний дефіцит, оксидативний стрес, порушення кальцієвого гомеостазу, активація шляхів програмованої загибелі клітин і вторинна стерильна запальна відповідь (рис. 1) [5, 6]. Оксидативний стрес у сучасних оглядах розглядається як одна з найбільш послідовно відтворених патогенетичних «платформ», що поєднує первинну токсичну дію ксенобіотика з ушкодженням мітохондрій, ліпідів, білків і ДНК та з формуванням запального мікрооточення в печінці [6]. Мітохондрії, у свою чергу, є не тільки джерелом реактивних форм кисню, але й «вузлом», через який токсичні сигнали трансформуються в порушення енергетики та синтетичних процесів гепатоцита, включно з білковим синтезом [5].

У цьому контексті порушення білкового обміну при токсичному ураженні печінки має подвійне походження. По-перше, пряме ушкодження гепатоцитів (через енергетичний дефіцит і стрес-шляхи) обмежує здатність клітини підтримувати високоенергозалежні процеси, включно з транскрипцією/трансляцією та секрецією білків плазми. По-друге, запальна відповідь системного рівня зумовлює «переналаштування» печінкового білкового синтезу на користь білків гострої фази з паралельним зниженням синтезу альбуміну як

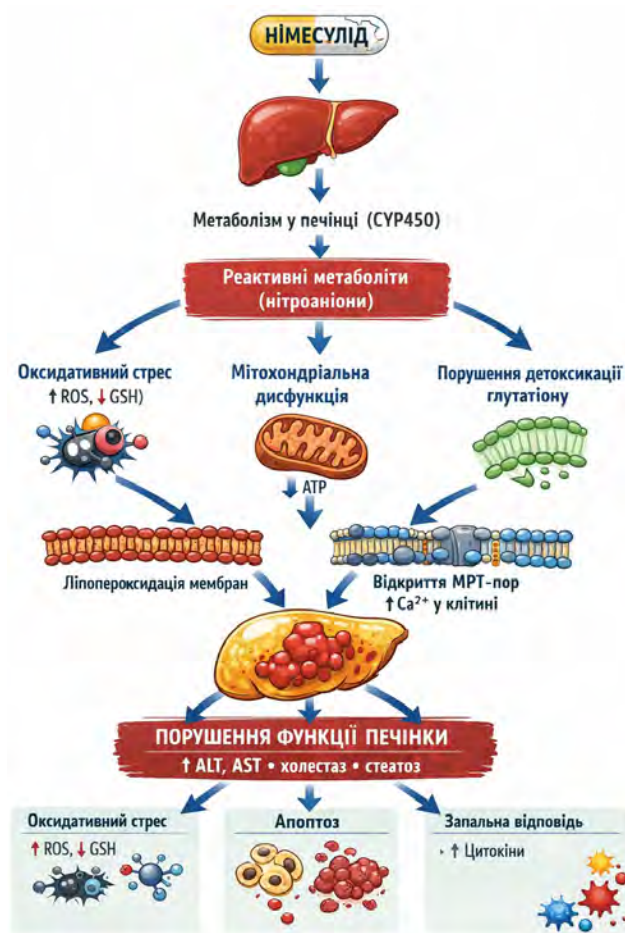


Рис. 1. Патогенетичні механізми гепатотоксичності німесулід: роль метаболічної активації та мітохондріальної дисфункції

негативного білка гострої фази [3, 7]. Отже, навіть за однакового ступеня цитолізу, білковий профіль може суттєво варіювати залежно від домінування «метаболічно-токсичної» або «запально-цитокінової» компоненти ушкодження.

Функціонально альбумін має важливе значення як головний плазматичний переносник лігандів і компонент антиоксидантного захисту. Експериментальні дані на гепатоцитарній лінії HepG2 показали, що підвищення внутрішньоклітинного/секреторного альбуміну асоціюється зі зниженням показників оксидативного ушкодження, тоді як пригнічення альбумінової ланки супроводжується зростанням рівня активних форм кисню (АФК; Reactive Oxygen Species – ROS) [8]. Окремо продемонстровано, що сама молекула альбуміну може здійснювати цитопротекцію печінкової тканини в умовах запального ушкодження, зменшуючи ефекти TNF- $\alpha$ -індукованої імунопатології [9]. У такий спосіб гіпоальбумінемія при токсичному ураженні печінки є не лише «наслідком», а потенційно й фактором, який поглиблює дисбаланс між прооксидантними та антиоксидантними впливами.

Враховуючи наведене, модель НІМ-індукованого ураження печінки є патогенетично релевантною для дослідження порушень білкового обміну з кількох при-

чин. По-перше, на рівні доказової клініки для НІМ описані випадки тяжкого ураження печінки та підтверджений зв'язок із підвищеним ризиком гепатотоксичності у порівняльних аналізах [1, 2]. По-друге, сучасні уявлення про токсичне ураження печінки підкреслюють роль універсальних механізмів (оксидативний стрес/мітохондріальна дисфункція), які безпосередньо пов'язані зі зниженням синтетичної функції та формуванням гіпоальбумінемії [5, 6]. По-третє, оцінка загального білка, альбумінів, глобулінів та А/Г дає можливість розділити (принаймні частково) внесок «синтетичної недостатності» та «запального перерозподілу» білків, що є принципово важливим для інтерпретації ефектів коригуючих втручань.

Окремим напрямом сучасної експериментальної медицини є пошук безклітинних біологічних підходів до корекції токсичних уражень печінки, які можуть поєднувати протизапальні, антиоксидантні та регенераторні ефекти без ризиків, притаманних клітинній терапії. Зокрема, кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) продемонструвало здатність послаблювати оксидативне ушкодження гепатоцитів *in vitro* через регуляцію сигнальних осей, пов'язаних зі стрес-відповіддю [10]. У тваринних моделях гострої печінкової недостатності, індукованої ацетаминофеном, також описано протекторний ефект фракції КС-МСК із покращенням біохімічних і гістологічних показників та ознак регенерації печінки [11]. Паралельно, плацентарні екстракти в експерименті демонстрували гепатопротекторні властивості за різних моделей токсичного ураження: зокрема, людський плацентарний екстракт послаблював метотрексат-індувану гепатотоксичність у щурів із зменшенням оксидативного стресу та запальних маркерів [12]. У низці експериментальних досліджень продемонстровано виражений гепатопротекторний потенціал кріоекстракту плаценти (КЕП), який реалізується через антиоксидантні, мембраностабілізуючі та метаболічно модулюючі механізми. Зокрема, на моделі D-галактозамінового гепатиту встановлено, що введення КЕП сприяє нормалізації біохімічних показників функціонального стану печінки, покращує білоксинтезувальну функцію та зменшує прояви цитолітичного синдрому, що свідчить про відновлення метаболічного гомеостазу гепатоцитів [13]. Подальші дослідження показали, що КЕП здатний модулювати процеси ліпопероксидації та антиоксидантного захисту печінкової тканини, знижуючи інтенсивність перекисного окиснення ліпідів і стабілізуючи клітинні мембрани, при цьому виявлено роль статевих чинників у вираженості оксидативного ушкодження та ефективності корекції [14]. На моделі парацетамол-індукованої гепатотоксичності показано, що кріоконсервованій екстракт плаценти запобігає розвитку некротично-дистрофічних змін печінкової тканини, зменшує оксидативний стрес і сприяє відновленню структурно-функціональної цілісності гепатоцитів, підтверджуючи його перспективність як засобу профілактики та терапевтичної корекції токсичних уражень печінки [15]. Дані такого типу створюють біологічне підґрунтя для припущення, що безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби

(БКБЗ) можуть впливати на ключові ланки патогенезу, а отже – потенційно відновлювати й показники білкового обміну.

Таким чином, актуальність дослідження порушень білкового обміну за умов НІМ-індукованого ураження печінки визначається: (1) наявністю доказів клінічно значущої гепатотоксичності НІМ та тяжких фенотипів ураження печінки; (2) патогенетичною роллю оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції у формуванні синтетичної недостатності печінки, що напряду віддзеркалюється в гіпоальбумінемії та зміні А/Г; (3) функціональною значущістю альбуміну як учасника антиоксидантного та протизапального захисту, що робить його не лише маркером, а й потенційним модифікатором перебігу ушкодження; (4) наявністю сучасних експериментальних підходів клітин-вільної біотерапії, які демонструють антиоксидантні/протизапальні ефекти й можуть бути релевантними для відновлення показників білкового гомеостазу.

**Мета дослідження** – охарактеризувати порушення білкового обміну у щурів за умов німесулід-індукованого ураження печінки та оцінити відновлювальну ефективність безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів у порівнянні з референс-препаратом силібором.

**Методологія та методи дослідження.** У роботі використовували три різновиди БКБЗ: КЕП, кріоекстракт селезінки (КЕС) та КС-МСК. Зазначені препарати одержували відповідно до уніфікованих біотехнологічних процедур із суворим дотриманням правил асептики, біобезпеки та технологій кріозбереження. Такий підхід забезпечував стабільність складу та збереження біологічної активності низькомолекулярних пептидів, цитокінів, факторів росту й інших функціонально значущих молекулярних компонентів.

Експериментальні дослідження проведено на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп (табл. 1) по 7 тварин. Всі експериментальні дослідження проведено згідно вимог належної лабораторної практики «GLP» (*Good Laboratory Practice*), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та ін.). Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна МОН України (витяг з протоколу № 2/3 від 10 грудня 2025 р.).

У якості референс-препарату застосовували силібор («Силібор 35», ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Україна) – стандартизований рослинний екстракт із насіння розторопші плямистої (*Silybum marianum*) [16, 17]. Силібор вводили в/шл у дозі 50 мг/кг

1, 3, 5, 7 та 9 дні (усього 5 введень) [17, 18, 19]. На 5, 7, та 9 дні експерименту референс-препарат силібор вводили нарізно з досліджуванним НПЗЗ – за 60 хв до НІМ.

Для моделювання НПЗЗ-індукованої гепатопатії внутрішньошлунково (в/шл) 1 р/д вводили НІМ (ПАТ «Лубнифарм», м. Лубни, Полтавська обл., Україна) у дозі 80 мг/кг маси тіла щоденно протягом 5 днів [24]. Досліджувані БКБЗ (КЕП, КЕС та КС-МСК) вводили через день у лікувально-профілактичному режимі (рис. 2) – двічі до початку введення НІМ та тричі нарізно з НІМ (за 60 хв до введення НІМ), відповідно на 1, 3, 5, 7 та 9 дні (усього 5 введень).



Рис. 2. Дизайн дослідження гепатопротективної активності БКБЗ на моделі НІМ-індукованої гепатопатії

На 10 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації [25], після чого відбирали змішану венозно-артеріальну кров у центрифужні пробірки, сироватку виділяли центрифугуванням протягом 15 хв при 3000 об/хв. Рівень загального білка та вміст білкових фракцій визначали методом Lowry O. H. et al. спектрофотометрично при  $\lambda = 546$  нм. Фракції (альбуміни, глобуліни) визначали нефелометрично у фосфатних буферах ( $\lambda = 625$  нм) та виражали у г/л [26].

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали з використанням програмного пакета Microsoft Office Excel, який застосовували для первинної обробки результатів, обчислення показників варіаційної статистики та графічної візуалізації даних. Характер розподілу показників у вибірках оцінювали за W-критерієм Шапіро-Вілка (Shapiro-Wilk test,  $n < 50$ ), що є чутливим інструментом для аналізу невеликих вибірок і дозволяє визначити відповідність емпіричних даних нормаль-

ному розподілу. Однорідність дисперсій перевіряли за критерієм Левена (Levene's test). За умов нормального розподілу міжгрупові відмінності для незалежних вибірок визначали за t-критерієм Ст'юдента, який дозволяє оцінювати різницю середніх значень з урахуванням стандартної похибки. Рівень статистичної значущості приймали на рівні  $p < 0,05$ . Дані з нормальним розподілом подавали у вигляді  $M \pm m$  ( $M \pm SE$ ), де  $M$  – середнє значення,  $m$  (SE) – стандартна похибка середнього, із зазначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Якщо хоча б в одній із груп розподіл відрізнявся від нормального, для порівняння незалежних вибірок застосовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. У цьому випадку результати наводили у форматі  $Me$  [LQ; UQ], де  $Me$  – медіана, LQ – нижній кватиль (25-й перцентиль), а UQ – верхній кватиль (75-й перцентиль). Для графічної ілюстрації отриманих результатів застосовували «шухлядові» діаграми з «вусами» (box-and-whiskers plots) [27, 28].

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Аналіз показників білкового гомеостазу дозволив чітко простежити характер гепатотоксичного впливу НІМ і оцінити ефективність різних коригуючих засобів. У інтактних щурів спостерігався збалансований стан білкового обміну: рівень ЗБ становив 65,0 [55,0–75,0] г/л, альбуміни – 33,0 [29,5–40,0] г/л, глобуліни – 30,3±5,4 г/л (95%ДІ: 19,8–40,8), а А/Г дорівнювало 1,4±0,30 (95%ДІ: 0,8–2,0). Ці параметри відображали стабільну синтетичну функцію печінки та збалансовану участь білкових фракцій у підтриманні гомеостазу.

На тлі введення НІМ у щурів контрольної групи зафіксовано істотне пригнічення білкового обміну. Рівень ЗБ знизився до 36,0 [30,5–46,5] г/л, що було на 44,6% нижче від інтактних значень ( $p < 0,001$ ). Вміст альбумінів (табл. 2) впав до 12,0 [9,0–18,5] г/л, тобто на 63,6% менше від норми ( $p < 0,001$ ), що свідчить про значне зниження синтетичної здатності печінки.

Водночас концентрація глобулінів зменшилася лише до 25,0±2,7 г/л (95%ДІ: 19,7–30,3), що становило 17,5% відхилення від інтактних, але без статистичної значущості ( $p = 0,4$ ). Саме така диспропорція між зниженням альбумінів і відносно збереженими глобулінами призвела до різкого падіння А/Г – до 0,6±0,11 (95%ДІ: 0,4–0,8), що було на 61,8% нижче від інтактних тварин

Таблиця 1

Розподіл експериментальних тварин за групами та умовами моделювання і лікування НІМ-індукованої гепатопатії (N=42)

Група	n	Умови експерименту
I	7	інтактні щури, яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні експерименту в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура [20];
II	7	щури зі змодельованою НІМ-індукованою гепатопатією без лікування (контрольна група), яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні в/м вводили 0,9 % розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг [20];
III	7	щури зі змодельованою НІМ-індукованою гепатопатією, яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні експерименту в/шл вводили референс-препарат силібор у дозі 50 мг/кг [18];
IV	7	щури зі змодельованою НІМ-індукованою гепатопатією, яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [21];
V	7	щури зі змодельованою НІМ-індукованою гепатопатією, яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [22];
VI	7	щури зі змодельованою НІМ-індукованою гепатопатією, яким на 1, 3, 5, 7 та 9 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [23]

( $p=0,009$ ). Це підтверджує розвиток характерного для гепатопатії дисбалансу білкових фракцій, де провідним механізмом виступає гіпоальбумінемія (рис. 4).

Концентрація альбумінів підвищилася до 24,0 [22,0–27,5] г/л, що вдвічі перевищувало контрольні значення ( $p<0,01$ ), але все ще залишалося нижчим від норми. Глобуліни в цій групі дорівнювали 29,0±3,5 г/л (95%ДІ: 22,1–35,9), що не відрізнялося від контролю ( $p=0,4$ ). А/Г підвищилося до 1,0±0,17 (95%ДІ: 0,6–1,3), що на 81,1% перевищувало контроль ( $p=0,024$ ). Це

свідчить про помірне відновлення синтетичної активності печінки та часткове відновлення балансу між білковими фракціями під впливом препарату.

Більш виразні ефекти продемонстрував КЕП. У групі щурів з НІМ, яким вводили КЕП, рівень ЗБ підвищився до 58,0 [50,0–59,0] г/л, що на 61,1% перевищувало контроль ( $p=0,005$ ). Альбуміни досягли 31,0 [27,5–34,0] г/л, що відповідало зростанню на 158,3% порівняно з контролем ( $p<0,001$ ) і було близьким до інтактних значень. Це забезпечило значне покращення

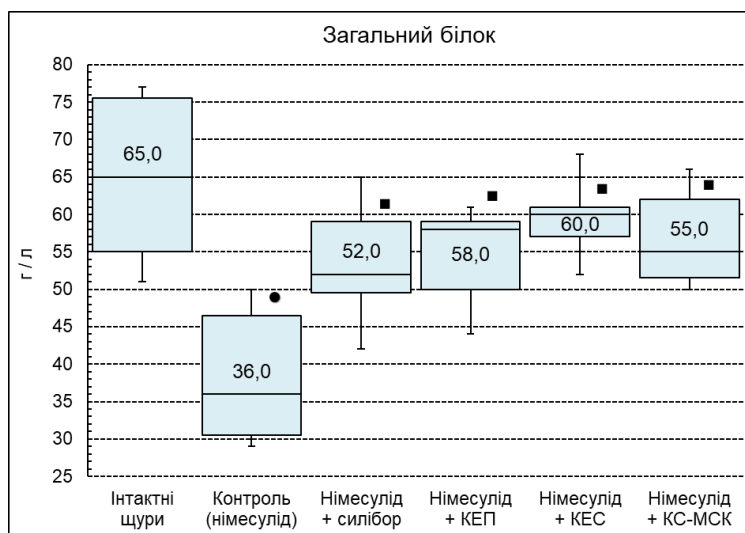
Таблиця 2

**Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на показники білкового гомеостазу в сироватці крові щурів з НІМ-індукованою гепатопатією, г/л (М ± m (95 % ДІ), n=42)**

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання	Умови експерименту					
	I (1) група Інтактні щури	II (2) група Контроль (НІМ)	III (3) група НІМ + силібор	IV (4) група НІМ + КЕП	V (5) група НІМ + КЕС	VI (6) група НІМ + КС-МСК
<i>n</i>	7	7	7	7	7	7
Альбуміни, г/л	33,0 [29,5; 40,0]	12,0 [9,0; 18,5] $p_1<0,001$ [63,6%]	24,0 [22,0; 27,5] $p_2<0,01$ [100,0%]	31,0 [27,5; 34,0] $p_2<0,001$ [158,3%] $p_3=0,018$ [29,2%]	30,0 [26,5; 34,0] $p_2<0,001$ [150,0%] $p_3=0,06$ [25,0%]	25,0 [20,5; 27,0] $p_2<0,01$ [108,3%] $p_3=0,4$ [4,2%]
Глобуліни, г/л	30,3±5,4 (95 % ДІ: 19,8–40,8)	25,0±2,7 (95 % ДІ: 19,7–30,3) $p_1=0,4$ [17,5%]	29,0±3,5 (95 % ДІ: 22,1–35,9) $p_2=0,4$ [16,0%]	23,4±2,8 (95 % ДІ: 17,9–29,0) $p_2=0,4$ [6,3%] $p_3=0,2$ [19,2%]	29,7±3,1 (95 % ДІ: 23,7–35,7) $p_2=0,3$ [18,9%] $p_3=0,9$ [2,5%]	32,7±2,5 (95 % ДІ: 27,9–37,5) $p_2=0,1$ [30,9%] $p_3=0,4$ [12,8%]

Примітки.

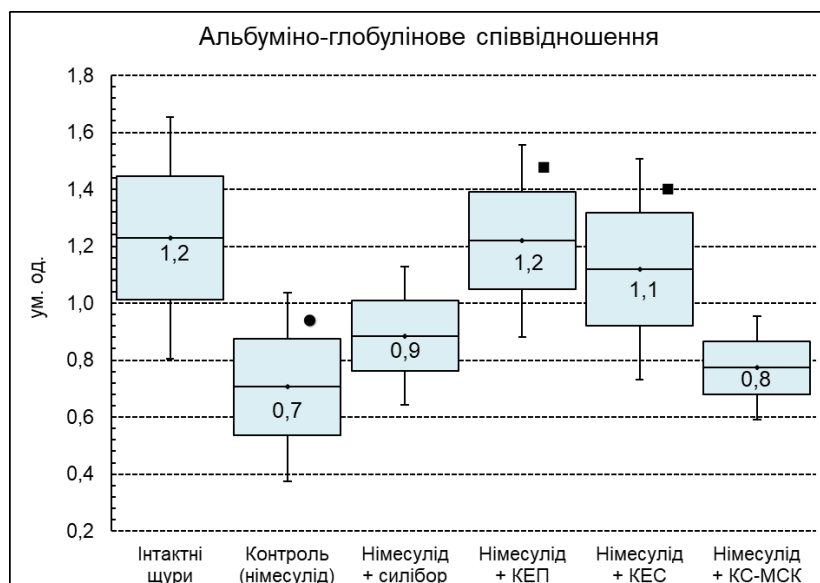
1.  $p_1$  – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
3. Індексом  $1, 2, 3$  вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.
4. Використання силібору сприяло частковій корекції порушень. Рівень ЗБ зріс до 52,0 [49,5–59,0] г/л, що на 44,4% перевищувало показники контролю ( $p=0,006$ ), хоча не досягав інтактних значень (рис. 3).



**Рис. 3 Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на рівень загального білка у крові щурів з НІМ-індукованою гепатопатією**

Примітки.

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.
4. ● –  $p < 0,05$  відносно показників інтактних щурів;
5. ■ –  $p < 0,05$  відносно показників щурів з НІМ-індукованою гепатопатією без лікування (контрольна група).



**Рис. 4. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на значення альбумін-глобулінового співвідношення у крові щурів з НІМ-індукованою гепатопатією**

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95 % довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● –  $p < 0,05$  відносно показників інтактних щурів;
5. ■ –  $p < 0,05$  відносно показників щурів з НІМ-індукованою гепатопатією без лікування (контрольна група).

А/Г – до  $1,5 \pm 0,22$  (95%ДІ: 1,0–1,9), що майже дорівнювало інтактним показникам і на 192,4% перевищувало контроль ( $p=0,002$ ). Водночас концентрація глобулінів складала  $23,4 \pm 2,8$  г/л (95%ДІ: 17,9–29,0), не відрізняючись від контролю ( $p=0,4$ ). Таким чином, КЕП відновлював білковий гомеостаз переважно за рахунок зростання рівня альбумінів, тоді як вплив на глобуліни був мінімальним.

Схожі тенденції спостерігалися у групі щурів з НІМ, яким вводили КЕС. ЗБ у них становив  $60,0$  [57,0–61,0] г/л, що було на 66,7% вище контролю ( $p < 0,001$ ) і максимально наближалось до інтактних значень. Концентрація альбумінів зросла до  $30,0$  [26,5–34,0] г/л, що перевищувало контрольні показники на 150,0% ( $p < 0,001$ ). Глобуліни дорівнювали  $29,7 \pm 3,1$  г/л (95%ДІ: 23,7–35,7), що не відрізнялося від контролю ( $p=0,3$ ). А/Г підвищилось до  $1,1 \pm 0,20$  (95%ДІ: 0,7–1,5), що на 129,9% перевищувало контрольні значення ( $p=0,013$ ). Таким чином, КЕС забезпечував суттєву нормалізацію білкового гомеостазу, хоча повного відновлення А/Г до рівня інтактних щурів не спостерігалося.

Найбільш показові результати відзначалися у групі з НІМ, яким вводили КС-МСК. ЗБ становив  $55,0$  [51,5–62,0] г/л, що на 52,8% перевищувало контроль ( $p=0,001$ ). Концентрація альбумінів у цій групі дорівнювала  $25,0$  [20,5–27,0] г/л, що на 108,3% вище порівняно з контролем ( $p < 0,01$ ), однак менше, ніж у групах КЕП і КЕС. Натомість глобуліни були найвищими серед усіх дослідних груп –  $32,7 \pm 2,5$  г/л (95%ДІ: 27,9–37,5), що перевищувало контроль на 30,9%, хоча різниця не

досягала статистичної значущості ( $p=0,1$ ). Водночас А/Г підвищилось до  $0,8 \pm 0,09$  (95%ДІ: 0,6–1,0), що було на 60,9% вище контролю ( $p=0,04$ ), але залишалось нижчим за рівень інтактних тварин. Це свідчить, що КС-МСК впливав на білковий гомеостаз інакше: його ефект був пов'язаний як із підвищенням альбумінів, так і з виразним збільшенням глобулінів, що частково пояснює збереження зниженого А/Г.

Узагальнюючи наведені результати, можна виділити кілька ключових закономірностей. По-перше, введення НІМ призводило до значного пригнічення синтетичної функції печінки з розвитком гіпоальбумінемії та падіння А/Г, що відображає тяжкі прояви гепатопатії. По-друге, усі коригуючі засоби виявляли виражений гепатопротекторний ефект, проте відрізнялися за механізмами дії. Силібор забезпечував часткове відновлення ЗБ і альбумінів, що відповідало його клінічно відомим властивостям. КЕП і КЕС мали найбільш виразний вплив на рівень альбумінів і відновлення А/Г, що вказує на їхню здатність активно стимулювати білковий синтез. КС-МСК проявляв комбіновану дію, впливаючи як на альбуміни, так і на глобуліни, але з менш виразним ефектом на А/Г. По-третє, серед усіх досліджених БКБЗ саме КЕП та КЕС виявилися найбільш ефективними у відновленні білкового обміну до рівня, близького до інтактних тварин, тоді як КС-МСК показав інший, більш комплексний механізм корекції, поєднуючи збільшення обох білкових фракцій.

Таким чином, проведене дослідження дозволяє розглянути НІМ-індуковане ураження печінки як модель,

у якій порушення білкового гомеостазу виступає не лише лабораторним «відбитком» цитотоксичності, а інтегральним маркером зниження синтетичної функції гепатоцитів і перерозподілу білкових фракцій у відповідь на стерильне запалення та оксидативний стрес. Така інтерпретація узгоджується з даними, що НІМ асоціюється з ризиком клінічно значущих печінкових побічних реакцій і може проявлятися тяжкими наслідками у порівнянні з частиною інших НПЗЗ, що підтверджено метааналітичними узагальненнями та реєстровими спостереженнями [1, 2]. У межах моделі, застосованої в експерименті, ключовою характеристикою токсичного фенотипу стала диспропорційність змін фракцій: у щурів контрольної групи на тлі НІМ зафіксовано зниження ЗБ до 36,0 [30,5–46,5] г/л ( $p < 0,001$ ), при цьому альбуміни знизилися до 12,0 [9,0–18,5] г/л ( $p < 0,001$ ), а глобуліни залишалися відносно збереженими – 25,0 $\pm$ 2,7 г/л ( $p = 0,4$ ). Такий профіль є патогенетично показовим: у токсичному ураженні печінки провідним механізмом зменшення білків плазми, як правило, виступає гіпоальбумінемія, тоді як глобулінова фракція може знижуватися меншою мірою або демонструвати інерційність змін, відображаючи інший часовий горизонт синтезу/катаболізму та участь імунзапального компонента. Концептуально це узгоджується із сучасними уявленнями про роль альбуміну як багатфункціональної молекули, яка віддзеркалює не тільки нутритивний статус, а й баланс запалення, ендотеліальної проникності, оксидативних процесів і системної відповіді; у клінічних позиційних документах підкреслюється, що «кількісний» дефіцит альбуміну супроводжується «якісними» змінами його ліганд-зв'язувальної та антиоксидантної активності, що здатне підсилювати ушкоджувальні каскади [30]. Відповідно, різке зменшення А/Г до 0,6 $\pm$ 0,11 ( $p = 0,009$ ) у щурів контрольної групи доцільно розглядати як інтегральний індекс дисбалансу між синтетичною недостатністю (домінування гіпоальбумінемії) та відносною «стійкістю» або вторинними зрушеннями глобулінової ланки, що віддзеркалює комплексність ураження і потенційні відмінності в мішенях корекції.

Важливим результатом є диференційований характер відновлення білкового профілю під впливом референс-препарату та БКБЗ, що дає підстави обговорювати неоднакові механізми корекції. Силібор забезпечував часткове відновлення ЗБ до 52,0 [49,5–59,0] г/л ( $p = 0,006$ ) і підвищення альбумінів до 24,0 [22,0–27,5] г/л ( $p < 0,01$ ), тоді як глобуліни істотно не змінювалися ( $p = 0,4$ ), а А/Г підвищувалося до 1,0 $\pm$ 0,17 ( $p = 0,024$ ). Такий патерн узгоджується з уявленнями про гепатопротекторний потенціал екстрактів *Silybum marianum*, які реалізують антиоксидантні, мембраностабілізуючі та протизапальні ефекти, а також здатність модулювати сигнальні шляхи, залучені до відновлення гепатоцитарного метаболізму [31]. У межах доказової інтерпретації це можна трактувати як корекцію «фону ушкодження» (зменшення оксидативного навантаження та стабілізація клітинних мембран), що створює умови для часткового відновлення білосинтезуальної функції, однак не гарантує повної нормалізації за обмеженого вікна спостереження та за високої інтенсивності токсичного

впливу (НІМ 80 мг/кг протягом 5 днів). Разом з тим, слід враховувати потенційні джерела варіабельності: у групах із ненормальним розподілом (ЗБ, альбуміни) медіанні значення та квартилі чутливі до міжіндивідуальних відмінностей відповіді на токсикант і лікування, що може відображати гетерогенність метаболічної активації НІМ, резервів антиоксидантної системи та індивідуальної реактивності запальної відповіді.

На цьому тлі більш виразний «альбумін-орієнтований» профіль відновлення під впливом КЕП та КЕС є концептуально значущим. У групі щурів з НІМ, яким вводили КЕП, альбуміни досягали 31,0 [27,5–34,0] г/л ( $p < 0,001$ ), А/Г – 1,5 $\pm$ 0,22 ( $p = 0,002$ ), а ЗБ – 58,0 [50,0–59,0] г/л ( $p = 0,005$ ), при відсутності значущих зрушень глобулінів ( $p = 0,4$ ). Аналогічно, у групі щурів з НІМ, яким вводили КЕС, ЗБ підвищувався до 60,0 [57,0–61,0] г/л ( $p < 0,001$ ), альбуміни – до 30,0 [26,5–34,0] г/л ( $p < 0,001$ ), А/Г – до 1,1 $\pm$ 0,20 ( $p = 0,013$ ), за відсутності статистично значущих змін глобулінів ( $p = 0,3$ ). Вказані результати доцільно розглядати як свідчення того, що КЕП та КЕС можуть впливати на первинну «вузьку ланку» ураження – білосинтезуальну функцію гепатоцитів, зокрема відновлення синтезу/секреції альбуміну. Механістично це може реалізовуватися через зниження оксидативного стресу, стабілізацію мітохондріальної енергетики, модуляцію цитокінового профілю та створення регенераторного мікрооточення, що є логічно узгодженим із загальними уявленнями про «клітин-вільні» біологічні підходи, у яких ефект визначається сукупністю біологічно активних молекул, здатних регулювати запалення та репарацію. У контексті безпеки й трансляційності важливо, що саме безклітинні підходи розглядаються як потенційно керованіші за клітинні технології щодо ризиків імуногенності та тромботичних/емболічних ускладнень, хоча пряме перенесення експериментальних ефектів у клініку потребує окремих доказів і стандартизації складу препаратів.

Відмінним виглядає профіль відповіді на КС-МСК, де спостерігалось підвищення ЗБ до 55,0 [51,5–62,0] г/л ( $p = 0,001$ ) і альбумінів до 25,0 [20,5–27,0] г/л ( $p < 0,01$ ), але А/Г залишалося зниженим – 0,8 $\pm$ 0,09 ( $p = 0,04$ ) на тлі найвищого серед дослідних груп рівня глобулінів 32,7 $\pm$ 2,5 г/л ( $p = 0,1$ ). Такий результат є методологічно та патогенетично цікавим: навіть за відсутності статистично значущої різниці глобулінів відносно контролю, сам напрямок зміни (у бік підвищення) при одночасному меншому прирості альбумінів може «утримувати» А/Г на нижчому рівні. Це узгоджується з концепцією, що КС-МСК як секретомний продукт здатний не лише послаблювати ушкодження гепатоцитів, але й модулювати імунну відповідь, впливаючи на клітини вродженого та адаптивного імунітету, а також на репаративне ремоделювання тканини. У сучасних оглядах підкреслюється, що секретом МСК, включно з екзосомами/позаклітинними везикулами та розчинними факторами, може зменшувати оксидативний стрес, інгібувати апоптоз, поліпшувати мікроциркуляцію й водночас регулювати запальні каскади, причому баланс «антизапального» та «імуномодуючого» ефектів залежить від джерела клітин, умов культивування, технології одержання та

режиму введення [32]. Отже, збереження нижчого А/Г у групі КС-МСК можна обґрунтовано обговорювати як відображення більш комплексного, системно-імунного компонента відповіді, а не як просту недостатність гепатопротекції, особливо з огляду на достовірне підвищення альбумінів та ЗБ. Разом з тим, така інтерпретація потребує підтвердження додатковими маркерами (профілі гострофазових білків, цитокінів, імуноглобулінових фракцій, показників ПОЛ-АОС, гістологічної оцінки активності запалення та регенерації), оскільки глобулінова фракція в межах стандартної нефелометрії є агрегованим показником і не дозволяє розрізнити внесок окремих підкласів білків.

Отримані дані доцільно співвіднести з клінічною площиною проблеми НІМ-асоційованої гепатотоксичності. Показано, що НІМ може бути пов'язаний з гіршими наслідками у пацієнтів із медикаментозними ураженнями печінки у реєстрових когортах, що підкреслює необхідність пошуку підходів, здатних не лише зменшити цитоліз, а й підтримати синтетичну функцію печінки як критичний предиктор тяжкості перебігу [1, 2]. У цьому сенсі фокус на альбуміновій ланці є виправданим, оскільки альбумін віддзеркалює інтегральну здатність печінки підтримувати білковий гомеостаз і водночас залучений до детоксикаційних та антиоксидантних процесів; отже, відновлення альбумінів у групах КЕП/КЕС може мати не тільки діагностичне, а й функціональне значення.

Таким чином, результати дослідження формують кілька практично значущих висновків для концепції клітин-вільної біотерапії при НІМ-індукованій гепатопатії. По-перше, білковий профіль у моделі чітко демонструє домінування гіпоальбумінемії як центральної ланки порушення синтетичної функції, що є узгодженим із клінічними уявленнями про значущість альбуміну в печінковій патології. По-друге, КЕП та КЕС забезпечують більш наближене до інтактного рівня відновлення альбумінів і А/Г на тлі відсутності значущих зрушень глобулінів, що може відображати переважний вплив на гепатоцитарний метаболізм та білоксинтезу-

вальну функцію. По-третє, КС-МСК демонструє інший профіль – достовірне покращення ЗБ та альбумінів при тенденції до підвищення глобулінів і меншій нормалізації А/Г, що узгоджується з імуномодулюючою природою секретому МСК та залежністю ефектів від біотехнологічних параметрів одержання.

#### Висновки з дослідження.

1. П'ятиденне внутрішньошлункове введення німесуліду у дозі 80 мг/кг спричиняло виражене пригнічення синтетичної функції печінки: рівень загального білка знижувався на 44,6% ( $p < 0,001$ ), вміст альбумінів – на 63,6% ( $p < 0,001$ ). Концентрація глобулінів істотно не змінювалася ( $p = 0,4$ ), тому альбумін-глобулінове співвідношення падало на 61,8% ( $p = 0,009$ ).

2. Референсний препарат силібор забезпечував часткову нормалізацію білкового профілю при німесулід-індукованій гепатопатії: загальний білок зростав на 44,4% відносно контрольної групи ( $p = 0,006$ ), альбуміни – на 100,0% ( $p < 0,01$ ). Глобуліни не зазнавали значущих змін ( $p = 0,4$ ), однак альбумін-глобулінове співвідношення підвищувалося на 81,1% ( $p = 0,024$ ), що відображало відновлення білоксинтезувальної функції.

3. Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби демонстрували переважно «альбумін-орієнтоване» відновлення: кріоекстракт плаценти збільшував альбуміни на 158,3% ( $p < 0,001$ ) і альбумін-глобулінове співвідношення на 192,4% ( $p = 0,002$ ) при зростанні загального білка на 61,1% ( $p = 0,005$ ); кріоекстракт селезінки – відповідно на 150,0% ( $p < 0,001$ ), 129,9% ( $p = 0,013$ ) і 66,7% ( $p < 0,001$ ). Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин підвищувало загальний білок на 52,8% ( $p = 0,001$ ) та альбуміни на 108,3% ( $p < 0,01$ ), але альбумін-глобулінове співвідношення зростало лише на 60,9% ( $p = 0,04$ ) на тлі тенденції до збільшення глобулінів на 30,9% ( $p = 0,1$ ).

Подальші дослідження доцільно спрямувати на порівняння профілактичного та суто терапевтичного режимів, аналіз часової динаміки білкових фракцій та зіставлення з маркерами оксидативного стресу й запалення для уточнення причинно-наслідкових зв'язків.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

#### Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Студент В. О. – планування експериментальної частини, відтворення патологічної моделі на тваринах, добір методів дослідження, проведення експериментальних досліджень, виконання вимірювань, проведення статистичної обробки даних, участь у аналізі та інтерпретації результатів, формулювання висновків, написання основного тексту роботи, підготовка матеріалів до друку;

Гладких Ф. В. – формулювання наукової ідеї та загальної концепції дослідження, постановка мети та основних завдань, участь у розробленні дизайну дослідження, методологічне консультування на всіх етапах, контроль виконання дослідження, критичне обговорення результатів і затвердження фінальної версії рукопису;

Лядова Т. І. – участь у формулюванні концепції та дизайну дослідження, контроль правильності біостатистичної обробки, участь у редагуванні розділів, наукове консультування під час підготовки публікацій;

Матвеєнко М. С. – участь у виконанні експериментальних досліджень, участь у зборі та первинній обробці результатів, участь у статистичній обробці даних, участь у редагуванні та технічному оформленні рукопису.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209264. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209264>
2. Bessone F, Hernandez N, Mendizabal M, Ridruejo E, Gualano G, Fassio E, Peralta M, Fainboim H, Anders M, Tanno H, Tanno F, Parana R, Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Alvarez-Alvarez I, Niu H, Stephens C, Colombato L, Arrese M, Reggiardo MV, Ono SK, Carrilho F, Lucena MI, Andrade RJ. Serious liver injury induced by nimesulide: an international collaborative study. *Arch Toxicol*. 2021;95(4):1475-1487. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03000-8>

3. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(2):181-193. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1451>
4. Zhou T, Yu ST, Chen WZ, Xie R, Yu JC. Pretreatment albumin globulin ratio has a superior prognostic value in laryngeal squamous cell carcinoma patients: a comparison study. *J Cancer.* 2019;10(3):594-601. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.28817>
5. Mihajlovic M, Vinken M. Mitochondria as the target of hepatotoxicity and drug-induced liver injury: molecular mechanisms and detection methods. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3315. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23063315>
6. Villanueva-Paz M, Morán L, López-Alcántara N, Freixo C, Andrade RJ, Lucena MI, Cubero FJ. Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): from mechanisms to biomarkers for use in clinical practice. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(3):390. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10030390>
7. Mantovani A, Garlanda C. Humoral innate immunity and acute-phase proteins. *N Engl J Med.* 2023;388(5):439-452. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr2206346>
8. Seidkhani-Nahal A, Allameh A, Soleimani M. Antioxidant and reactive oxygen species scavenging properties of cellular albumin in HepG2 cells is mediated by the glutathione redox system. *Biotechnol Appl Biochem.* 2019;66(2):163-171. DOI: <https://doi.org/10.1002/bab.1708>
9. Duran-Güell M, Flores-Costa R, Casulleras M, López-Vicario C, Titos E, Díaz A, Alcaraz-Quiles J, Horrillo R, Costa M, Fernández J, Arroyo V, Clària J. Albumin protects the liver from tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced immunopathology. *FASEB J.* 2021;35(2):e21365. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.202001615RRR>
10. Ma N, Li S, Lin C, Cheng X, Meng Z. Mesenchymal stem cell conditioned medium attenuates oxidative stress injury in hepatocytes partly by regulating the miR-486-5p/PIM1 axis and the TGF- $\beta$ /Smad pathway. *Bioengineered.* 2021;12(1):6434-6447. DOI: <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1972196>
11. Temnov A, Rogov A, Zhalimov V, Igor P, Pekov S, Bader A, Sklifas A, Giri S. The effect of a mesenchymal stem cell conditioned medium fraction on morphological characteristics of hepatocytes in acetaminophen-induced acute liver failure: a preliminary study. *Hepat Med.* 2019;11:89-96. DOI: <https://doi.org/10.2147/HMER.S196354>
12. Ghoneum M, El-Gerber MSA. Human placental extract ameliorates methotrexate-induced hepatotoxicity in rats via regulating antioxidant and anti-inflammatory responses. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2021;88(6):961-971. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00280-021-04349-4>
13. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Bielochkina IV. Vplyv kriekstraktu platsenty na metabolichnyi ta funktsionalnyi stan pechinky za D-halaktozaminovoho hepatytu. *Innovative Biosystems and Bioengineering.* 2022;6(2):64-74. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.2.264774>
14. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO, Bielochkina IV, Rublova TV. Hepatotropni efekty trykomponentnoi protyvyrazkovoi terapii ta kriekstraktu platsenty: rol statevykh chynnykiv u lipoperoksydatsii. *Fiziolohichni zhurnal.* 2022;68(5):25-32. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.05.025>
15. Koshurba IV, Chyzh MO, Hladkykh FV, Komorovskyi RR, Marchenko MM. Role of cryopreserved placenta extract in prevention and treatment of paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. *Scripta Medica.* 2023;54(2):133-139. DOI: <https://doi.org/10.5937/scriptamed54-44663>
16. Chekman IS, Pohotova HA, Nebesna TYu, et al. Kvantovo-farmakolohichne doslidzhennia antyoksydantnykh vlastyvoستي silymarynu. *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal.* 2014;(2):24-28.
17. Avelar CR, Pereira EM, Farias Costa PR, Jesus RP, Oliveira LPM. Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(27):5004-5017. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.5004>
18. Shanida MI, Oleshchuk OM, Lykhatskyi PH, Kernychna IZ. Hepatoprotective activity of summer savory extract. *Farmatsevtichnyi chasopys.* 2017;(2):91-97. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7899>
19. Koshurba IV. Vplyv kriekstraktu platsenty pry CCl4-indukovanomu urazhenni pechinky. *Suchasni medychni tekhnolohii.* 2022;(3):46-54. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(54\).2022.9](https://doi.org/10.34287/MMT.3(54).2022.9)
20. Stefanov OV, editor. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv.* Kyiv: Avitsena; 2001.
21. Shepitko VI. Strukturno-funktsionalni pokaznyky kriokonservovanoi pechinky [doctoral dissertation].
22. Bespalova IH. Peptydnyi sklad ta biolohichna diia ekstraktiv kriokonservovanykh tkanyn [PhD dissertation].
23. Hladkykh FV. Vplyv kondytsionovanoho seredovyshcha mezenkhimalnykh stovburovykh klityn pry avtoimmunomu hepatytu. *Odeskyi medychnyi zhurnal.* 2024;(6):45-50. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
24. Singh BK, Tripathi M, Chaudhari BP, Pandey PK, Kakkar P. Natural terpenes prevent mitochondrial dysfunction during nimesulide hepatotoxicity. *PLoS One.* 2012;7(4):e34200. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034200>
25. American Veterinary Medical Association. AVMA guidelines for the euthanasia of animals. 2020.
26. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193:265-275.
27. Zar JH. *Biostatistical analysis.* 5th ed. Upper Saddle River (NJ): Prentice-Hall; 2014.
28. Yan F, Robert M, Li Y. Statistical methods in biomedical research. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2017;9(5):157-163.
29. Wu R, Fan X, Wang Y, Shen M, Zheng Y, Zhao S, Yang L. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in liver immunity and therapy. *Front Immunol.* 2022;13:833878. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.833878>
30. Shojai S, Haeri Rohani SA, Moosavi-Movahedi AA, Habibi-Rezaei M. Human serum albumin in neurodegeneration. *Rev Neurosci.* 2022;33(7):803-817. DOI: <https://doi.org/10.1515/revneuro-2021-0165>
31. Wang X, Zhang Z, Wu SC. Health benefits of *Silybum marianum*: phytochemistry, pharmacology, and applications. *J Agric Food Chem.* 2020;68(42):11644-11664. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c04791>
32. Williams T, Salmanian G, Burns M, Maldonado V, Smith E, Porter RM, Song YH, Samsonraj RM. Versatility of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in tissue repair and regenerative applications. *Biochimie.* 2023;207:33-48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.11.011>

Дата першого надходження статті до видання: 20.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

УДК 616.98:578.834.1-053.2:616.12-008.331.1:612.43:577.175.3  
DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2026.73.10>

**Козак Катерина Валеріївна,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії № 2,  
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського  
Міністерства охорони здоров'я України  
[kozakk@tdmu.edu.ua](mailto:kozakk@tdmu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>  
м. Тернопіль, Україна

## Особливості рівня ендотеліну-1 залежно від рівня інсуліноподібного фактора росту-1 у дітей із COVID-19 та мультисистемним запальним синдромом

Порушення функціонування осі гормон росту (ГР) – інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) у дітей, інфікованих SARS-CoV-2, зокрема зниження рівня ІФР-1 може мати не лише ендокринологічні наслідки, але й зумовлювати системні зміни, зокрема впливати на функціональний стан судинного ендотелію. Ендотелін-1 (ЕТ-1) розглядають як один із основних маркерів ендотеліальної дисфункції як у дорослому, так і в дитячому віці.

Мета дослідження: вивчити особливості рівня ендотеліну-1 залежно від рівня ІФР-1 у дітей, інфікованих SARS-CoV-2.

Проведено обстеження 78 дітей віком від 1 місяця до 17 років, з яких 63 мали COVID-19, а 15 – мультисистемний запальний синдром (MIS-C). Рівні ІФР-1 та ЕТ-1 визначали методом імуноферментного аналізу. Для аналізу взаємозв'язку між показниками використовували кореляційний аналіз, квартильну стратифікацію ІФР-1 та множинну лінійну регресію. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Виявлено статистично значущі відмінності рівня ендотеліну-1 залежно від квартильного розподілу ІФР-1: у дітей із найнижчими рівнями ІФР-1 (1-й квартиль) рівень ЕТ-1 був достовірно вищим (17,81 [11,00; 30,09] пг/мл) порівняно з 3-м (9,66 [8,32; 12,73] пг/мл) і 4-м квартилями (9,75 [8,16; 12,36] пг/мл) ( $H=12,47$ ;  $p=0,006$ ). Встановлено наявність негативного кореляційного зв'язку між ІФР-1 та ЕТ-1 ( $r_s=-0,38$ ,  $p<0,001$ ). За результатами множинного лінійного регресійного аналізу ІФР-1 залишався незалежним предиктором підвищення рівня ЕТ-1 після корекції на вік і стать ( $\beta=-0,38$ ;  $p=0,001$ ).

Зниження рівня ІФР-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C асоціюється з підвищенням рівня ендотеліну-1, що свідчить про залучення осі ГР-ІФР-1 до механізмів формування ендотеліальної дисфункції при SARS-CoV-2-інфекції та обґрунтовує доцільність комплексної оцінки гормонально-судинних маркерів у педіатричних пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та MIS-C.

**Ключові слова:** інсуліноподібний фактор росту-1; ендотелін-1; COVID-19; MIS-C; діти.

**Kozak Kateryna Valeriivna**, Candidate of Medical Science, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pediatrics No 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, [kozakk@tdmu.edu.ua](mailto:kozakk@tdmu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0002-5328-4647>, Ternopil, Ukraine

## Characteristics of endothelin-1 levels depending on insulin-like growth factor 1 levels in children with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome

Dysregulation of the growth hormone (GH) – insulin-like growth factor 1 (IGF-1) axis in children infected with SARS-CoV-2, particularly decreased IGF-1 levels, may have not only endocrine consequences but also systemic effects, including impairment of vascular endothelial function. Endothelin-1 (ET-1) is considered one of the principal markers of endothelial dysfunction in both adults and children.

Objective: To investigate the characteristics of endothelin-1 levels in relation to IGF-1 levels in children infected with SARS-CoV-2.

A total of 78 children aged 1 month to 17 years were examined, including 63 with COVID-19 and 15 with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Serum IGF-1 and ET-1 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. The associations between parameters were assessed using correlation analysis, IGF-1 quartile stratification, and multiple linear regression. A  $p$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

Significant differences in endothelin-1 levels were observed across IGF-1 quartiles: children in the lowest IGF-1 quartile (Q1) had significantly higher ET-1 levels (17.81 [11.00; 30.09] pg/mL) compared with those in the third (9.66 [8.32; 12.73] pg/mL) and fourth quartiles (9.75 [8.16; 12.36] pg/mL) ( $H=12.47$ ;  $p=0.006$ ). A significant negative correlation between IGF-1 and ET-1 levels was found ( $r_s=-0.38$ ,  $p<0.001$ ). In multiple linear regression analysis, IGF-1 remained an independent predictor of higher ET-1 levels after adjustment for age and sex ( $\beta=-0.38$ ;  $p=0.001$ ).

Decreased IGF-1 levels in children with COVID-19 and MIS-C are associated with increased endothelin-1 levels, indicating the involvement of the GH-IGF-1 axis in the mechanisms underlying endothelial dysfunction in SARS-CoV-2 infection and supporting the rationale for comprehensive assessment of hormonal and vascular biomarkers in pediatric patients with severe COVID-19 and MIS-C.

**Key words:** insulin-like growth factor 1; endothelin-1; COVID-19; MIS-C; children.

**Вступ.** Патогенез інфекційних захворювань визначається численними факторами та медіаторами. Результати досліджень свідчать, що як гостра коронавірусна інфекція, так і мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C) асоціюються зі зниженням активності осі гормон росту – інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1) та зниженим рівнем ІФР-1, що, у свою чергу, пов'язано з більш тяжким перебігом захворювання і необхідністю госпіталізації у відділення інтенсивної терапії [1–5].

Водночас для тяжкого перебігу коронавірусної інфекції та MIS-C характерний розвиток ендотеліальної дисфункції, одним із біомаркерів якої є підвищений рівень ендотеліну-1 [5; 6]. Ендотелін-1 відіграє ключову роль у модуляції судинного тону, зумовлюючи вазоконстрикцію, розвиток фіброзу та продукцію активних форм кисню, а також бере участь у регуляції запальної відповіді, що сукупно сприяє тяжкому перебігу інфекції SARS-CoV-2 [5; 7–9].

Однак, не лише ендотелін-1 має таргетну дію на судини, але й ІФР-1, який розглядають як вазопротекторний та вазодилатуючий агент за рахунок стимуляції продукції оксиду азоту [10–13]. За фізіологічних умов ендотелін-1 та ІФР-1 діють збалансовано, підтримуючи судинний гомеостаз. Натомість за патологічних станів, зокрема при вірус-індукованій ендотеліальній дисфункції, порушення цього балансу може відігравати істотну роль у формуванні тяжкості захворювання.

За умов інфекційної патології прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлин  $\alpha$ , інтерлейкін-1 $\beta$  та інтерлейкін-6, через активацію транскрипційних факторів ядерного фактора  $\kappa$ B та активаторного білка-1, асоціюються з підвищеною секрецією ендотеліну-1 [7; 8]. Водночас ці ж прозапальні цитокіни можуть індукувати резистентність до гормону росту, пригнічувати синтез ІФР-1, а також підвищувати кліренс ІФР-1 за рахунок впливу на метаболізм білка, що зв'язує ІФР [14]. Важливо, що наявність гострого респіраторного дистрес-синдрому з ураженням легень, характерного для тяжкого перебігу COVID-19 та MIS-C, асоціюється з прогресивним зниженням рівня ІФР-1 [1; 15]. Водночас дослідженнями продемонстровано, що за умов легеневого ураження підвищується й рівень ендотеліну-1 [16].

Однак, незважаючи на наявність спільних патогенетичних ланок у механізмах дії ІФР-1 та ендотеліну-1, прямих даних щодо їх взаємодії у контексті перебігу інфекції SARS-CoV-2 у дітей наразі немає. У зв'язку з цим, метою дослідження стало вивчення особливостей рівня ендотеліну-1 залежно від рівня ІФР-1 у дітей, інфікованих SARS-CoV-2.

**Методологія та методи дослідження.** Аналіз рівня ІФР-1 та ендотеліну-1 проведено у 78 дітей віком від 1 місяця до 17 років, з яких у 63 пацієнтів діагностовано коронавірусну хворобу (COVID-19), а у 15 – мультисистемний запальний синдром (MIS-C). Інфекцію SARS-CoV-2 підтверджували за допомогою ПЛР-тестування або визначення антигену. Діагноз MIS-C встановлювали відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я [17].

Медіанний вік дітей із COVID-19 становив 4,0 (1,0; 12,0) року, тоді як у групі MIS-C – 9,0 (2,0; 11,8) року

( $p > 0,05$ ). Серед дітей із MIS-C переважали хлопці (86,67 %); у групі COVID-19 статевий склад був таким: хлопці – 58,73 %, дівчата – 41,27 %.

Визначення рівня ІФР-1 та ендотеліну-1 проводили з використанням тест-систем Human IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) ELISA Kit (Cat. No: E-EL-H0086) (Elabscience, USA) та Human ET-1 (Endothelin 1) ELISA Kit (Catalog No: E-EL-H0064).

Інформовану згоду на участь у дослідженні отримано від усіх батьків або законних представників пацієнтів. Виконання науково-дослідної роботи погоджено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 71 від 25 жовтня 2022 року).

Для статистичного аналізу даних використовували Statistica 13.0 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA). Оскільки розподіл кількісних показників не відповідав нормальному, для міжгрупового порівняння застосовували непараметричний критерій Краскела–Уолліса. Задля встановлення взаємозв'язку між змінними проводили кореляційний аналіз Спірмена. Множинний регресійний аналіз застосовували для виявлення впливу ІФР-1, скорегованого на вік та стать на рівень ендотеліну-1 у дітей, інфікованих SARS-CoV-2. Порогом статистичної значущості вважали  $p < 0,05$ .

**Виклад основного матеріалу дослідження.** За результатами проведеного дослідження встановлено, що рівень ендотеліну-1 зростає із наростанням тяжкості перебігу захворювання COVID-19, досягаючи максимальних значень у групі дітей із MIS-C (таблиця 1). Водночас, рівень ІФР-1 у групі MIS-C був достовірно нижчим від значень у групі пацієнтів з легким та середньотяжким перебігом COVID-19 ( $p < 0,05$ ) (таблиця 1).

З огляду на різнонаправленість встановлених змін було проведено аналіз рівня ендотеліну-1 залежно від квартильного розподілу інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1). Відповідно до отриманих результатів, пацієнтів було стратифіковано за квартилями рівня ІФР-1: 1-й квартиль – ІФР-1  $\leq 27,70$  нг/мл; 2-й квартиль – 27,71–53,45 нг/мл; 3-й квартиль – 53,46–94,78 нг/мл; 4-й квартиль –  $\geq 94,79$  нг/мл. Встановлено, що у пацієнтів із рівнем ІФР-1, який відповідав 1-му квартилю, рівень ендотеліну-1 був статистично значущо вищим порівняно з пацієнтами 3-го та 4-го квартилів (критерій Краскела–Уолліса:  $H=12,47$ ;  $p=0,006$ ) (рис. 1).

**Рис. 1. Рівні ендотеліну-1 залежно від квартильного розподілу інсуліноподібного фактора росту-1 у дітей із COVID-19 та мультисистемним запальним синдромом**

Вказані відмінності рівня ендотеліну-1 залежно від рівня ІФР-1 підтверджуються наявністю негативного кореляційного зв'язку між досліджуваними показниками (рис. 2).

**Рис. 2. Взаємозв'язок між рівнем ІФР-1 та ендотелінгом-1 у дітей із COVID-19 та мультисистемним запальним синдромом**

Для підтвердження взаємозв'язку змін рівня ендотеліну-1

Таблиця 1

## Значення рівнів ендотеліну-1 та ІФР-1 у пацієнтів із COVID-19 та MIS-C

Група	Ендотелін-1, пг/мл			ІФР-1, нг/мл		
	Lq	Me	Uq	Lq	Me	Uq
COVID-19						
легкий перебіг	6,27	9,50	11,34	54,47	86,81	96,46
середньотяжкий перебіг	9,06	10,84	13,14	34,87	68,07	96,51
тяжкий перебіг	9,51	11,56	15,80	24,46	41,49	93,57
MIS-C	18,33	27,14	39,75	16,41	24,29	38,83
H, p	H=25,12; p<0,001*			H=17,04; p<0,001*		

Примітка 1. Me – медіана, Lq–Uq – міжквартильний розмах.

Примітка 2. H – значення критерію Краскела–Уолліса; p – рівень його статистичної значущості.

Примітка 3. \* – статистично значущий результат.

Таблиця 2

## Результати множинного лінійного регресійного аналізу для предикції рівня ендотеліну-1 залежно від рівня ІФР-1 з корекцією на вік та стать у дітей із COVID-19 та MIS-C

Показник	$\beta$	Стандартна похибка $\beta$	B	Стандартна похибка B	t	p
Константа			28,53	4,59	6,21	<0,001*
Вік	0,27	0,10	0,66	0,26	2,57	0,012*
Стать	-0,22	0,10	-6,15	2,96	-2,08	0,041*
ІФР-1	-0,38	0,11	-0,15	0,04	-3,59	0,001*

Примітка 1.  $\beta$  – стандартизований коефіцієнт регресії; B – нестандартизований коефіцієнт регресії; t – t-статистика; p – рівень статистичної значущості.

Примітка 2. \* – статистично значущі відмінності (p<0,05).

теліну-1 залежно від коливань ІФР-1 у дітей, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, було проведено множинний регресійний аналіз з метою визначення впливу ІФР-1 на рівень ендотеліну-1 як маркера ендотеліальної дисфункції. Для корекції впливу ІФР-1 на стать та вік дитини до регресійної моделі, окрім самого ІФР-1, було включено змінні «вік» та «стать».

За результатами множинного лінійного регресійного аналізу встановлено, що рівень ІФР-1 є незалежним предиктором рівня ендотеліну-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C після корекції на вік і стать. Зниження ІФР-1 асоціювалося зі статистично значущим підвищенням рівня ендотеліну-1 ( $\beta=-0,38$ ;  $p=0,001$ ) (таблиця 2).

**Висновки з дослідження.** Отже, зниження рівня ІФР-1 у дітей із COVID-19 та MIS-C асоціюється з підви-

щенням рівня ендотеліну-1, що свідчить про залучення осі GP–ІФР-1 до механізмів формування ендотеліальної дисфункції при SARS-CoV-2-інфекції. Встановлений патерн обґрунтовує доцільність комплексної оцінки гормонально-судинних маркерів у педіатричних пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та MIS-C, оскільки ні маркери ендотеліальної дисфункції, ні гормональні показники наразі не входять до обов'язкових компонентів стандартного обстеження дітей із гострою коронавірусною інфекцією та мультисистемним запальним синдромом. Водночас, з огляду на те, що COVID-19 та MIS-C мають системні наслідки, тривалість і зворотність яких залишаються недостатньо вивченими, подальше проспективне спостереження за когортою дітей, інфікованих SARS-CoV-2, є доцільним і науково обґрунтованим.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

## ЛІТЕРАТУРА

- Hazrati E, Gholami M, Farahani RH, Ghorban K, Ghayomzadeh M, Rouzbahani NH. The effect of IGF-1 plasma concentration on COVID-19 severity. *Microb Pathog.* 2022;164:105416.
- Feizollahi P, Matin S, Roghani SA, Mostafaei S, Safarzadeh E, Taghadosi M. Evaluation serum levels of Insulin Growth Factor-1 (IGF-1) and its association with clinical parameters in severe COVID-19. *Inflammopharmacology.* 2022;30(1):199–205.
- Kozak K, Hlushko K, Sarapuk I, Pavlyshyn H. Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1 in Modulating Disease Severity in Children with COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome. *Infect Drug Resist.* 2026 Jan;Volume 19:1–15.
- Ilias I, Diamantopoulos A, Botoula E, Athanasiou N, Zacharis A, Tsiplis S, et al. Covid-19 and Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor 1: Study in Critically and Non-Critically Ill Patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 16;12.
- Abraham GR, Kuc RE, Althage M, Greasley PJ, Ambery P, Maguire JJ, et al. Endothelin-1 is increased in the plasma of patients hospitalised with Covid-19. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;167(January):92–6.
- Turgunova L, Mekhantseva I, Laryushina Y, Alina A, Bacheva I, Zhumadilova Z, et al. The Association of Endothelin-1 with Early and Long-Term Mortality in COVID-19. *J Pers Med.* 2023;13(11):1558.

7. Prepelic CS, Pasăre MA, Grigoriu MG, Miftode IL, Miftode R Ștefan, Vătă A, et al. The Involvement of Endothelin-1 in Sepsis and Organ Dysfunction—A Novel Biomarker in Patient Assessment. *Biomedicines*. 2025 Oct 11;13(10):2480.
8. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The Role of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Antagonists in Inflammatory Response and Sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015 Feb 7;63(1):41–52.
9. Banecki KMRM, Dora KA. Endothelin-1 in Health and Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Jul 10;24(14):11295.
10. Bach LA. Endothelial cells and the IGF system. *J Mol Endocrinol*. 2015 Feb;54(1):R1–13.
11. Nyul-Toth A, Shanmugarama S, Patai R, Gulej R, Faakye J, Nagy D, et al. Endothelial IGF-1R deficiency disrupts microvascular homeostasis, impairing skeletal muscle perfusion and endurance: implications for age-related sarcopenia. *GeroScience*. 2025 Apr 8;47(3):4187–204.
12. Zafirovic S, Obradovic M, Banjac K, Sudar-Milovanovic E, Pajcin A, Radovanovic J, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)-induced changes in cardiac inducible nitric oxide synthase (iNOS) in obese rats. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2026 Jan 16;16.
13. Conti E, Carrozza C, Capoluongo E, Volpe M, Crea F, Zuppi C, et al. Insulin-Like Growth Factor-1 as a Vascular Protective Factor. *Circulation*. 2004 Oct 12;110(15):2260–5.
14. Witkowska-Sędek E, Pyrzak B. Chronic inflammation and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis. *Cent Eur J Immunol*. 2020;45(4):469–75.
15. Lubrano C, Masi D, Risi R, Balena A, Watanabe M, Mariani S, et al. Is Growth Hormone Insufficiency the Missing Link Between Obesity, Male Gender, Age, and COVID-19 Severity? *Obesity*. 2020 Nov 25;28(11):2038–9.
16. Pulito-Cueto V, Genre F, López-Mejías R, Mora-Cuesta VM, Iturbe-Fernández D, Portilla V, et al. Endothelin-1 as a Biomarker of Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Interstitial Lung Disease Associated with Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 9;24(2):1275.
17. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. [cited 2025 Jul 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

Дата першого надходження статті до видання: 25.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

**Shakhova Olga Oleksandrivna,**

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, shahova.olga@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-6420-1536> Chernivtsi, Ukraine*

**Tarnavska Svitlana Ivanivna,**

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, tarnavska.svitlana@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996> Chernivtsi, Ukraine*

**Ganyk Daria Olegivna**

*a 6th-year student, Group 12, Bukovinian State Medical University, vitiuk.dariia.med@bsmu.edu.ua <https://orcid.org/0009-0003-4452-2177> Chernivtsi, Ukraine*

## **Efficacy of treatment of bronchial asthma attack in teenagers with partial control over the disease**

The goal of the research is to evaluate efficacy of treatment of bronchial asthma attack considering hypersusceptibility indices of the respiratory tract to indirect bronchospasmogenic stimulus in teenagers with a partial control over the disease.

The effectiveness of therapy was analyzed according to the severity of bronchial sensitivity to dosed physical activity in 40 adolescents with partially controlled asthma. The patients were randomized. An average age was 14,3±0,2 years, and duration of the disease – (8,0±0,4) years. Considering the index of bronchial instability in teenagers with a partial control over the disease, two clinical groups of observation were formed. The first group included 16 teenagers with the index of bronchial instability more than 25%, and the second group included 24 peers with less pronounced bronchial instability (less 25%). All the children were comprehensively clinically-paraclinically examined, including evaluation of severity of bronchial obstructive syndrome, immunological tests I-II levels, inflammatometry of expired air condensate and spirometry with nonspecific provocation testing. Bronchial instability index (BII) was calculated and nonspecific hypersusceptibility of the bronchi to indirect stimulus (physical exercise) was examined by means of testing with physical exercise followed by inhalation of bronchodilators. Nonspecific hypersusceptibility of the bronchi to direct stimuli was examined by means of inhalation spirometric test with histamine series solutions calculating histamine provocation concentration (PC<sub>20</sub>, mg/ml) and provocation dose (PD<sub>20</sub>, mg), decreasing forced expiratory volume (FEV<sub>1</sub>) to 20% from the initial level.

Evaluation of deobstructive therapy efficacy of bronchial asthma attack in teenagers with a partial control over the disease gives the evidence to consider that during the first days of treatment it should be more active and extensional in teenagers with high bronchial instability, especially in those cases when a child belongs to the cluster of a high risk of development of severe attack of the disease on the basis of the preliminary comprehensive examination. Patients with high bronchial instability received glucocorticosteroids in a comprehensive treatment more often, for example, in 56,3% cases in the form of systemic pharmacological agents. Risk indices of glucocorticosteroid use in patients from I group (BII>25%) in comparison with II group (BII<25%) were the following: 1,5 [95%CI:1,1-4,6], with odds ratio 5,3 [95%CI:2,5-10,9].

**Key words:** bronchial asthma, children, adolescents, bronchial hyperreactivity, inflammation of the bronchi.

**Шахова Ольга Олександрівна**, кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинського державного медичного університету, shahova.olga@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-6420-1536>, м. Чернівці, Україна

**Тарнавська Світлана Іванівна**, кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинського державного медичного університету, tarnavska.svitlana@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1046-8996>, м. Чернівці, Україна

**Ганик Дарія Олегівна**, студентка 6 курсу 12 групи медичного факультету, Буковинського державного медичного університету, vitiuk.dariia.med@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0009-0003-4452-2177>, м. Чернівці, Україна

## **Ефективність лікування нападу бронхіальної астми у підлітків із частковим контролем захворювання**

Метою дослідження було – оцінити ефективність лікування нападу бронхіальної астми з урахуванням показників гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих бронхоспазмогенних стимулів у підлітків із частковим контролем захворювання.

Ефективність лікування аналізували залежно від ступеня бронхіальної чутливості до дозованого фізичного навантаження у 40 підлітків із частково контрольованою бронхіальною астмою. Пацієнти були відібрані рандомізовано. Середній вік становив  $14,3 \pm 0,2$  року, тривалість захворювання –  $(8,0 \pm 0,4)$  років. З урахуванням індексу лабільності бронхів у підлітків із частковим контролем захворювання сформовано дві клінічні групи спостереження. До першої групи увійшли 16 підлітків з індексом лабільності бронхів понад 25%, до другої – 24 однолітки з менш вираженою лабільністю дихальних шляхів (менше 25%).

Усім дітям проведено комплексне клініко-параклінічне обстеження, яке включало оцінку тяжкості бронхообструктивного синдрому, імунологічні дослідження I-II рівнів, інфламатометрію конденсату видихуваного повітря та спірографію з бронхопровокаційними пробами. Індекс лабільності бронхів (ІЛБ) та неспецифічну гіперсприйнятливості дихальних шляхів до непрямих стимулів (фізичне навантаження) визначали за допомогою проби з фізичним навантаженням з подальшою інгаляцією бронхолітиків. Неспецифічну гіперсприйнятливості бронхів до прямих стимулів оцінювали за допомогою інгаляційної спірометричної проби з серійним розведенням гістаміну з визначенням провокаційної концентрації гістаміну (ПК20, мг/мл) і дози (ПД20, мг), яка могла обумовити зменшення ОФВ<sub>1</sub> на 20%.

Оцінка ефективності дезобструктивної терапії нападу бронхіальної астми у підлітків із частковим контролем захворювання свідчить про доцільність більш активного та розширеного лікування у перші дні лікування у підлітків з вираженою лабільністю дихальних шляхів, особливо у випадках належності дитини до кластера високого ризику розвитку тяжкого нападу захворювання за даними попереднього комплексного обстеження. Пацієнти з вираженою лабільністю бронхів частіше отримували глюкокортикостероїди у складі комплексної терапії, зокрема у 56,3% випадків – у формі системних лікарських засобів. Показники ризику застосування глюкокортикостероїдів у пацієнтів I групи (ІЛБ >25%) порівняно з II групою (ІЛБ <25%) становили 1,5 [95% ДІ: 1,1-4,6] при співвідношенні шансів 5,3 [95% ДІ: 2,5-10,9].

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, підлітки, бронхіальна гіперреактивність, запалення бронхів.

**Introduction.** Bronchial asthma (BA) in children refers to the most common chronic diseases considerably forming sickness rate, occurrence of pathology in childhood and further disability [1; 6; 12]. The disease should not be considered as a medical but social issue as well, since it is the most frequent reason of missing school, social maladjustment of a child, reduced quality of life and high cost of treatment [4; 7; 11]. Moreover, the disease of a child involves parents into a number of the above social problems as well. In spite of certain success achieved in the treatment of bronchial asthma, it should be recognized that it does not correspond to the expectations completely assuming anti-inflammatory therapy which is the basis for treatment of the disease [4; 6; 10]. Preventive measures based on the theory of allergic inflammation of the respiratory tract must be considered still less effective [6; 8; 9]. Numerous multicenter investigations demonstrated that nowadays non-atopic forms of the disease take a leading position and cause increase of sickness rate contrary to atopic variants of the disease, especially in the developing countries with insufficient economic level [2; 7; 12]. Today BA is considered as a disease characterized by recurrent episodes of variable bronchial obstruction, chronic inflammation, hypersusceptibility and airway remodeling [6; 8; 9]. It is these specific features of the disease that constitute the cornerstone of the inflammatory paradigm of bronchial asthma. Modern therapy of the disease is directed to these pathogenetic links, which postulates the necessity of long-term use of anti-inflammatory drugs, first of all inhaled corticosteroids [4; 10; 11].

However, it should be noted that the modern integral inflammatory theory requires revision and new conceptual realization or transformation into a novel paradigm. Considering the above characteristics as epiphenomena, such a theory may become the basis for new approaches in treatment and prevention [6].

In fact, the relationship between such specific features of BA as the character and intensity of chronic bronchial inflammation, hypersensitivity, hyperreactivity and airway remodeling remains controversial and insufficiently convincing for clinical application. According to numerous studies, the diagnostic value of these indices in evaluating

disease severity, treatment efficacy, level of asthma control and prevention remains limited [3; 5; 6].

This issue is especially acute among teenagers, when hormonal restructuring of the body, rapid physical development, social adaptation, formation of harmful habits and increasing exposure to adverse environmental factors result in disease modification and realization of genetic susceptibility [7; 11; 12]. It is during this period that BA onset or persistence from early childhood is associated with a high risk of continuation into adulthood [7; 12].

Therefore, investigation of interrelations between bronchial hypersusceptibility (BHS) in teenagers with BA and such disease characteristics as atopy, systemic immunological changes, activity of local bronchial inflammation and detoxification rate of foreign antigens appears to be topical and promising. This is determined not only by deeper understanding of asthma pathogenesis in adolescence, but also by the possibility of applying these indices to solve clinical tasks such as evaluation of disease severity for initiation of basic therapy, assessment of control efficacy, and substantiation of individualized treatment in cases where protocol-based therapy is insufficiently effective [1; 3; 6].

The goal of the research is to evaluate efficacy of treatment of bronchial asthma attack considering hypersusceptibility indices of the respiratory tract to indirect broncho-spasmogenic stimulus in teenagers with partial control over the disease.

**Methodology/Methods.** Forty teenagers suffering from bronchial asthma were comprehensively examined in the Pulmonological and Allergological Department of the Regional Children's Clinical Hospital in Chernivtsi. The patients were randomized. The average age was  $14,3 \pm 0,2$  years, and the duration of the disease was  $8,0 \pm 0,4$  years. There were 12 (30,0%) girls and 28 (70,0%) boys. Twenty-three children (57,5%) were rural inhabitants, while 17 patients (42,5%) lived in Chernivtsi and other urban areas.

Considering the bronchial instability index (BII) in teenagers with partial disease control, two clinical observation groups were formed. The first group included 16 teenagers with BII > 25 %, and the second group consisted of 24 peers with less pronounced bronchial instability (BII < 25%).

All children underwent comprehensive clinical and paraclinical examination, including assessment of bronchial obstructive syndrome severity, immunological tests (levels I-II), inflammometry of expired air condensate [6], and spirometry with nonspecific provocation testing [1; 3]. Bronchial instability index was calculated, and nonspecific bronchial hypersusceptibility to indirect stimulus (physical exercise) was assessed by exercise testing followed by inhalation of bronchodilators. Nonspecific hypersusceptibility to direct stimuli was examined using inhalation spirometric test with histamine solutions, calculating histamine provocation concentration (PC20, mg/ml) and provocation dose (PD20, mg), which reduced forced expiratory volume in one second (FEV1) by 20% from baseline [3; 6].

The obtained results were statistically analyzed using computer software packages STATISTICA (StatSoft Inc.) and Microsoft Excel XP for Windows, applying parametric and non-parametric methods of analysis. Results and Discussion.

Table 1 presents the structure of relieving (deobstructive) therapy used for patients during the first day of staying in the hospital, where teenagers were admitted because of asthma attack.

The presented data demonstrate that practically all the teenagers during the first day of inpatient treatment of bronchial asthma attack according to the protocols of treatment received  $\beta$ -agonists of a short action (Salbutamol, Ventolin) in the form of inhalation using nebulizer as a method of drug delivery. Patients with high bronchial lability more often received systemic glucocorticosteroids in combination therapy, in particular, in 56,3% of cases. Among patients of group II, the use of systemic glucocorticosteroids occurred in 20,8% of children ( $P\phi < 0,05$ ). Risk indices of systemic glucocorticosteroids use in patients of group I (bronchial lability index  $> 25\%$ ) compared with group II (bronchial lability index  $< 25\%$ ) were: relative risk 1,5 [95% CI: 1,1-4,6], when odds ratio 5,3 [95% CI: 2,5-10,9]. Similar results

were obtained concerning administration of Aminophylline, mostly in a parenteral way in the content of infusion therapy, and only 37,5% patients received the drug orally. It should be noted that teenagers from the both clinical groups in 37,5% cases received antibacterial therapy. Anti-histamine drugs in the form of Desloratadine were administered for 87,5% patients of the first group and 75,0% representatives from the second group ( $P > 0,05$ ).

Beclometasone was administered as an inhalation GCS in 36,4% cases, Fluticasone was used in 27,3% cases (with Salmeterol), Budesonide (with Formoterol) – in 18,2% cases, and in 18,2% cases – Fluticasone or Budesonide.

Therefore, during attacks teenagers received standard therapy within the frame of the protocol of BA treatment. At the same time, a part of patients with the signs of general inflammatory response received antibacterial therapy. The teenagers with comorbid allergic diseases or so-called “moist asthma” received anti-histamine drugs of the latest generation.

Table 2 presents an average duration of treatment of bronchial asthma attack in the groups of teenagers with different BII.

The data presented give the evidence to consider that duration of deobstructive therapy in the groups of comparison did not differ considerably. At the same time, teenagers with a high bronchial instability received longer therapy with GCS due to more torpid clinical manifestation of exacerbation to therapy. Thus, risk indices of a longer use of glucocorticosteroids in patients from I group in comparison with II group were the following: relative risk was 2,0 [95% CI: 1,5-2,7], with odds ratio 3,5 [95% CI: 1,9-6,3]. It should be noted that all the teenagers irrespective of intensity of bronchial instability received systemic corticosteroids only during the first days of their treatment in the hospital. Thus, an average duration of treatment with systemic GCS was  $3,1 \pm 0,3$  days (95% CI: 0,6-1,8).

Owing to the fact, that on the whole, deobstructive therapy included combinations of the above drugs, and only

Table 1

#### Content of deobstructive therapy during the first day of treatment of bronchial asthma attack

Groups of patients	Number of children	Occurrence of cases of drug use (%)			
		$\beta$ -agonists of a short action	glucocorticosteroids (SGCS+ IGCS)	aminophylline	infusion therapy
BII $> 25\%$	16	100,0	87,5	50,0	50,0
BII $< 25\%$	24	87,5	58,3	33,3	33,3
$P\phi$		$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Note. BII – bronchial instability index,  $P\phi$  – Student probability criterion, SGCS – systemic glucocorticosteroids, IGCS – inhaled glucocorticosteroids

Table 2

#### Duration of administration of deobstructive therapy components for bronchial asthma attack (95%CI)

Groups of patients	Number of children	Duration of drug administration (days of treatment)			
		$\beta$ -agonists of a short action	glucocorticosteroids (GCS)	aminophylline	infusion therapy
BII $> 25\%$	16	$8,8 \pm 0,98$	$9,3 \pm 1,1$	$6,5 \pm 0,54$	$2,7 \pm 0,4$
BII $< 25\%$	24	$8,2 \pm 0,57$	$6,4 \pm 0,64$	$7,0 \pm 0,62$	$3,3 \pm 0,4$
$P$		$> 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Note. BII – bronchial instability index, CI – confidence interval,  $P\phi$  – Student probability criterion

7 patients (16,6%) received treatment with  $\beta$ 2-agonists of a short action only, the analysis of frequency of relieving drugs administration seems to be reasonable (Figure 1).

The presented data demonstrated that combination of all the above drugs was administered 1,5 times more frequently for teenagers with high bronchial instability, and in the group with low instability of the respiratory tract – combination of  $\beta$ 2-agonists with glucocorticosteroids. The lack of statistically reliable differences by the frequency of use of the presented combinations of pharmacological means might be explained by a small sampling of patients.

Fig.2. presents duration of use of the presented combinations of pharmacological means administered with deobstructive purpose in the groups of teenagers during inpatient treatment of bronchial asthma attack.

The data obtained give the evidence to consider that duration of use of certain combinations of drugs in the process of deobstructive therapy in the groups of comparison did not differ considerably.

Since from the clinical point of view, deobstructive effect of the chosen therapy should occur as soon as possible, Fig.3 presents the efficacy of the above mentioned

combinations of drugs (in points) on the 2<sup>nd</sup> day of inpatient treatment.

The data obtained give the evidence to consider that addition of aminophylline to a complex of therapy intensifies deobstructive effect of  $\beta$ 2-agonists. At the same time, addition of GCS to the combination does not increase considerably deobstructive effect of the given combination of drugs. It might happen due to postponed effect of the given pharmacological agents.

On the whole, analysis of deobstructive therapy gives the evidence to consider that its efficacy is not determined by bronchial instability only, but other factors as well. Considering the fact that these factors cannot be always evaluated from a clinical point of view, it should be noted that “activity” and volume of deobstructive therapy, first of all, must be determined by severity of asthma attack. From this position, prognostication of severity of the attack on the basis of the results of preliminary conducted comprehensive clinical-laboratory examination is of the main priority.

Table 3 presents three clusters of prognosticated severity of asthma exacerbation (in points) considering the results of a comprehensive examination conducted in the period before the attack.

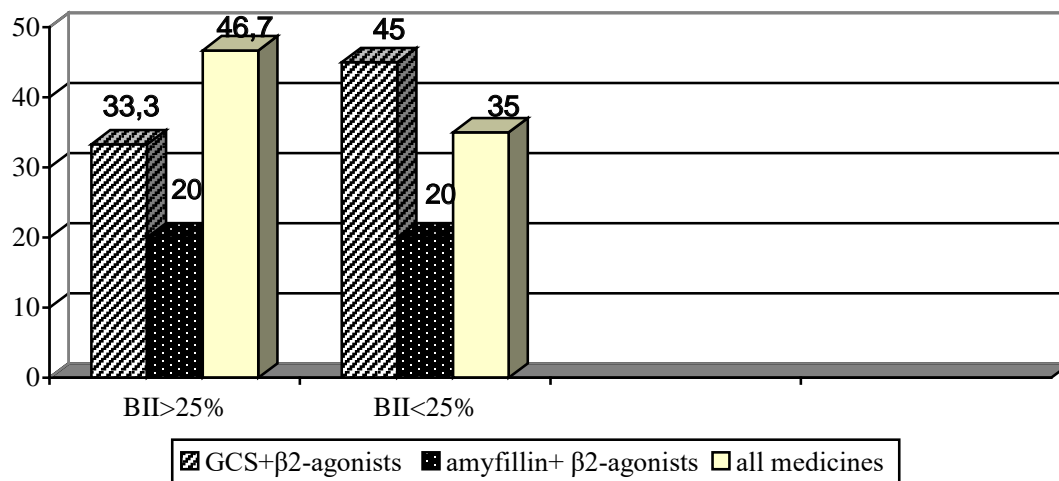


Fig.1. Frequency of use of certain combinations of drugs (%)

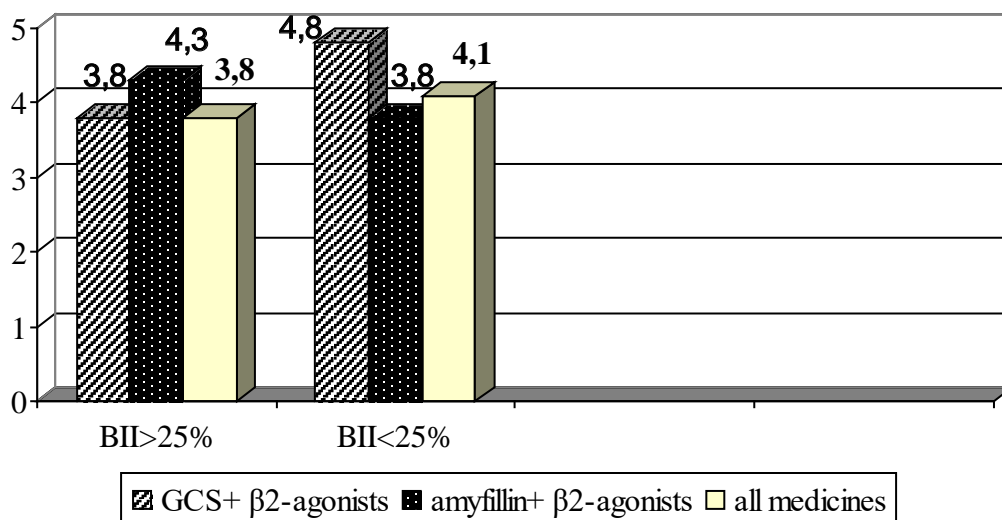


Fig. 2. Duration of use of certain combinations of drugs (days of inpatient treatment)

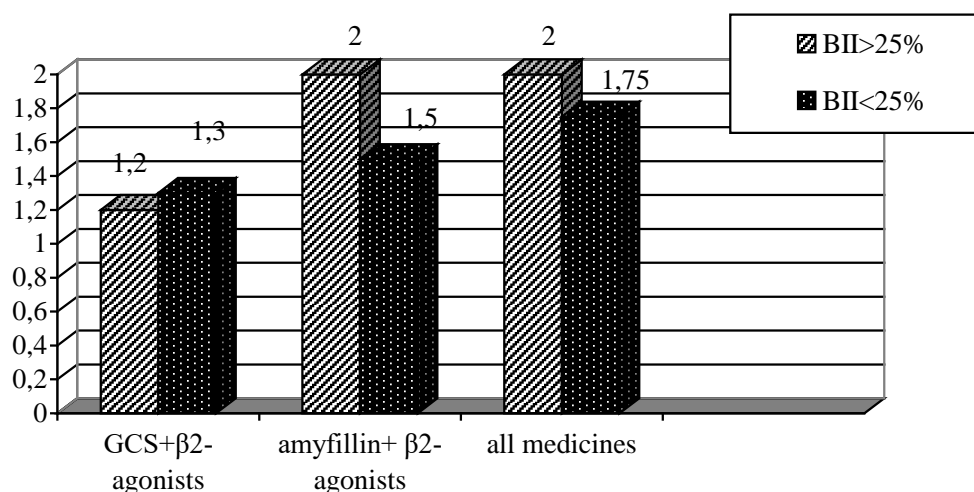


Fig. 3. Efficacy (the score of deobstruction) of combinations of bronchospasmolytics on the second day of treatment

Table 3

Clusters of predicted severity of asthma exacerbation considering the results of a comprehensive examination

Signs	Mild attack (10,1±0,4 points) I cluster	Moderate attack (12,8±1,7 points) II cluster	Severe attack (14,4±0,7 points) III cluster
boys (%)	60,0	83,3	81,8
BA duration (years)	6,8±0,7	7,5±1,7	8,1±1,0
PC20H (mg/ml)	1,7±0,3	0,41±0,1	0,29±0,05
DDC (s.u.)	1,8±0,01	2,4±0,02	2,4±0,08
BSI (%)	5,0±1,2	27,7±3,8	11,8±3,4
BDI (%)	5,1±0,9	1,4±0,5	33,3±3,5
BII (%)	6,7±1,2	29,2±3,2	41,9±3,2
NO metabolites in EAC (mcmol/ml)	41,0±1,7	47,4±6,9	46,7±5,9
Intracutaneous allergic tests with allergen of home dust (mm)	15,0±1,3	9,2±1,9	21,6±2,4

Notes. BA – bronchial asthma, PC20H – provocation concentration of histamine; DDC – dose dependent curve; BSI – bronchial spasm index; BDI – bronchial dilation index; BII – bronchial instability index; EAC – expired air condensate

The data obtained give the evidence to consider that risk of development of severe bronchial asthma attack in teenagers with high nonspecific bronchial hypersusceptibility to histamine and their pronounced instability at the expense of both bronchial spasm in response to physical exercise and deobstructive effect against the ground of β-agonists, in case of high skin sensitivity to allergens of home dust available. Contrary to this, teenagers with lower bronchial sensitivity to histamine, their lower instability, less pronounced skin sensitivity to a complex of allergens of home dust, develop mild or moderate exacerbation.

On the assumption of this, immediate indication of a complete volume of deobstructive therapy with high “activity” of treatment is reasonable in the first case, and in the second case this characteristic of treatment should be more sparing.

#### Conclusion

1) Patients with high bronchial instability received glucocorticosteroids in a comprehensive treatment more often, for example, in 56,3% cases in the form of systemic pharmacological agents. Risk indices of glucocorticosteroid use in patients from I group (BII > 25%) in comparison with II

group (BII < 25%) were the following: 1,5 [95%CI:1,1-4,6], with odds ratio 5,3 [95%CI:2,5-10,9].

2) Evaluation of the effectiveness of desobstructive therapy of asthma attacks in adolescents with partial control of the disease and with high lability of the bronchi suggests that in the first days of treatment therapy should be more active and voluminous with glucocorticosteroids, methylxanthines and β2-agonists, especially in those cases when the child belongs to a cluster of high risk of development of a severe attack of a disease on the basis of preliminary complex examination.

3) At the same time, in the group of patients with low airway lability index, the combination of β2-agonists with glucocorticosteroids was more effective, which was accompanied by a lower probability of developing severe exacerbation of bronchial asthma.

4) The risk of severe asthma attacks should be expected in adolescents with high nonspecific hyperresponsiveness of the bronchi to histamine and marked bronchial lability both due to bronchospasm in response to exercise and desobstructive effect of β2-agonists, if they have evident skin hypersensitivity to house dust allergens.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримали жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи. Дослідження виконано без фінансової підтримки.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

**Шахова О.О.** – ідея, мета, дизайн дослідження, збір матеріалу дослідження, статистична обробка;

**Тарнавська С.І.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, наукове тлумачення результатів;

**Ганик Д.О.** – збір матеріалу дослідження, опрацювання літературних джерел, оформлення статті згідно вимог.

#### BIBLIOGRAPHY

1. Abecassis L, Gaffin JM, Forbes PW, Schenkel SR, McBride S, DeGrazia M. Validation of the Hospital Asthma Severity Score (HASS) in children ages 2–18 years old. *J Asthma*. 2022;59(2):315-324.
2. Bahmani АНА, Vijverberg SJ, Hashimoto S, Wolff C, Almqvist C, Bloemsma LD, et al. Association of blood inflammatory phenotypes and asthma burden in children with moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Res*. 2024;10(6):00647-2024.
3. Bai J, Li X, Wang Y, Chen Z. Airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness, and anti-asthma treatment response in classic and cough-variant asthma. *BMC Pulm Med*. 2025;25:3627.
4. Busse WW, Chupp G, Corbridge T, Stach-Klysh A, Oppenheimer J. Targeting asthma remission as the next therapeutic step toward improving disease control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(4):894–903.
5. Eller MCN, Pierantozzi-Vergani K, Saraiva-Romanholo BM, de Souza Xavier Costa N, de Brito JM, Antonangelo L, et al. Bronchial eosinophils, neutrophils, and CD8+ T cells influence asthma control and lung function in schoolchildren and adolescents with severe treatment-resistant asthma. *Respir Res*. 2022;23(1):335.
6. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells*. 2022;11(17):2764.
7. Honkamäki J, Piirilä P, Hisinger-Mölkänen H, Tuomisto LE, Andersén H, Huhtala H, et al. Asthma remission by age at diagnosis and gender in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(5):1950–1959.
8. Hsieh A, Assadinia N, Hackett TL. Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes. *Front Physiol*. 2023;14:1113100.
9. Huang Y, Qiu C. Research advances in airway remodeling in asthma: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2022;10(18):1023.
10. Kardas G, Panek M, Kuna P, Damiański P. Monoclonal antibodies in the management of asthma: dead ends, current status and future perspectives. *Front Immunol*. 2022;13:983852.
11. Kim RY, Pinkerton JW, Oliver BG. Update on inflammatory biomarkers for defining asthma phenotype. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2024;16(5):462–475.
12. Koefoed HJL, Ullah A, Merid SK, Lowe L, Vermeulen R, Kere MM, et al. Childhood lung function is associated with adolescent-onset and persistent asthma. *Eur Respir J*. 2024;63(5):2301234.

Дата першого надходження статті до видання: 24.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 25.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

## ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕДИЧНІ ДИСЦИПЛІНИ

УДК 616.233-008.4-009.12:613.73:796.015.6]-036-07-08

DOI <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2026.73.12>

**Магльований Віталій Анатолійович,**

*кандидат медичних наук,  
доцент кафедри громадського здоров'я ФПДО,  
ДНП «Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького»,  
[mahlovitaliy@gmail.com](mailto:mahlovitaliy@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-6872-453X>  
м. Львів, Україна*

**Магльована Галина Михайлівна,**

*кандидат медичних наук,  
доцент кафедри фізичного виховання і спортивної медицини,  
ДНП «Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького»  
[halinamaglovana@gmail.com](mailto:halinamaglovana@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-5435-7879>  
м. Львів, Україна*

**Марусяк Соломія Володимирівна,**

*асистент кафедри фізичного виховання і спортивної медицини  
ДНП «Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького»  
[avrielle1803@gmail.com](mailto:avrielle1803@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-1694-3313>  
м. Львів, Україна*

**Хомишин Володимир Павлович,**

*кандидат біологічних наук,  
доцент кафедри фізичного виховання і спортивної медицини  
ДНП «Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького»  
[personaplus@ukr.net](mailto:personaplus@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0002-5899-5501>  
м. Львів, Україна*

**Веревкін Олег Олегович,**

*старший викладач кафедри фізичного виховання і спортивної медицини,  
ДНП «Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького»  
[ver.oleg1970@gmail.com](mailto:ver.oleg1970@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-0240-7974>  
м. Львів, Україна*

### **Огляд. Виникнення бронхоспазму, викликаного фізичним навантаженням у спортсменів високого рівня: поширеність, патогенез, діагностика та лікування**

Бронхоспазм, викликаний фізичним навантаженням (БФН), є поширеним функціональним порушенням дихальної системи серед спортсменів високого рівня та розглядається як важливий клінічний і спортивно-медичний виклик. Інтенсивні фізичні навантаження супроводжуються значним збільшенням вентиляції легень, що призводить до охолодження та дегідратації слизової оболонки дихальних шляхів, формування гіперосмотичного середовища та активації запальних механізмів. За даними сучасних досліджень, поширеність БФН у загальній популяції становить близько 7–10%, тоді як серед елітних спортсменів цей показник може досягати 20–50%, особливо у видах спорту з високим рівнем аеробного навантаження.

Мета дослідження – Проаналізувати та узагальнити сучасні наукові дані щодо поширеності, патофізіологічних механізмів розвитку, клінічних проявів, методів діагностики та підходів до профілактики і лікування бронхоспазму, викликаного фізичним навантаженням, у спортсменів високого рівня.

Проведено систематизований аналіз сучасних наукових джерел, опублікованих у міжнародних базах даних Medline, PubMed, Google Scholar та Scopus. Пошук здійснювали за ключовими словами: exercise-induced bronchospasm, elite athletes, sports asthma, spirometry, bronchial provocation tests, cardiopulmonary exercise testing. До аналізу включено клінічні дослідження, огляди та рекомендації, присвячені проблемі респіраторних порушень у спортсменів.

Встановлено, що ключову роль у розвитку БФН відіграють механізми гіпервентиляції, осмотичних змін поверхні дихальних шляхів, охолодження бронхів та повторних мікротравм бронхіального епітелію. Ці процеси призводять до активації клітин запалення, вивільнення медіаторів (зокрема лейкотрієнів), підвищення бронхіальної гіперреактивності та можливого ремоделювання дихальних шляхів. Клінічні прояви включають задишку, кашель, відчуття стискання в грудях, хрипи та зниження фізичної працездатності, однак у частини спортсменів стан може перебігати безсимптомно. Діагностика базується на об'єктивній оцінці функції легень із застосуванням спірометрії, бронходилатаційних тестів, бронхопровокаційних проб та тестів з фізичним навантаженням, зокрема евакуаційної довільної гіпервентиляції.

БФН є поширеним і клінічно значущим станом у спортсменів високого рівня, що може негативно впливати на спортивну продуктивність і функціональний стан дихальної системи. Неспецифічність симптомів часто ускладнює своєчасну діагностику, що обумовлює необхідність використання стандартизованих функціональних тестів. Рання діагностика, контроль факторів навколишнього середовища та застосування сучасних фармакологічних і нефармакологічних підходів дозволяють зменшити прояви БФН і покращити якість життя та спортивні результати атлетів.

**Ключові слова:** серцево-легеневий тест з навантаженням, дегідратація дихальних шляхів, гідратація дихальних шляхів, елітні спортсмени, БФН.

**Mahlovanyi Vitalii Anatoliiovych**, Candidate of Medical Sciences Associate Professor, Department of Hromadskoho Zdorovia FPDO, DNP «Danylo Halytskyi Lviv National Medical University», mahlovitaliy@gmail.com <https://orcid.org/0000-0001-6872-453X>, Lviv, Ukraine

**Mahlovana Halyna Mykhailivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Medicine, DNP «Danylo Halytskyi Lviv National Medical University», halinamaglovana@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-5435-7879>, Lviv, Ukraine

**Marusiak Solomiia Volodymyrivna**, Assistant at the Department of Physical Education and Sports Medicine, DNP «Danylo Halytskyi Lviv National Medical University», avrielle1803@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1694-3313>, Lviv, Ukraine

**Khomyshyn Volodymyr Pavlovych**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Physical Education and Sports Medicine, DNP «Danylo Halytskyi Lviv National Medical University», personaplus@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-5899-5501>, Lviv, Ukraine

**Verevkin Oleg Olegovich**, Senior Teacher at the Department of Physical Education and Sports Medicine, DNP «Danylo Halytskyi Lviv National Medical University», ver.oleg1970@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0240-7974>, Lviv, Ukraine

### **Review. Occurrence of exercise-induced bronchospasm in high-level athletes: prevalence, pathogenesis, diagnosis and treatment**

Exercise induced bronchospasm (EIB) is a common respiratory condition observed in elite athletes and represents an important clinical and sports medicine challenge. Intense physical activity is associated with a significant increase in pulmonary ventilation, which may lead to airway cooling, dehydration of the bronchial mucosa, development of a hyperosmotic environment, and activation of inflammatory pathways. According to recent studies, the prevalence of EIB in the general population ranges from 7% to 10%, while among elite athletes it may reach 20–50%, particularly in sports requiring prolonged aerobic effort.

**Objective:** To analyze To summarize current scientific evidence regarding the prevalence, pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, diagnostic approaches, and strategies for prevention and treatment of exercise induced bronchospasm in elite athletes.

A structured review of scientific publications indexed in international databases including Medline, PubMed, Google Scholar, and Scopus was performed. Literature searches were conducted using the following keywords: exercise induced bronchospasm, elite athletes, sports asthma, spirometry, bronchial provocation tests, and cardiopulmonary exercise testing. Clinical studies, narrative reviews, and guideline based publications related to respiratory disorders in athletes were analyzed.

The analysis demonstrated that the development of EIB is associated with several key mechanisms, including hyperventilation, osmotic changes in airway surfaces, bronchial cooling, and repeated microtrauma of the airway epithelium caused by high ventilation rates during intense training. These processes activate inflammatory cells and mediators, particularly leukotrienes, resulting in increased bronchial hyperresponsiveness and potential airway remodeling. Clinical manifestations may include dyspnea, cough, chest tightness, wheezing, and reduced exercise performance; however, the condition may remain asymptomatic in some athletes. Diagnosis relies on objective assessment of lung function using spirometry, bronchodilator reversibility testing, bronchial provocation tests, and exercise challenge tests, including eucapnic voluntary hyperventilation.

Exercise induced bronchospasm is a prevalent and clinically significant condition in elite athletes that may adversely affect athletic performance and respiratory health. Due to the nonspecific nature of symptoms, accurate diagnosis requires the use of standardized functional tests. Early detection, environmental control, and the application of modern pharmacological and non pharmacological interventions may significantly reduce symptoms and improve both respiratory health and athletic performance.

**Key words:** cardiopulmonary exercise test, airway dehydration, airway hydration, elite athletes, exercise-induced bronchospasm.

**Вступ.** БФН визначається як тимчасове скорочення дихальних шляхів після інтенсивних фізичних навантажень без наявності в анамнезі бронхіальної астми [1]. Фізичне навантаження є одним із найпоширеніших тригерів бронхіальної астми (БА) [1, 2], тому його діагностика у спортсменів високого рівня є важливою через потенційне обмеження їхньої фізичної активності [3]. Багато спеціалістів підтримують використання термінології БФН, замість «астма, викликана фізичними вправами», оскільки це не означає, що у пацієнтів є БА [4]. Деякі дослідники вважають, що БФН у спортсменів має інший фенотип [4]. Багато елітних спортсменів з БА не мають в анамнезі астми, що свідчить про те, що в цих випадках фактори навколишнього середовища є більш значущими, ніж генетичні. БФН частіше зустрічається у спортсменів високого рівня, ніж у спортсменів-аматорів або людей, які не виконують фізичне навантаження [5, 6]. Поширеність БФН, становить від 7% до 10% загальної кількості, та від 20% до 50% у спортсменів високого рівня, особливо в тих, хто займається високо інтенсивними аеробними вправами [7, 8]. Дослідження, проведене серед спортсменів Зимових Олімпійських ігор США, показало, що БФН, має кожний четвертий спортсмен який займається зимовими видами спорту, також, частіше зустрічається серед жінок [9]. Фактори навколишнього середовища можуть впливати на результати тренувань, особливо низькі температури, холодне повітря, різні подразнювачі забруднювачі та рівень вологості повітря [10, 11]. Ризик БФН, зростає при атопічній астмі, але не у спортсменів-астматиків порівняно з неатопічною [5]. Основним стимулом для виникнення БФН є гіпервентиляція [12] та гіперосмотичне середовище на поверхні дихальних шляхів [13, 14, 15]. Також у елітних спортсменів екстремальні умови вентиляції викликають пошкодження епітелію дихальних шляхів з вивільненням спеціальних медіаторів, що запускають БФН [1, 16, 17, 18].

Мета огляду - узагальнити патофізіологію, клінічні прояви, діагностичні маніпуляції та лікування БФН, а також вивчити його можливий довгостроковий вплив на функції легень висококваліфікованих спортсменів. Проаналізовано дослідження, що опубліковані англійською мовою в електронних базах даних Medline (Medline), PubMed, GoogleScholar та Scopus, в яких використовувалися такі терміни та ключові слова: БФН, елітні спортсмени, спортивна астма, спірометрія у спортсменів, провокаційні тести, кардіопульмональні тести з фізичними вправами.

**Виклад основного матеріалу дослідження. Патофізіологія.** БФН у елітних спортсменів є результатом багаторічних інтенсивних тренувань, однак точні механізми його розвитку до кінця не встановлені [1, 2, 3]. Інтенсивні фізичні навантаження призводять до вдихання великих об'ємів холодного та сухого повітря, що призводить до ключових патогенних подій, пов'язаних з БФН, таких як осмотичні зміни бронхів, пошкодження бронхіального епітелію, запалення бронхів та нейрогуморальна стимуляція [5, 7]. Під час тренувань спортсмени високого рівня функціонують на межі можливостей. Таким чином, вони змушують усі системи організму працювати швидше та інтенсивніше. Під час

фізичних навантажень спортсмени можуть збільшити вентиляцію легень до 20-30 разів в порівнянні зі станом спокою [18]. Через гіпервентиляцію, повітря, що вдихається не досягає оптимальної вологості та температури, що в свою чергу призводить до випаровування води та створення гіперосмотичного середовища на поверхні дихальних шляхів. Коли рівень вентиляції легень перевищує 30 л/хв, носове дихання стає ороназальним, і дихальні шляхи піддаються впливу більшої кількості повітря, яке не встигає нагрітися, а також мікрочастинок, крапель та забруднюючих речовин, таких як хлораміни та озон [19, 20, 21]. Гіперосмос призводить до клітинної активації та вивільнення спеціальних медіаторів, які викликають бронхоспазм. Втрата тепла, спричинена гіпервентиляцією, супроводжується реактивною гіперемією, яка також, може сприяти виникненню бронхоспазму. У спортсменів високого рівня екстремальний стан викликає механічне перевантаження та мікротравми епітелію дихальних шляхів з вивільненням спеціальних медіаторів, що також може сприяти ремоделюванню дихальних шляхів [22]. Зневоднення дихальних шляхів в умовах високоінтенсивного потоку повітря пов'язане з відшаруванням епітелію та його пошкодженням, як це було показано на дослідженнях на тваринах та людях [23, 24].

Немає єдиної думки щодо того, чи є БФН одним із типів астми, чи окремим захворюванням, пов'язаним з пошкодженням дихальних шляхів внаслідок інтенсивних фізичних навантажень [27]. Деякі данні літератури показують, що тривалі та високоінтенсивні тренування у видах спорту на витривалість можуть не тільки викликати БФН, але й стимулювати подальший прояв бронхіальної гіперреактивності після фізичних навантажень, або постійне ремоделювання дихальних шляхів [18, 19]. Хоча запалення бронхів зменшується після завершення інтенсивної спортивної діяльності, поширеність діагностування астми та вживання ліків зростає як у активних, так і у колишніх спортсменів [5, 7]. Діагноз БФН можна поставити лише тоді, коли характерні симптоми супроводжуються об'єктивними ознаками зміною обструкції дихальних шляхів за допомогою або спірометрії з бронхолітичним тестом оборотності, або бронхопровокаційних тестів. Було запропоновано три основні теорії виникнення БФН: теплову теорію, осмотичну теорію та теорію мікротравм епітелію [19, 22, 24]. Термічна теорія стверджує, що охолодження стінок бронхів через зневоднення викликає локальну вазоконстрикцію. Різке охолодження дихальних шляхів стимулює холінергічні рецептори в дихальних шляхах, підвищуючи як тонус гладкої мускулатури бронхів, так і бронхіальний секрет [7]. Під час повторного нагрівання бронхіальний стеноз, спричиняє розтягнення судин, судинну конгестію, підвищену проникність судин та набряк бронхіальної стінки [10]. У цьому випадку не відбувається вивільнення медіаторів або скорочення гладкої мускулатури бронхів (бронхоспазм), але бронхіальний стеноз є прямим наслідком впливу на судини [19]. Осмотична теорія стверджує, що бронхіальна дегідратація, яка відбувається під час інтенсивних фізичних навантажень, призводить до активації гіперосмотичного середовища в дихаль-

них шляхах, що активує клітинні механізми, які призводять до вивільнення різних медіаторів. Це призводить до скорочення гладкої м'язових волокон стінок бронхів і, як наслідок, до бронхіального стенозу [20]. Однак цей гіперосмотичний стимул присутній у всіх спортсменів, і тому всі вони відчувають бронхоспазм під час або після фізичних навантажень. Однак це не стосується теорії мікротравм епітелію, яка спрямовує дослідження на пошук інших можливих етіологічних факторів, таких як мікротравми зневодненого епітелію дихальних шляхів, і особливо малих дихальних шляхів, що призводить до максимальної дегідратації епітелію [25]. Епітелій малих дихальних шляхів найбільше страждає від пошкоджень, як показано в дослідженнях [7]. В останні роки особлива увагу дослідники звертають на клітинні механізми, які відповідають за розвиток запалення дихальних шляхів (ЗДШ). Виявлення підвищеної кількості базофільних клітин у мокротинні елітних спортсменів вказує на безпосередній стосунок цих клітин до патофізіології неспецифічного запалення дихальних шляхів (НЗДШ) [21, 22]. У багатьох елітних спортсменів спостерігається підвищена кількість нейтрофілів у мокротинні, що узгоджується із запаленням дихальних шляхів [22, 23]. Подразнення епітеліальних клітин через гіперосмотичне середовище та охолодження дихальних шляхів призводить до збільшення вироблення інтерлейкіну 8 (IL-8), що може бути причиною збільшення кількості нейтрофілів у мокротинні елітних спортсменів [24]. Крім того, подальший вплив надзвичайно малих частинок і крапель, таких як забруднювачі повітря, є додатковим стимулом для збільшення накопичення нейтрофілів у дихальних шляхах цих спортсменів [25]. Запалення дихальних шляхів (ЗДШ), спричинене наявністю нейтрофілів, може підвищити їх чутливість, що сприяє збільшенню частоти НЗДШ [23, 24]. Кількість епітеліальних клітин у мокротинні пов'язана з ендотелієм дихальних шляхів і може бути показником його пошкодження [25]. Виявлення підвищеного рівня тенасцину С, глікопротеїну, пов'язаного із загоєнням ран у базальній мембрані ендотелію дихальних шляхів елітних спортсменів, підтверджує думку про те, що відбувається ураження бронхіального епітелію та його подальше відновлення. Пошкодження бронхіального епітелію піддає сенсорні нервові закінчення впливу вдихуваних мікрочастинок та крапель, а також ендогенних медіаторів запалення. Це посилює скоротливу реакцію дихальних шляхів на різні подразники. Концентрація лейкотрієнів (LT) підвищується в бронхоальвеолярному лаважі пацієнтів з астмою, було виявлено, що рівні лейкотрієнів E<sub>4</sub> (LTE<sub>4</sub>) зростають після фізичного навантаження, особливо у здорових людей, які тренуються з такою ж інтенсивністю, як і елітні спортсмени. Дослідження з антагоністами рецепторів LT показали, що саме LT підтримують бронхіальний стеноз після фізичного навантаження, і проходить та є менш вираженим при використанні антагоністів рецепторів LT [25, 26]. Також, у стані спокою бронхіальний епітелій піддається впливу таких сил, як напруга зсуву, спричинена потоком повітря та трансепітеліальним градієнтом тиску. У той час як під час спокійного дихання градієнт тиску становить -8,5

см рт. ст., під час фізичного навантаження він може досягати -20 см. рт. ст. Дослідження *in vitro* показали, що високий тиск викликає пошкодження епітеліальних клітин та порушення їхнього шару [31]. Часті пошкодження та відновлення можуть спричинити гіперреактивність бронхів та ремоделювання дихальних шляхів. Збільшення кількості клітин запалення в дихальних шляхах у спортсменів високого рівня викликає фізичне пошкодження, що призводить до інтенсивного гіперпное [7]. Якість вдихуваного повітря залежить від типу тренування (наприклад, у приміщенні/на вулиці) та специфічного для спорту середовища (наприклад, зимові та водні види спорту) [7]. Було висловлено припущення, що вплив алергенів у присутності мікросудинного витoku та ексудації плазми, спричиненого пошкодженням епітелію, спровокованим посиленою вентиляцією під час фізичної активності, викликає сенсibiliзацію дихальних шляхів. Ця сенсibiliзація може відбуватися у спортсменів без астми, які страждають на atopію, оскільки вони, ймовірно, мають більше тучних клітин та більше медіаторів [7]. Не достатньо вивчено, чи залишається у деяких елітних спортсменів пошкодження дихальних шляхів поза періодом тренувань, або навіть після того, як спортсмен, припинив тренування і чи може це статися незалежно від наявності чи відсутності БФН. Важливість оцінити точність комбінованої оцінки запальних біомаркерів дихальних шляхів у діагностиці астми у елітних спортсменів водних видів спорту підтвердили високу поширеність астми серед елітних спортсменів водних видів спорту. Результати підкреслили необхідність систематичного експертного обстеження [20].

Таким чином, постійна інтенсивна вентиляція під час фізичної активності у спортсменів високого рівня діє як пошкодження дихальних шляхів, стимулюючи та підтримуючи запалення бронхів і затримуючи їх відновлення. Запалення – це неспецифічна відповідь дихальних шляхів на пошкодження, що веде до відновлення їх нормальної структури та функції. Процес відновлення включає ексудацію плазми та транспортування клітин у дихальні шляхи, процес, який повторюється багато разів протягом періоду підготовки у спортсменів високого рівня. Вплив плазми та клітин на дихальні шляхи з часом призводить до зміни скоротливості м'язів гладкої мускулатури, що робить їх більш схильними до виникнення бронхоспазму. Бронхіальна реакція є результатом як структурних модифікацій дихальних шляхів, так званого ремоделювання, так і підвищеного тонуусу в бронхіальному дереві, пов'язаного з вищою парасимпатичною активністю. Ці зміни взаємопов'язані з повторюваними періодами фізичного навантаження, також стимулюються впливом навколишнього середовища, в якому проводяться заняття. Однак, необхідні додаткові дослідження, для визначення пріоритетів.

*Клінічний прояв БФН*, виникає під час фізичних навантажень та через шість-вісім хвилин інтенсивних аеробних навантажень (> 80% від прогнозованого максимального споживання кисню). Якщо період навантажень короткий, симптоми можуть розвинути через три-п'ятнадцять хвилин після фізичної

активності [26]. Симптоми БФН подібні до симптомів астми та включають раптовий початок задишки, кашель, виділення слизу, біль або стиснення в грудях, а також хрипи, що тривають від 30 до 90 хвилин і зазвичай зникають спонтанно або можуть бути нетиповими та важкими для розпізнавання, такими як низька продуктивність та погана фізична підготовка. Деякі спортсмени також можуть повідомляти про розлади в області горла та шлунково-кишкового тракту [24, 25]. Крім того, його симптоми у різних людей можуть відрізнятися [24]. У елітних спортсменів БФН може бути повністю безсимптомним і бути діагностованим лише за допомогою специфічних функціональних тестів [25, 26, 27].

**Діагностичні методи.** Діагностика БФН у спортсменів високого рівня починається зі збору анамнезу та пошуку сумісних симптомів під час виконання фізичного навантаження та закінчується документуванням змін специфічної функції легень. Спортсмени, які мають типові симптоми БФН, повинні пройти спірометрію з бронходилататорною пробою. Призначення бронходилататора є важливим, оскільки спортсмени зазвичай мають вищий базовий об'єм форсованого видиху за одну секунду (ОФВ<sub>1</sub>), ніж особи, що не займаються спортом. Спортсмени, які займаються видами спорту з високою вентиляцією (легка атлетика, футбол, хокей на льоду, хокей на траві, плавання, лижі), частіше мають симптоми БФН порівняно з тими, хто займається видами спорту з низькою вентиляцією (гольф, бейсбол, боулінг, стрибки у воду, важка атлетика, волейбол, футбол) [5]. Види спорту з мінімальним ризиком - це ті, в яких фізичне навантаження триває менше п'ятихвилин [5]. У елітних спортсменів з БФН діагноз ґрунтується на специфічних тестах, які оцінюють гіперреактивність бронхів в умовах інтенсивних фізичних навантажень. В ідеалі спортсменів слід обстежувати в тих самих умовах фізичного навантаження, при яких з'являються їх респіраторні симптоми. Оскільки зазвичай це неможливо, тестування можна проводити за допомогою різних діагностичних методів. Оцінюваним показником є ОФВ<sub>1</sub>, який вимірюється до та після тесту. Зниження ОФВ<sub>1</sub> відносно рівнів до тренування принаймні на 10% в одному з вимірювань, що мають бути виконані протягом 30 хвилин після завершення тесту, визначає діагноз БФН. Ступінь тяжкості БФН можна класифікувати як легкий, помірний або тяжкий, якщо швидкість зниження ОФВ<sub>1</sub> до тренування становить  $\geq 10\%$ , але  $< 25\%$ ,  $> 25\%$ , але  $< 50\%$  або  $> 50\%$  відповідно. Також розглядалося використання альтернативних оціночних показників, таких як зниження середнього потоку видиху [22, 26]. Діагноз часткової обструкції дихальних шляхів може бути поставлений лише тоді, коли специфічні симптоми пов'язані з фактичними результатами варіабельної обструкції дихальних шляхів визначеної за допомогою спірометрії з бронходилататорами або провокаційних тестів. Спірометрія до та після бронходилатації є першим кроком для діагностики часткової обструкції дихальних шляхів.

### Види спорту та їх потенційний ризик БФН та БФН

Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
види спорту, у яких спортсмен виконує зусилля менше 5-8 хв • легка атлетика: спринт (100, 200 і 400 м), біг на середню дистанцію (800 і 1500 м), стрибки, метання, десятиборство, семиборство. • теніс, фехтування, гімнастика, гірські лижі, катання на ковзанах, Біатлон, бокс, гольф, атлетична гімнастика, важка атлетика, бойові мистецтва, дайвінг, плавання, водне поло	види спорту, у яких безперервно зусилля рідко триває більше 5-8 хв • Футбол, регбі, американський футбол, баскетбол, волейбол, гандбол	види спорту, у яких спортсмен виконує зусилля тривалістю більше 5-8хв у сухому/холодному повітрі • Легка атлетика: довгі дистанції (5 000 і 10 000 м), біг 3000 м з перешкодами, п'ятиборство, піші прогулянки (20 і 50 км), марафон, велоспорт, хокей на льоду, бігові лижі, ковзанярський спорт, біатлон

Спортсмени, які мають характерні симптоми, повинні пройти цей тест. Елітні спортсмени зазвичай мають вищий базовий ОФВ<sub>1</sub>, ніж особи які не займаються спортом. Більшість елітних спортсменів з частковою обструкцією дихальних шляхів мають нормальну спірометрію в стані спокою [27, 28]. З цієї причини важливо проводити введення бронходилататорів, оскільки спірометрія без бронходилататорної проби може бути недостовірною. Зворотність визначається збільшенням ОФВ<sub>1</sub> більш ніж на 200 мл та більше або дорівнює 12% від базової оцінки після інгаляції бета-агоністів короткої дії (БАКД) [5]. Якщо спірометрія неоднозначна, або без відхилень, але є підозра на часткову обструкцію дихальних шляхів, спортсмен повинен пройти бронхопровокаційний тест, який може проводитися шляхом прямої або непрямой провокації.

**Провокаційні тести.** Провокаційні тести базуються на введенні препаратів, що викликають бронхоспазм (гістамін, метахолін, гіперосмолярні аерозолі). У спортсменів високого рівня чутливість провокаційного тесту з метахоліном не перевищує від 40% до 70% [28, 29]. Початкова доза манітолу становить 5 мг, яку поступово подвоюють до 160 мг. Через хвилину після кожного вдиху проводять два спірометричні тести, і тест вважається позитивним, якщо спостерігається зниження ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 10\%$  [28, 29].

Евкапнічна довільна гіпервентиляція (ЕДВ). Цей тест включає вдихання суміш сухого та холодного повітря, що містить 5% вуглекислого газу (СО<sub>2</sub>) та 21% кисню (О<sub>2</sub>), з метою досягнення 85% максимальної довільної вентиляції. СО<sub>2</sub> додається до суміші, щоб уникнути гіпокапнії, яка може спричинити бронхоспазм. Гіпервентиляція (від 22 до 30 разів на хвилину) триває протягом шести хвилин, а ОФВ<sub>1</sub> реєструється через певні інтервали більше 20 хвилин після тесту та порівнюється з початковим значенням. Тест має високу вірогідність для діагностики у елітних спортсменів, і медична команда Міжнародного олімпійського комітету вважає це критерієм стандартного провокаційного тесту у елітних спортсменів [1, 28, 29]. Зниження ОФВ<sub>1</sub> на 10% свідчить про БФН під час тесту [5]. Загалом, ЕДВ є більш чутливим та специфічним тестом, але він дорогий і часто не легкодоступний для більшості лікарів [5].

Тест на вправи на відкритому полі. Існують питання щодо чутливості методу, які пов'язані з тим, що він не забезпечує повністю контрольованих умов під час тесту, і тому результати не можуть бути повністю достовірними [26, 47, 29].

Ергоспірометрія/кардіопульмональний тест з фізичним навантаженням проводиться на біговій доріжці або велоергометрі в лабораторних умовах, або в реальних спортивних умовах за допомогою спеціальних портативних пристроїв [1, 28]. Оцінюваним показником є  $ОФВ_1$ , який вимірюється до та після проведення тесту. Зниження  $ОФВ_1$  на 10% або більше порівняно з попереднім тестом є діагностичним для БФН [5]. Під час проведення тесту застосовується протокол постійного навантаження тривалістю від восьми до дванадцяти хвилин. Спірометрія проводиться перед тестом та кожні п'ять хвилин протягом 30-45 хвилин після тесту [1, 8]. Якщо є високий рівень підозри на БФН під час фізичного навантаження, спірометрію можна оцінити на першій та другій хвилинах після тесту [5]. У елітних спортсменів під час проведення тесту має бути досягнута частота серцевих скорочень  $> 90\%$  від прогнозованого максимального значення [8], оскільки це підвищує чутливість тесту [30]. Результат пов'язаний з рівнем вологості вдихуваного повітря, і з цієї причини вологість лабораторного приміщення повинна бути встановлена на рівні  $< 50\%$  [30].

БФН часто спостерігається у спортсменів високого рівня, чий анамнез та симптоматика не мають ні чутливості, ні специфічності для встановлення діагнозу. Через це пропонується пройти скринінг на наявність бронхолегеневої недостатності (БЛН) у спортсменів високого рівня [30]. Негативний результат не гарантує довгострокової позитивної функції легень. Було показано, що БЛН також може виникати у спортсменів, у яких спочатку були нормальні результати тестів на функцію легень [28].

*Профілактика та лікування БФН.* Оптимізація спортивних результатів та безпека під час тренувань є важливими для спортсменів високого рівня. Слід враховувати високий відсоток елітних спортсменів, у яких розвиваються респіраторні розлади протягом всієї кар'єри [31]. На сьогоднішній день немає повідомлень про прогресування безсимптомного БФН та про те, чи може він мати довгостроковий вплив на функцію легень цих спортсменів. Також роль середнього потоку видиху або форсованого потоку видиху на рівні від 25% до 75% форсованої життєвої ємності легень не вивчалася ні при оцінюванні БФН, ні при оцінці можливого захворювання дихальних шляхів у елітних спортсменів.

Правильна гідратація сприяє оптимальній продуктивності спортсмена та її вивчення є актуальним [32]. Види спорту з тривалими аеробними навантаженнями пов'язані зі збільшенням потреби в рідині. Втрата понад 2% маси тіла вказує на підвищений ризик зневоднення із серйозними наслідками для фізичної підготовленості [31]. На сьогоднішній день роль гідратації невідома, тому необхідно провести більше досліджень серед спортсменів високого рівня, для визначення її впливу, а також виникненні інших легеневих дисфункцій, таких як захворювання дрібних дихальних шляхів.

*Нефармакологічне лікування* включає розминку перед тренуванням, використання теплообмінної

маски та дієтичні втручання. Крім того, нефармакологічний аспект лікування БФН робить акцент на зменшенні впливу подразників навколишнього середовища, а також лікуванні супутніх захворювань, таких як риніт та ХНЗЛ. Розминка перед тренуванням часто використовується для отримання рефрактерного періоду для зменшення або уникнення БФН. Загальні рекомендації позитивно характеризують розминку, яка включає загальноорозвиваючі вправи з вправами на розтяжку для досягнення 50%-60% максимальної частоти серцевих скорочень [5]. Контроль навколишнього середовища є важливою тактикою, яка має на меті зменшити симптоми БФН. Вважається, що холодне повітря та сухе середовище стимулюють бронхоконстрикцію. Механічні бар'єри включають маски для обличчя, які мають тепло- та вологообмінник, сприяють зволоженню, запобігають втраті води та зменшують вдихання твердих частинок забрудненого повітря. Однак їх використання, здається, не є ефективним у запобіганні БФН у елітних спортсменів. Крім того, їх нелегко використовувати під час тренувань [5]. Крім цього, спортсмени повинні уникати бігу вздовж доріг з інтенсивним рухом або планувати фізичні вправи на свіжому повітрі в години з низьким рівнем руху [5]. Багато дослідників вивчали вплив харчування на інфекцію верхніх дихальних шляхів (ІВДШ). Було показано, що зміни в раціоні зменшують прояви та тяжкість ІВДШ у спортсменів високого рівня. Важливим харчовим втручанням є споживання рибачого жиру, багатого на омега-3 жирні кислоти, протизапальна дія яких зумовлена антагоністичною дією на арахідонову кислоту в індукції медіаторів запалення. Похідними арахідонової кислоти є LT, які є потужним агентом хемотаксису нейтрофілів і викликають сильне скорочення гладком'язевих волокон і бронхоспазм [29]. Менш вивченим є вплив кофеїну, який є антагоністом аденозинових рецепторів і може мати бронходилататорний ефект. Звичайна кількість кофеїну, що має бронходилататорний ефект, становить від 5 до 10 мг/кг маси тіла щодня (від двох до чотирьох чашок кави) [5].

*Фармакологічне лікування* Два типи ліків, що використовуються для лікування астми, також використовуються для запобігання та лікування симптомів БФН. Зазвичай їх приймають через інгалятор, хоча деякі з них доступні у формі таблеток: Короткодійні інгаляційні бета 2-агоністи (бронходилататори) негайно зупиняють симптоми. Їх можна приймати за 15-30 хвилин до інтенсивних фізичних навантажень, і вони зазвичай запобігають симптомам протягом двох-чотирьох годин. Ці препарати надзвичайно ефективні для лікування або запобігання симптомам блідості, вони якщо симптоми не покращуються, повідомте про це свого алерголога. Ліки для тривалого контролю астми приймаються щодня для запобігання симптомам та нападам. Інгаляційні кортикостероїди. Це найчастіше призначаються препарати для тривалого лікування астми. Вони допомагають полегшити звуження та запалення бронхів. Може знадобитися від двох до чотирьох тижнів, перш ніж ці препарати досягнуть свого максимального ефекту. Інгаляційні бета2-агоністи тривалої дії (бронходилататори). Якщо приймати ці препарати за 30-60 хвилин до фізичного навантаження, вони допомагають запобігти симптомам протягом 10-12 годин. Їх слід використовувати лише один раз протягом 12

годин і приймати лише в поєднанні з інгаляційним кортикостероїдом. Монтелукаст, інгібітор лейкотрієнових рецепторів, також схвалений для лікування симптомів астми, викликаной фізичними вправами. Прийом цього препарату один раз на день може допомогти запобігти симптомам, що супроводжують фізичні вправи [34,35,36,37]. Елітним спортсменам слід звернутися до керівних органів свого виду спорту щодо ліків, які їм дозволено приймати для полегшення симптомів БФН або астми. Ще одним ресурсом є список заборонених препаратів, опублікований Всесвітнім антидопінговим агентством. Деякі ліки (включаючи бета 2-агоністи) вважаються препаратами, що покращують спортивні результати, і не можуть використовуватися спортсменами під час змагань, якщо тільки для медичної потреби не надано дозвіл на терапевтичне використання [38].

**Висновки з дослідження.** Таким чином, БФН, є надзвичайно серйозним і поширеним станом у спортсменів високого рівня. Симптоми БФН, у елітних спортсменів

неспецифічні, діагностування потребує підтвердження за допомогою детальних і специфічних тестів. Диференціальна діагностика БФН, є достатньо широкою, тому окрім відповідного обстеження вимагає ретельного клінічного анамнезу. Для зменшення ризику виникнення цього захворювання, спортсменам високого рівня слід рекомендувати уникати певних факторів навколишнього середовища та регулювати частоту та інтенсивність тренувань. Бета-2-агоністи короткої дії є препаратами початкової терапії, також можуть знадобитися довгострокові антагоністи рецепторів ангіотензину, або індуковані вуглеводи з довгостроковими антагоністами рецепторів ангіотензину або без них. Також, потрібні додаткові дослідження, для встановлення ранньої діагностики БФН у висококваліфікованих спортсменів, для покращення стану їх здоров'я та результативності. Необхідно вивчити роль гідратації перед тренуванням у прояві та тяжкості БФН у спортсменів високого рівня.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає..

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Магльований В. А. – концепція і написання тексту;

Магльована Г.М. – дизайн дослідження; відбір літературних джерел;

Марусяк С.В. – дизайн дослідження, аналіз літературних джерел, написання тексту;

Хомишин В.П. – написання тексту, дизайн дослідження;

Верева О.О. – написання тексту, аналіз літературних джерел.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Konstantinos M Pigakis 1, Vasileios T Stavrou 2, Ioannis Pantazopoulos 3, Zoe Daniil 2, Aggeliki K Kontopodi 1, Konstantinos Gourgoulis 2 Exercise-Induced Bronchospasm in Elite Athletes 2022 Jan 3;14(1):e20898. doi: 10.7759/cureus.20898. eCollection 2022 Jan.
2. Anatoly Vasyliovych MAGLYOVANY, Olga Bohdanivna KUNINETS, KHOMEYSHIN Volodymyr Pavlovich Actual problems of education and science in the conditions of war. Actual problems of education and science in the conditions of war 2023-06-08 | Journal article | Formal analysis DOI: 10.51587/9798-9866-95969-2023-06 ISBN: 9798986695969
3. Kamila Malewska-Kaczmarek, Katarzyna Bobeff, Tymoteusz Mańkowski, Daniela Podlecka, Joanna Jerzyńska, Iwona Stelmach Adolescent Athletes at Risk of Exercise-Induced Bronchoconstriction: A Result of Training or Pre-Existing Asthma? Int J Environ Res Public Health. 2022 Jul 26;19(15):9119. doi: 10.3390/ijerph19159119.
4. Klain A, Indolfi C, Dinardo G, Contieri M, Decimo F, Miraglia Del Giudice M. Exercise-Induced Bronchoconstriction in Children. Front Med (Lausanne) 2022;8:814976. doi: 10.3389/fmed.2021.814976.
5. Allen H, Price OJ, Greenwell J, Hull JH. Respiratory impact of a grand tour: insight from professional cycling. Eur J Appl Physiol. 2021 Apr;121(4):1027-1036. doi: 10.1007/s00421-020-04587-z. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33420604
6. Hannes Gatterer, Tobias Dünwald, Rachel Turner, Robert Csapo, Wolfgang Schobersberger, Martin Burtscher, Martin Faulhaber, Michael D Kennedy Affiliations Expand Practicing Sport in Cold Environments: Practical Recommendations to Improve Sport Performance and Reduce Negative Health Outcomes Int J Environ Res Public Health 2021 Sep 15;18(18):9700. doi: 10.3390/ijerph18189700.
7. Roberto Grandinetti, Nicole Mussi, Arianna Rossi, Giulia Zambelli, Marco Masetti, Antonella Giudice, Simone Pilloni, Michela Deolmi, Carlo Caffarelli, Susanna Esposito, Valentina Fainardi Exercise-Induced Bronchoconstriction in Children: State of the Art from Diagnostic Treatment J Clin Med. 2024 Aug 5;13(15):4558. doi: 10.3390/jcm13154558.
8. Josuel Ora, Patrizia De Marco, Mariachiara Gabriele, Mario Cazzola, Paola Rogliani Exercise-Induced Asthma: Managing Respiratory Issues in Athletes Journal of Functional Morphology and Kinesiology (JFMK) 2024 Jan 3;9(1):15. doi: 10.3390/jfmk9010015.
9. Angela Klain, Mattia Giovannini, Luca Pecoraro, Simona Barni, Francesca Mori, Lucia Liotti, Carla Mastrorilli, Francesca Saretta, Riccardo Castagnoli, Stefania Arasi, Lucia Caminiti, Marianna Gelsomino, Cristiana Indol, Michele Miraglia del Giudice and Elio Novembr Exercise-induced bronchoconstriction, allergy and sports in children March 2024 Italian Journal of Pediatrics 50(1):47 DOI:10.1186/s13052-024-01594-0
10. Hostrup M, Hansen ESH, Rasmussen SM, Jessen S, Backer V. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes: Diagnosis, treatment, and anti-doping challenges. Scand J Med Sci Sports. 2024 Jan;34(1):e14358. doi: 10.1111/sms.14358. Epub 2023 Jul 20. PMID: 36965010
11. Pigakis KM, Stavrou VT, Pantazopoulos I, Daniil Z, Kontopodi AK, Gourgoulis K. Exercise-Induced Bronchospasm in Elite Athletes. Cureus. 2022 Jan 3;14(1):e20898. doi: 10.7759/cureus.20898. eCollection 2022 Jan. PMID: 35145802 Free PMC article. Review.
12. Dickinson, J.; Gowers, W.; Sturridge, S.; Williams, N.; Kippelen, P.; Simpson, A.; Jackson, A.; Hull, J.H.; Price, O.J. Fractional exhaled nitric oxide in the assessment of exercise-induced bronchoconstriction: A multicenter retrospective analysis of UK-based athletes *Scand. J. Med. Sci. Sports* 2023, 33, 1221–1230. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
13. Allen H., Price O.J., Greenwell J., Hull J.H. Respiratory impact of a grand tour: Insight from professional cycling. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2021;121:1027–1036. doi: 10.1007/s00421-020-04587-z. - DOI - PubMed
14. Neil Skolnik, Barbara P. Yawn, Jaime Correia de Sousa, María Mar Martínez Vázquez, Amanda Barnard, Wendy L. Wright,

- Austin Ulrich, Tonya Winders & Stephen Brunton Bestpracticeadvice for asthma exacerbation prevention and management in primary care: an international expert consensus. *Npj Primary Care Respiratory Medicine* volume 34, Article number: 39 (2024)
15. BALÁZS Csoma, Nóra Sydó, Gergő SZŰCS, Éva Seres, Tamás Erdélyi, Gábor Horváth, Emese Csulak, Béla Merkely, Veronika Müller Exhaled and Systemic Biomarkers to Aid the Diagnosis of Bronchial Asthma in Elite Water Sports Athletes *Med Sci Sports Exerc* 2024 Jul 1;56(7):1256-1264. doi: 10.1249/MSS.0000000000003419. Epub 2024 Mar 6.
  16. Hong-Zhen Xu, Nan Lin, Guan-Nan Bai, Yu-Lin Liu, Xiao-Hui Jia, Cong Huang, Liang Hu, Han-Qing Shao, Qi-Yun Shang, Li-Fang Zhang, Ying-Shuo Wang, Yuan-Yuan Zhang, Lan-Fang Tang, Yun-Lian Zhou, Guo-Hong Zhu, Jian-Guo Hong, Zhi-Min Chen Comprehensive exercise recommendations for pediatric asthma: a evidence synthesis *World J Pediatr*. 2025 Oct 11. doi: 10.1007/s12519-025-00976-6. Online ahead of print. PMID: 41075141
  17. Morten Hostrup, Erik S H Hansen, Søren M Rasmussen, Søren Jessen, Vibeke Backer Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes: Diagnosis, treatment, and anti-doping challenges. *Scand J Med Sci Sports*. 2024 Jan;34(1):e14358. doi: 10.1111/sms.14358
  18. Konstantinos M Pigakis, Vasileios T Stavrou, Ioannis Pantazopoulos, Zoe Daniil, Aggeliki K Kontopodi, Konstantinos Gourgoulis Exercise-Induced Bronchospasm in Elite Athletes. *Cureus* 2022 Jan 3;14(1):e20898. doi: 10.7759/cureus.20898. eCollection 2022 Jan.
  19. Konstantinos M Pigakis, Vasileios T Stavrou, Ioannis Pantazopoulos, Zoe Daniil, Aggeliki K Kontopodi-Pigaki, Konstantinos Gourgoulis Effect of Hydration on Pulmonary Function and Development of Exercise-Induced Bronchoconstriction among Professional Male Cyclists *Adv Respir Med*. 2023 Jun 7;91(3):239-253. doi: 10.3390/arm91030019.
  20. Tianchang He, Tienan Song Exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes: a narrative review. *Phys Sportsmed*. 2023 Dec;51(6):549-557. doi: 10.1080/00913847.2022.2148137. Epub 2022 Nov 27.
  21. Astrid Gjelstad, Tine Marie Herlofsen, Anne-Linn Bjerke, Fredrik Lauritzen, Ingunn Björnsdóttir Use of pharmaceuticals among athletes tested by Anti-Doping Norway in a five-year period. *Front Sports Act Living* 2023 Oct 4;5:1260806. doi: 10.3389/fspor.2023.1260806. eCollection 2023.
  22. He T, Song T. Exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes: a narrative review. *Phys Sportsmed*. 2023 Dec;51(6):549-557. doi: 10.1080/00913847.2022.2148137. Epub 2022 Nov 27. PMID: 36373406 Review.
  23. Karin Ersson, Kjell Alving, Margareta Emtner, Christer Janson, Henrik Johansson, Andrei Malinovsky Systemic inflammatory biomarker in relation to lung function and exercise-induced bronchoconstriction in adolescents *Pediatr Allergy Immunol*. 2025 Oct;36(10):e70231. doi: 10.1111/pai.70231.
  24. Kali Mc Knight, Michael W H Wong, Lung-Chang Chien, Craig Nakamura, Jason E Lang, Tony G Babb, Dharini M Bhammar Detecting Peripheral Airway Response in Exercise-Induced Bronchoconstriction: The Role of Impulse Oscillometry *Respir Care*. 2025 Apr;70(4):400-407. doi: 10.4187/respcare.11929. Epub 2025 Jan 29.
  25. Karin Ersson, Kjell Alving, Margareta Emtner, Christer Janson, Henrik Johansson, Andrei Malinovsky Postexercise Airway Responses by Spirometry and Oscillometry in Nonathlete and Athlete Adolescents *Pediatr Pulmonol*. 2025 Sep;60(9):e71296. doi: 10.1002/ppul.71296.
  26. Burcu Parlak I, Zeynep Ülker Tamay Altinel N, Nermin Güler T The assessment of exhaled nitric oxide in patients with obesity and asthma before and after exercise *J Asthma*. 2025 Jun;62(6):1013-1019. doi: 10.1080/02770903.2025.2453507. Epub 2025 Jan 25.
  27. Lanz MJ, Gilbert IA, Gandhi HN, Goshi N, Tkacz JP, Lugod NL. J Asthma Demographics, Treatment Patterns, and Morbidity in Patients with Exercise-Induced Bronchoconstriction: An Administrative Claims Data Analysis. *Allergy*. 2021 Dec 11;76(14):1485-1495. doi: 10.2147/JAA.S338447. eCollection 2021. PMID: 34924763
  28. Evaluation of exercise-induced bronchoconstriction and rhinitis in adolescent elite swimmers. Eksi N, Calis ZAB, Seyhun N, Ozkarafakili A, Coskun BU. *North Clin Istanb*. 2021 Oct 20;8(5):493-499. doi: 10.14744/nci.2021.99327. eCollection 2021. PMID: 34909588
  29. Reier-Nilsen T, Stang JS, Flatsetøy H, Isachsen M, Ljungberg H, Bahr R, Nordlund B. Unsupervised field-based exercise challenge tests to support the detection of exercise-induced lower airway dysfunction in athletes. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2023 Jul 24;9(3):e001680. doi: 10.1136/bmjsem-2023-001680. eCollection 2023. PMID: 37520311
  30. Exercise-Induced Asthma: Managing Respiratory Issues in Athletes. Ora J, DeMarco P, Gabriele M, Cazzola M, Rogliani P. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2024 Jan 3;9(1):15. doi: 10.3390/jfmk9010015. PMID: 38249092
  31. Fainardi V, Grandinetti R, Mussi N, Rossi A, Masetti M, Giudice A, Pilloni S, Deolmi M, Ramundo G, Alboresi S, Bergamini BM, Bergomi A, Bersini MT, Biserna L, Bottau P, Corinaldesi E, Crestani S, DePaulis N, Fontijn S, Guidi B, Lombardi F, Loretano L, Gallo P, Guerrero F, Mari S, Marotti F, Miniaci A, Parpanesi M, Pastorelli S, Piccorossi A, Dascola CP, Reggiani L, Sacchetti R, Scialpi V, Vaienti F, Venturelli C, Vignutelli L, Ricci G, Caffarelli C, Esposito S; Emilia-Romagna Asthma (ERA) Study Group. Exercise-induced bronchoconstriction in children: Delphi study and consensus document about definition and epidemiology, diagnostic work-up, treatment, and follow-up. *Respir Res*. 2024 Dec 27;25(1):445. doi: 10.1186/s12931-024-03078-5.
  32. Zhi Cao, Can Zhao, Shiwei Mo, Bing-Hong Gao, Meng Liu The impact of tangeretin combined with whey protein on exercise-induced bronchoconstriction in professional athletes: a placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2024 Dec;21(1):2414870. doi: 10.1080/15502783.2024.2414870. Epub 2024 Oct 18.
  33. Global Initiative for Asthma GINA 2023. [accessed on 2 November 2023]. Available online: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
  34. Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012;64:450–504. doi: 10.1124/pr.111.004580.
  35. Papi A., Ferreira D.S., Agache I., Baraldi E., Beasley R., Brusselle G., Coleman C., Gaga M., Maria C., Rivera G., et al. European Respiratory Society short guidelines for the use of as-needed ICS/formoterol in mild asthma. *Eur. Respir. J.* 2023;62:2300047. doi: 10.1183/13993003.00047-2023.
  36. Ora J, De Marco P, Gabriele M, Cazzola M, Rogliani P. Exercise-Induced Asthma: Managing Respiratory Issues in Athletes. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2024 Jan 3;9(1):15. doi: 10.3390/jfmk9010015. PMID: 38249092; PMCID: PMC10801521.
  37. Wada Prohibited List 2024. [accessed on 2 November 2023]. Available online: <https://www.wada-ama.org/en/news/wada-publishes-2024-prohibited-list>.

Дата першого надходження статті до видання: 19.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 18.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

**Міхєєв Андрій Олександрович,**

кандидат біологічних наук,  
доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології,  
Буковинський державний медичний університет  
[maos@bsmu.edu.ua](mailto:maos@bsmu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0003-2163-8866>  
м. Чернівці, Україна

**Сидорчук Леонід Ігорович,**

кандидат медичних наук,  
доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології,  
Буковинський державний медичний університет  
[sydorchuk.leonid@bsmu.edu.ua](mailto:sydorchuk.leonid@bsmu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0003-1275-1867>  
м. Чернівці, Україна

**Бліндер Олена Олександрівна,**

кандидат медичних наук,  
доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології,  
Буковинський державний медичний університет  
[olenablinder@bsmu.edu.ua](mailto:olenablinder@bsmu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-5855-5549>  
м. Чернівці, Україна

**Сидорчук Ігор Йосипович,**

доктор медичних наук,  
професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології,  
Буковинський державний медичний університет  
[sydorchuk.igor@bsmu.edu.ua](mailto:sydorchuk.igor@bsmu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-9494-1041>  
м. Чернівці, Україна

## Хронічна лакунарна ангіна: вплив на асоціативний мікробіом порожнини рота і окремі показники протиінфекційного захисту

Хронічна лакунарна ангіна – це хронічний інфекційно-запальний процес, що локалізований в піднебінних мигдаликах та характеризується наявністю гнійних нальотів (гнійників) в лакунах (западинах) мигдаликів, а також їх збільшенням та набряком. Мікробіота людини функціонально пов'язана з чисельними інфекційно-запальними захворюваннями, проте лише невелика кількість досліджень стосується змін мікробіоти мигдаликів, зокрема за умов розвитку хронічної ангіни та її впливу на мікробіом порожнини рота.

Мета – дослідити таксономічний склад мікробіоти рота за хронічної лакунарної ангіни, оцінити мікроекологічні показники кожного таксону та визначити взаємовідносин мікробіоти з організмом хворих, їх вплив на окремі показники протиінфекційного імунітету та функціонування екосистеми «макроорганізм-мікробіом».

Досліджено клінічний матеріал від 148 пацієнтів раннього працездатного віку (15-35 років), з яких у 111 виявлена хронічна лакунарна ангіна. Мікробіологічне обстеження ротової рідини хворих і практично здорових добровольців здійснювали за класичними методами.

Встановлено, що головний мікробіом ротоглотки практично здорових людей раннього працездатного віку представлений автохтонними *S. salivarius* і бактеріями роду *Lactobacillus*, а додаткова – *S. sanguis*, *S. lactis*, *N. lactamica*, тоді як у хворих на хронічну лакунарну ангіну виявляються переважно *S. aureus* та *S. pyogenes*. Відповідно, це засвідчує про дестабілізацію мікробіому ротоглотки за хронічної лакунарної ангіни, а її перебіг створює різні умови для мікроорганізмів – від оптимальних до негативних.

Згідно отриманих результатів розвиток хронічної лакунарної ангіни у людей раннього працездатного віку (15–35 р.) призводить до дестабілізації таксономічного складу мікробіому ротоглотки з елімінацією автохтонних бактерій та її контамінація ротоглотки умовно-патогенними бактеріями та дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

**Ключові слова:** порожнина рота, мікробіом, хронічна лакунарна ангіна.

**Mikheev Andriy Oleksandrovyich**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Bukovinian State Medical University, maos@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-2163-8866>, Chernivtsi, Ukraine

**Sydorchuk Leonid Igorevich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Bukovinian State Medical University, sydorhuk.leonid@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-1275-1867>, Chernivtsi, Ukraine

**Blinder Olena Oleksandrivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Bukovinian State Medical University, olenablinder@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-5855-5549>, Chernivtsi, Ukraine

**Sydorchuk Igor Yosypovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Bukovinian State Medical University, sydorhuk.ihor@bsmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-9494-1041>, Chernivtsi, Ukraine

## Chronic lacunar tonsillitis: impact on the associative microbiome of the oral cavity and individual indicators of anti-infective protection

Chronic lacunar tonsillitis is a chronic infectious-inflammatory process localized in the palatine tonsils and characterized by the presence of purulent plaques (abscesses) in the lacunae (depressions) of the tonsils, as well as their enlargement and edema. The human microbiota is functionally associated with numerous infectious-inflammatory diseases, but only a small number of studies concern changes in the tonsil microbiota, in particular in the development of chronic angina and its impact on the oral microbiome.

**Objective.** To investigate the taxonomic composition of the oral microbiota in chronic lacunar tonsillitis, to assess the microecological indicators of each taxon and to determine the relationship of the microbiota with the patient's body, their impact on individual indicators of anti-infective immunity and the functioning of the "macroorganism-microbiome" ecosystem.

Clinical material from 148 patients of early working age (15-35 years) they studied, of which 111 we diagnosed with chronic lacunar angina. Microbiological examination of oral fluid of patients and practically healthy volunteers we carried out using classical methods.

It was established that the main oropharyngeal microbiome of practically healthy people of early working age is represented by autochthonous *S. salivarius* and bacteria of the genus *Lactobacillus*, and the additional one is *S. sanguis*, *S. lactis*, *N. lactamica*, while in patients with chronic lacunar angina, mainly *S. aureus* and *S. pyogenes* are detected. Accordingly, this indicates the destabilization of the oropharyngeal microbiome in chronic lacunar angina, and its course creates different conditions for microorganisms - from optimal to negative.

According to the results obtained the development of chronic lacunar angina in people of early working age (15-35 years) leads to destabilization of the taxonomic composition of the oropharyngeal microbiome with the elimination of autochthonous bacteria and its contamination of the oropharynx with opportunistic bacteria and yeast-like fungi of the genus *Candida*.

**Key words:** oral cavity, microbiome, chronic lacunar angina.

**Вступ.** Хронічна лакунарна ангіна (ХЛА) – це хронічний інфекційно-запальний процес в піднебінних мигдаликах, що характеризується наявністю гнійних нальотів в лакунах мигдаликів [1, 2]. Хронічна лакунарна ангіна супроводжується гіпертрофією мигдаликів і є досить поширеним захворюванням, що пов'язані з інфекцією та запаленням. Про мікробіоту мигдаликів та її роль розвитку різноманітних ускладнень, у тому числі і ротової порожнини, відомо небагато [3]. Проте відомо, що мікробіота людини тісно функціонально пов'язана з інфекційними та запальними захворюваннями. Досі було проведено лише обмежену кількість досліджень мікробіоти мигдаликів, хоча вони відіграють важливу роль в системі імунного захисту людини та зустрічаються з численними мікроорганізмами ще на початку дихальних шляхів [4, 5].

Мета роботи – дослідити таксономічний склад мікробіоти рота, якісні мікроекологічні показники, популяційний рівень окремих таксонів з визначенням взаємовідносин мікробіоти з організмом хворих, а також антилізоцимну та антиімунглобулінову активність провідних таксонів за хронічної лакунарної ангіни.

**Методологія та методи дослідження.** Було проведено клініко-мікробіологічне дослідження 148 людей у віці 15–35 років (ранній працездатний вік), з яких у 111 виявлена та підтверджена хронічна лакунарна ангіна. Серед хворих було 52 чоловіка (46,8%) та 59 жінок (53,15%). Мікробіологічне обстеження рото-

вої рідини хворих і практично здорових добровольців здійснювали за рутинними методами, описаними нами раніше [6]. Антилізоцимна активність провідних таксонів представників головної та додаткової мікробіоти вивчалася фотометрично [7], а концентрацію імунглобулінів основних класів (IgM, IgG, IgA) визначали класично за Манчіні.

Статистичне опрацювання одержаних цифрових результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office excel і програми Statistica for Windows з урахуванням середньої арифметичної (M), похибки середньої величини ( $\pm m$ ), t-критерія Стьюдента. Статистично достовірною різницею вважали за значення  $p < 0,05$ .

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Встановлено, що при хронічній лакунарній ангіні мікробіом ротоглотки включає представників чисельних таксонів мікроорганізмів (таблиця 1).

У практично здорових людей раннього працездатного віку головна мікробіота ротоглотки представлена автохтонними представниками *S. salivarius* і бактеріями роду *Lactobacillus*, додаткова – *S. sanguis*, *S. lactis*, *N. lactamica*, а у хворих на хронічну лакунарну ангіну (ХЛА) – *S. aureus* та *S. pyogenes*. Серед ізольованих таксонів додаткової мікробіоти не виявлено. Тільки ці показники засвідчують про дестабілізацію мікробіому ротоглотки за ХЛА.

За перебігу ХЛА знижується просторово-харчові ресурси та умови існування для бактерії роду *Lacto-*

Таксономічний склад та якісні мікроекологічні показники екосистеми «макроорганізм-мікробіом» мікробіоти рота у хворих на хронічну лакуарну ангіну

Таксони мікробіому	Хворі на хронічну лакуарну ангіну (n=111)							Практично здорові люди (n=107)						
	Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекси видового:				Виділено штамів	Індекс постійності (%)	Частота зустрічання	Індекси видового:			
				Багатства Маргалефа	Різноманітності Уїттекера	Багатства					Багатства Маргалефа	Різноманітності Уїттекера	Багатства	
						Сімпсона	Бергера-Паркера						Сімпсона	Бергера-Паркера
1. Аеробні та факультативно-анаеробні мікроорганізми														
<i>S. salivarius</i>	24	21,62	0,07	0,06	4,36	0,004	0,066	97	90,65	0,20	0,20	20,29	0,044	1,200
<i>S. sanguis</i>	9	8,11	0,02	0,02	1,64	0,001	0,025	37	34,58	0,08	0,07	7,74	0,006	0,076
<i>S. mutans</i>	19	17,12	0,05	0,05	3,45	0,003	0,052	25	23,36	0,05	0,05	5,23	0,003	0,052
<i>S. anginosus</i>	17	15,32	0,05	0,04	3,09	0,002	0,047	5	4,67	0,01	0,01	1,05	0,0001	0,010
<i>S. pyogenes</i>	58	52,25	0,16	0,16	10,55	0,025	0,160	0	-	-	-	-	-	-
<i>S. lactis</i>	7	6,31	0,02	0,02	1,27	0,0003	0,019	48	44,86	0,10	0,10	10,04	0,010	0,099
<i>S. aureus</i>	83	74,78	0,23	0,23	15,09	0,052	0,229	4	3,74	0,01	0,01	0,84	0,0001	0,008
<i>S. epidermidis</i>	8	7,21	0,02	0,02	1,45	0,0004	0,022	20	18,61	0,04	0,04	4,18	0,004	0,041
<i>N. lactamica</i>	3	2,70	0,01	0,006	0,55	-	0,008	27	25,36	0,06	0,05	5,65	0,003	0,056
<i>M. catarrhalis</i>	16	14,41	0,04	0,04	2,91	0,002	0,044	6	5,61	0,01	0,01	1,26	0,001	0,012
<i>H. influenzae</i>	7	6,31	0,02	0,02	1,27	0,0003	0,019	1	0,93	0,002	-	0,21	-	0,002
<i>C. diphtheroides</i>	4	3,60	0,01	0,01	0,73	0,0001	0,011	17	15,39	0,01	0,03	3,56	0,001	0,035
<i>E. coli</i>	2	1,80	0,006	0,002	0,36	-	0,006	1	0,93	0,17	-	0,21	-	0,002
<i>P. mirabilis</i>	0	-	-	-	-	-	-	1	0,93	0,03	-	0,21	-	0,002
<i>C. albicans</i>	20	18,02	18,02	0,05	3,64	0,003	0,006	3	2,80	-	0,004	0,63	-	0,006
2. Облігатні анаеробні бактерії														
<i>Lactobacillus spp.</i>	13	11,71	0,04	0,03	2,36	0,001	0,055	84	76,50	0,17	0,17	17,57	0,030	0,173
<i>Bifidobacterium</i>	0	-	-	-	-	-	-	14	13,08	0,03	0,03	2,93	0,001	0,029
<i>Propionibacterium</i>	4	3,60	0,01	0,01	0,73	0,0001	0,011	22	20,56	0,05	0,04	4,60	0,002	0,045
<i>B. fragilis</i>	5	4,50	0,01	0,01	0,91	0,0001	0,014	16	14,95	0,03	0,03	3,35	0,001	0,033
<i>P. niger</i>	2	1,80	0,006	0,002	0,36	-	0,006	0	-	-	-	-	-	-
<i>P. magnus</i>	8	7,21	0,02	0,02	1,45	0,0004	0,022	3	2,80	0,01	0,01	0,63	-	0,006
<i>P. loescheii</i>	11	9,91	0,03	0,03	2,00	0,001	0,030	2	1,87	0,004	0,003	0,42	-	0,004
<i>P. melaninoginica</i>	3	2,70	0,01	0,006	0,55	-	0,008	5	4,67	0,01	0,01	1,05	-	0,010
<i>P. gingivalis</i>	5	4,50	0,01	0,01	0,91	0,0002	0,014	6	5,61	0,01	0,01	1,26	0,0001	0,012
<i>Fusobacterium spp.</i>	6	5,41	0,02	0,01	1,09	0,0002	0,014	2	1,87	0,004	0,003	0,42	-	0,004

*bacillus* у 9 разів, для *S. salivarius* – у 5. Разом з тим, значно покращуються просторово-харчові ресурси та умови персистенції і для *S. aureus* (у 18 разів) та для *C. albicans* (у 5,5 разів). У цілому умови для автохтонної мікробіоти значно у рази погіршуються, а для опортуністичних таксонів такі умови покращуються. В результаті змін умов персистенції корисні бактерії елімінуються із біотопу. На фоні зниження автохтонних мікроорганізмів зростає контамінація умовно-патогенними та іншими опортуністичними представниками, що призводить до суттєвих змін таксономічного складу та мікроекологічних показників екосистеми «організм хворого-мікробіом» мікробіоти ротоглотки.

Таким чином, за хронічної лакуарної ангіни настає виражена контамінація ротоглотки умовно-патогенними *S. pyogenes* та *S. aureus*, які посідають місце головної мікробіоти і формують інфекційно-запальний процес ротоглотки, залучаючи до цього процесу інші

умовно-патогенні мікроорганізми, що також колонізують біотоп. Захисна роль лактобактерій, біфідобактерій і пропіоновокислих бактерій різко знижується, що сприяє розвитку основного захворювання лакуарної ангіни.

Умовно-патогенні мікроорганізми мають потенційну можливість обумовити інфекційно-запальний процес за формування у біотопі популяційного рівня більше 5,00 Іг КУО/мл. Встановлено, що середній популяційний рівень за розвитку хронічної лакуарної ангіни складає 5,50±0,29 Іг КУО/мл. Вище середнього популяційного рівня виявлено у патогенних та умовно-патогенних *S. pyogenes* (на 63%), *S. anginosus* (на 41%), *S. aureus* (на 29%), *M. catarrhalis* (на 28%), *H. influenzae* (на 31%), *E. coli* (на 21%), *P. magnus* (на 22%), *P. gingivalis* (на 17%). У більшості таксонів, що представляють автохтонну мікробіоту ротоглотки, популяційний рівень нижче середньостатистичного. За популяційним рівнем

у практично здорових людей кількість аеробних мікроорганізмів переважала кількість анаеробних та аеротолерантних у 2 рази, а у хворих на ХЛА – у 68 разів, що є потужною ознакою глибокого порушення кількісного стану мікробіоти ротоглотки хворих.

Окремі мікроорганізми у процесі тривалого співіснування з організмом хазяїна набувають певним засобів до виживання і персистенції. Оптимальним результатом є формування симбіотичних взаємозв'язків у системі «паразит-хазяїн», що обмежує реакції факторів і механізмів вродженого та набутого імунітету, пошкоджуючи їх механізми з формуванням імуносупресії. Тому нами вивчена антилізоцимна активність (АЛА) таксонів, що відносяться до головної та додаткової мікробіоти ротоглотки (таблиця 2).

Ізольовані із ротоглотки бактерії проявляли антилізоцимну активність. Найвища антилізоцимна активність встановлена у всіх ізолятів *S. pyogenes*, нижча – у *S. aureus*. При цьому не всі ізоляти цього мікроорганізму проявляють антилізоцимну активність. Тому провідним збудником хронічної лакунарної ангіни є *S. pyogenes*, який постійно руйнує лізоцим, що дає йому можли-

вість підтримувати хронічний інфекційно-запальний процес у ротоглотці.

Провідну роль у неспецифічному та специфічному протиінфекційному захисті беруть участь імуноглобуліни основних класів (IgM, IgG та IgA). Тому, нами було проведено дослідження щодо впливу умовно-патогенної мікробіоти ротоглотки на концентрацію імуноглобулінів основних класів за реакцією преципітації за Манчїні (таблиця 3).

Показано, що всі перераховані таксони проявляють (ферментують) антиімуноглобулінову активність стосовно імуноглобулінів основних класів (IgM, IgG та IgA). Рівень інактивації залежить від таксону умовно-патогенної мікробіоти та від класу імуноглобуліну.

**Висновки з дослідження:**

1. Хронічна лакунарна ангіна у людей раннього працездатного віку (15-35 р.) призводить до дестабілізації таксономічного складу мікробіоти ротоглотки – настає елімінація із біотопу автохтонних бактерій та контамінація ротоглотки умовно-патогенними бактеріями та дріжджоподібними грибами роду *Candida*. Головна мікробіота представлена *S. aureus* та *S. pyogenes*.

Таблиця 2

**Антилізоцимна активність опортуністичної мікробіоти ротоглотки хворих на хронічну лакунарну ангіну**

Таксони мікробіоти	Кількість ізольованих мікроорганізмів	Відносна кількість мікроорганізмів, що проявляють АЛА	АЛА (мкг/мл за оптичною щільністю)
1. Аеробні та факультативно-анаеробні бактерії			
<i>S. salivarius</i>	24	8,33	0,053±0,004
<i>S. pyogenes</i>	58	100,00	0,312±0,015
<i>S. sanguinosus</i>	17	70,59	0,107±0,012
<i>S. aureus</i>	3	90,36	0,301±0,017
<i>S. epidermidis</i>	8	75,00	0,157±0,009
<i>M. catarrhalis</i>	16	75,00	0,141±0,009
<i>H. influenzae</i>	7	100,00	0,171±0,011
2. Облігатні анаеробні та аеротолерантні бактерії.			
<i>B. fragilis</i>	5	60,00	0,216±0,011
<i>P. magnus</i>	8	75,00	0,124±0,007
<i>P. gingivalis</i>	5	60,00	0,117±0,012

Таблиця 3

**Антиімуноглобулінова активність опортуністичної мікробіоти ротоглотки хворих на хронічну лакунарну ангіну**

Таксони мікробіоти	Діаметр зони преципітації (мм)		
	Анти-IgM	Анти-IgG	Анти-IgF
1. Аеробні та факультативно-анаеробні бактерії			
<i>S. salivarius</i>	11,31±0,72	19,93±0,97	13,59±0,69
<i>S. pyogenes</i>	9,47±0,43*	15,76±0,79*	12,04±0,58*
<i>S. aureus</i>	9,18±0,51*	15,38±0,77*	11,72±0,59*
<i>S. epidermidis</i>	9,93±0,48*	17,02±0,84*	12,54±0,69*
<i>M. catarrhalis</i>	10,03±0,49	17,84±1,01	12,29±0,68*
<i>H. influenzae</i>	9,81±0,63*	16,19±0,86*	12,54±0,74*
<i>S. sanguinosus</i>	10,87±0,81	16,74±0,83*	11,93±0,64*
2. Облігатні анаеробні та аеротолерантні бактерії.			
<i>B. fragilis</i>	10,24±0,49	17,05±0,84*	11,23±0,59*
<i>P. magnus</i>	10,94±0,56	19,48±1,18	11,28±0,56*
<i>P. gingivalis</i>	10,09±0,67	19,28±1,21	12,19±0,73*
Контроль	11,50±0,56	20,21±1,01	14,57±0,79

Примітка: \* – різниця статистично вірогідна

2. За рівнем індексів, які характеризують просторово-харчові ресурси та умови існування для кожного таксону, у ротоглотці хворих на хронічну лакунарну ангіну створюються оптимальні просторо-харчові ресурси та умови існування для умовно-патогенних бактерій та грибів *C. albicans*, які у 8 разів кращі, ніж у практично здорових осіб, а для автохтонної мікробіоти такі умови погіршуються більш ніж у 13 разів.

3. За хронічної лакунарної ангіни у ротоглотці людей раннього працездатного віку знижується популяційний рівень представників автохтонної мікробі-

оти на 64%, а популяційний рівень умовно-патогенної зростає на 96%. Переважання у ротоглотці хворих на хронічну лакунарну ангіну умовно-патогенної мікробіоти над автохтонною непатогенною мікробіотою при цьому у 1,5 рази.

4. Із ізольованих та ідентифікованих штамів умовно-патогенних бактерій (78%) проявляють різного рівня, залежно від таксону, антилізоцимну активність, інактивують сироваткові імуноглобуліни власу А, а також проявляють антиімуноглобулінову активність стосовно імуноглобулінів основних класів IgM, Ig G та IgG.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Міхеев А.О. – ідея, мета, статистична обробка матеріалу, підготовка тексту статті;

Сидорчук Л.І. – збір матеріалу дослідження;

Бліндер О.О. – аналіз отриманих результатів;

Сидорчук І.Й. – аналіз літератури, дизайн дослідження, інтерпретація отриманих даних та формулювання висновків.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Abulikemu N, Liu Z, Liu Y. Novel Findings on the Development and Immunological Functions of Palatine Tonsils. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2025 Jun 18;68(1) DOI 10.1007/s12016-025-09071-0
2. De Castro F, Mahamud I, Garg J, Waliye H. Tonsillitis. *InnovAiT: Education and inspiration for general practice*. 2023 Apr 6;16(6):278–85 DOI 10.1177/17557380231163604
3. Wu S, Hammarstedt-Nordenvall L, Jangard M, Cheng L, Radu SA, Angelidou P, et al. Tonsillar Microbiota: a Cross-Sectional Study of Patients with Chronic Tonsillitis or Tonsillar Hypertrophy. *Sangwan N, editor. mSystems*. 2021 Apr 27;6(2) DOI 10.1128/msystems.01302-20
4. Wardana SP, Pardoe LDP, Yolanda MR, Yulianti AF, Habib P. Tonsillitis in Focus: Clinical Features, Diagnostic Methods, and Evidence-Based Therapy. *Jurnal Biologi Tropis*. 2025 Oct 1;25(4):4783–90 DOI 10.29303/jbt.v25i4.10090.
5. Hanson C. Tonsillitis and strep throat and its management – a brief review. *SA Pharmaceutical Journal*. 2024 Apr;91(2):22–5 DOI 10.36303/sapj.0365
6. Mikhieiev A, Sydorochuk L, Gavryliuk L, Dzhuriak V, Sydorochuk I. Destabilization of the taxonomic composition of microecological indicators of the «macroorganism – microbiota» ecosystem the microbiota of the oral cavity of patients with chronic lacunar angina. *Scientific and practical journal “Stomatological Bulletin”*. 2022 Oct 13;120(3):136–42. [In Ukrainian] DOI 10.35220/2078-8916-2022-45-3.23
7. Volobueva L.N., Salmanova O.N. Condition of some immunosuppressive indices in patients with inflammatory processes in the skin. *General pathology and pathological physiology*. 2013;8 (2):54–62. [In Ukrainian]

Дата першого надходження статті до видання: 23.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 20.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

**Гончарук-Хомин Мирослав Юрійович,**  
доктор філософії, доцент кафедри терапевтичної стоматології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[myroslav.goncharuk-khomyn@uzhnu.edu.ua](mailto:myroslav.goncharuk-khomyn@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-7482-3881>  
м. Ужгород, Україна

**Богдан Олена Михайлівна,**  
старший викладач кафедри терапевтичної стоматології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[olena.bohdan@uzhnu.edu.ua](mailto:olena.bohdan@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0003-0586-2155>  
м. Ужгород, Україна

**Бокоч Анатолій Васильович,**  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри ортопедичної стоматології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[anatolii.bokoch@uzhnu.edu.ua](mailto:anatolii.bokoch@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0001-8969-8043>  
м. Ужгород, Україна

**Баранець Владислав Васильович,**  
аспірант кафедри терапевтичної стоматології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[vladyslav.baranets@uzhnu.edu.ua](mailto:vladyslav.baranets@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0009-0006-8863-7605>  
м. Ужгород, Україна

## До питання об'єктивізації поширеності ендо-пародонтальних патологій

В розрізі перспективи дослідження аспектів поширеності та специфіки лікування ендо-пародонтальних уражень серед різних досліджуваних вибірок пацієнтів, а також оцінки доцільності модифікацій існуючих алгоритмів до верифікації таких та прогнозування наслідків цільових втручань з урахуванням тенденцій до цифровізації в стоматологічній практиці, важливо об'єктивізувати частоту діагностики вищезгаданих порушень за даними доступної доказової бази, а також визначити апікабельність та валідність клінічних та рентгенологічних критеріїв, які для цього застосовувалися.

Мета дослідження – проаналізувати та об'єктивізувати показники поширеності ендо-пародонтальних уражень на різних досліджуваних рівнях за результатами попередньо проведених досліджень, та оцінити зв'язок встановлених показників поширеності із іншими пацієнт-асоційованими факторами.

Дослідження було організовано як цільовий огляд літератури з елементами порівняльного узагальнення даних щодо поширеності ендо-пародонтальних уражень та факторів, асоційованих із частотою їх діагностики. До аналізу включали дослідження, які: 1) повідомляли показники поширеності ендо-пародонтальних уражень на рівні досліджуваних когорт пацієнтів чи вибірок проаналізованих зубів; 2) використовували визначені діагностичні критерії (клінічні та/або рентгенологічні) та/або класифікаційні підходи; 3) містили дані щодо зв'язку показників поширеності з іншими факторами (віком, статтю, пародонтологічним статусом, системними чинниками або локалізацією).

Результати проаналізованих досліджень демонструють, що ендо-пародонтальні ураження мають неоднорідний епідеміологічний профіль, який суттєво змінюється залежно від характеристик вибірки та застосованого діагностичного підходу. У різних когортах простежується асоціація патології з віком (із тенденцією до зростання частоти серед старших пацієнтів на пацієнт-орієнтованому рівні), однак на рівні зубів можливі інші піки поширеності, що вказує на вплив структури вибірки та методології підрахунку. У ряді досліджень також відзначено переважання важких форм уражень (II–III ступінь), що може бути наслідком ефекту “клінічного відбору” пацієнтів із більш вираженою симптоматикою.

Поширеність ендо-пародонтальних уражень характеризується значною варіабельністю та за результатами клінічних спостережень коливається в діапазоні 0,4–5%, тоді як за даними аналізу специфічних когорт пацієнтів та згідно даних рентгенологічних досліджень – в діапазоні до 14–31%. Така розбіжність зумовлена відмінностями у дизайні досліджень, використовуваних рівнях аналізу (серед досліджуваних когорт пацієнтів чи на рівні пулу досліджуваних зубів), застосованих класифікаціях та діагностичних підходах. У більшості робіт встановлено асоціацію показників поширеності ендо-пародонтальних уражень із фактором віку, наявністю та ступенем важкості пародонтиту, системними захворюваннями (передусім, цукровим діабетом) та локалізацією в проекції ділянки молярів нижньої щелепи.

**Ключові слова:** ендодонтія, пародонтологія, ендо-пародонтальні ураження, зуб, пульпа, пародонт, пародонтит, поширеність, діагностики, критерії діагностики.

**Goncharuk-Khomyn Myroslav Yuriyovych**, PhD, Associate Professor, Department of Restorative Dentistry, SHEI «Uzhhorod National University», myroslav.goncharuk-khomyn@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-7482-3881>, Uzhhorod, Ukraine

**Bohdan Olena Mykhailivna**, Senior Lecturer of the Department of Restorative Dentistry, SHEI «Uzhhorod National University», olena.bohdan@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-0586-2155>, Uzhhorod, Ukraine

**Bokoch Anatoliy Vasylovich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Prosthetic Dentistry, SHEI «Uzhhorod National University», anatolii.bokoch@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-8969-8043>, Uzhhorod, Ukraine

**Baranets Vladyslav Vasylovych**, PhD-student, Department of Restorative Dentistry, SHEI «Uzhhorod National University», vladyslav.baranets@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0009-0006-8863-7605>, Uzhhorod, Ukraine

## Regarding objective assessment of endo-periodontal pathologies prevalence

In the context of studying prevalence and treatment characteristics of endo-periodontal lesions across different patient cohorts, as well as evaluating the feasibility of modifying existing diagnostic and prognostic algorithms in light of ongoing digitalization in dental practice, it is essential to objectively determine the frequency of these conditions based on available evidences and to assess the applicability and validity of the clinical and radiological criteria used for their identification.

Objective – to analyze and objectively assess prevalence rates of endo-periodontal lesions at different levels of analysis reported in previous studies, and to evaluate the association of these rates with other patient-related factors.

Study was designed as a targeted literature review with elements of comparative data synthesis regarding the prevalence of endo-periodontal lesions and factors associated with their diagnostic frequency. Included studies met the following criteria if: 1) reported prevalence rates of endo-periodontal lesions at the level of patient cohorts and/or analyzed teeth; 2) applied defined diagnostic criteria (clinical and/or radiological) and/or classification systems; 3) provided data on associations between prevalence rates and other factors (age, sex, periodontal status, systemic conditions, or localization).

Analyzed studies demonstrated that endo-periodontal lesions exhibit a heterogeneous epidemiological profile, which varies substantially depending on sample characteristics and diagnostic approach employed. Across different cohorts pathology shows an association with age, with tendency toward higher prevalence among older patients at the patient-oriented level. However, at the tooth level, alternative prevalence peaks may be observed, reflecting the influence of sample structure and methodological approaches. Several studies report a predominance of more advanced lesion stages (grades II-III), potentially reflecting a «clinical selection» effect favoring patients with more pronounced symptoms.

Prevalence of endo-periodontal lesions is characterized by marked variability: according to clinical observations it ranges 0,4-5,0%, whereas in specific patient cohorts and radiological studies it reaches 14-31%. These discrepancies are attributable to differences in study design, levels of analysis (patient-based versus tooth-based), applied classifications, and diagnostic criteria. Most studies identify associations between prevalence and age, presence and severity of periodontitis, systemic conditions (particularly diabetes mellitus), and localization in the mandibular molar region.

**Key words:** endodontics, periodontology, endo-periodontal lesions, tooth, pulp, periodontium, periodontitis, prevalence, diagnostics, diagnostic criteria.

**Вступ.** Ендо-пародонтальні ураження представляють собою специфічні порушення суміжних структур пародонту та пульпи зуба, котрі в формі їх істинної репрезентації згідно класифікації за Simon J. та колеґ., так і у відповідності до визначення випадку згідно консенсусного рішення 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions, передбачають наявність клінічних ознак пародонтальної кишень та порушення вітальності пульпи [1, 2, 3, 4].

Аналіз результатів цільових досліджень проведених в ході світового воркшопу присвяченого класифікації пародонтологічних та періімплантаційних станів засвідчив, що ознаки глибоких пародонтальних кишень ( $\geq 5$  мм) та порушення реакції пульпи на проведені тести на чутливість були відмічені в усіх 100% досліджуваних пацієнтів з діагностованими ендо-пародонтальними порушеннями незалежно від наявності чи відсутності у таких патології пародонтиту, тоді як поширеність інших клінічних ознак та симптомів варіювала серед різних досліджуваних вибірок [5]. Тенденція до вищих показників глибини пародонтальних кишень серед пацієнтів з ендо-пародонтальними ураженнями, аніж серед пацієнтів без таких (незалежно від факту наявності патології пародонтиту) була відмічена і в роботі Salceanu M., при цьому глибина кишень  $\geq 4$  за даними статистичного опрацювання даних була

використана у якості достовірного статистичного предиктора вищої ймовірності наявності ендо-пародонтальних порушень, чутливість котрого була вищою, аніж критерію рентгенологічно-встановленої втрати кісткової тканини [6].

Сучасна класифікація ендо-пародонтальних порушень передбачає розподіл таких на патології, котрі характеризуються ушкодженням кореня (внаслідок перелому, перфорації, зовнішньої резорбції), а також такі без ушкодження кореня, які в свою чергу можуть бути відмічені як серед пацієнтів з патологією пародонтиту, так і серед пацієнтів без патології пародонтиту [4, 5, 6]. З урахуванням критеріїв нової класифікації Ruettgers M. та колеґи повідомили про поширеність ендо-пародонтальних патологій на рівні 4,9% серед когорти 866 досліджуваних пацієнтів та на рівні 0,4% серед вибірки 18963 досліджуваних зубів [7].

Повідомлені рівні поширеності ендо-пародонтальних уражень на фоні показників поширеності пародонтиту в цілому, можна інтерпретувати як низькі, однак, необхідно відмітити, що об'єктивність визначення поширеності та частоти реєстрації ендо-пародонтальних патологій багато в чому залежить від коректності діагностики стану пульпи зуба та рівня її залученості в патологічний процес навіть на фоні існуючих глибоких пародонтальних кишень, оскільки тести на визначення чутливості пульпи в умовах пародонтиту

характеризуються зниженням показників їх чутливості та специфічності, а тести на визначення вітальності пульпи не характеризуються широким застосуванням в клінічній практиці [4, 5, 6, 8, 10].

З іншої сторони результати суто рентгенологічних підходів до верифікації ендо-пародонтальних уражень не завжди тотожні із клінічною репрезентацією, а також попри те, що дозволяють визначити контур ділянки рарефікації кісткової тканини в проекції проблемних зубів, є не єдиним критерієм, котрий визначає подальший алгоритм прийняття клінічних рішень, а також – прогноз проведеного лікування. На фоні цього необхідно відмітити, що лише 21,4% опитаних лікарів-стоматологів засвідчили суб'єктивну достатню обізнаність із особливостями діагностики та лікування ендо-пародонтальних патологій серед стоматологічних пацієнтів [10], при цьому вищий рівень обізнаності був відмічений серед лікарів з спеціалізацією конкретно в ендодонтії та пародонтології [11].

Відтак в розрізі перспективи дослідження аспектів поширеності та специфіки лікування ендо-пародонтальних уражень серед різних досліджуваних вибірок українських пацієнтів, а також оцінки доцільності модифікацій існуючих алгоритмів до верифікації таких та прогнозування наслідків цільових втручань з урахуванням тенденцій до цифровізації в стоматологічній практиці, важливо об'єктивізувати частоту діагностики вищезгаданих порушень за даними доступної доказової бази, а також визначити аплікабельність та валідність клінічних та рентгенологічних критеріїв, які для цього застосовувалися.

Мета – проаналізувати та об'єктивізувати показники поширеності ендо-пародонтальних уражень на різних досліджуваних рівнях за результатами попередньо проведених досліджень, та оцінити зв'язок встановлених показників поширеності із іншими пацієнт-асоційованими факторами.

Методологія та методи дослідження. Дослідження було організовано як цільовий огляд літератури з елементами порівняльного узагальнення даних щодо поширеності ендо-пародонтальних уражень та факторів, асоційованих із частотою їх діагностики. Пошук публікацій, зміст котрих був дотичний до поставленої мети дослідження, проводили в електронних базах наукової літератури (PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science) та пошуковій системі Google Scholar за ключовими словами, їх комбінаціями та аналогами Mesh-термінів, які включали наступні: «endo-periodontal lesion», «endo-perio lesions», «endodontic-periodontal lesion», «prevalence», «epidemiology». Додатково здійснювали ручний пошук за списками літератури релевантних публікацій.

До аналізу включали дослідження, в яких:

1. було повідомлено показники поширеності ендо-пародонтальних уражень на рівні досліджуваних когорт пацієнтів чи вибірок проаналізованих зубів ;
2. було використано чітко визначені діагностичні критерії (клінічні та/або рентгенологічні) та/або класифікаційні підходи (за Simon J.; EFP/AAP 2017);
3. було репрезентовано дані щодо зв'язку показників поширеності з іншими факторами (віком, статтю,

пародонтологічним статусом, системними чинниками або локалізацією).

З аналізу були виключені публікації без репрезентації кількісних показників поширеності ендо-пародонтальних патологій, наукові роботи з нечіткою дефініцією випадку ендо-пародонтальних патологій, дублікати ідентифіковані у різних електронних базах, поодинокі клінічні випадки чи серії таких без популяційного виміру, а також матеріали без доступу до повного тексту публікації та за відсутності можливості верифікувати методологію реалізовану в структурі проведених досліджень; крім того до аналізу були включені лише наукові роботи опубліковані англійською мовою.

Відбір публікацій виключно англійською мовою був зумовлений як методологічними, так і практичними міркуваннями, зокрема відсутністю систематизованих і методично порівнюваних цільових досліджень українською мовою, що містили б кількісні показники щодо поширеності ендо-пародонтальних уражень та чітко визначені діагностичні критерії відповідно до сучасних класифікацій. Основний масив доказової бази з даної проблематики представлений саме в англійській мові, рецензованих і міжнародно індексованих виданнях, в яких стандартизовано подано дефініції клінічного випадку ендо-пародонтального ураження, чітко визначено протоколи клінічної та рентгенологічної оцінки та статистичні підходи. Дотримання чіткої дефініції клінічного випадку ендо-пародонтальних уражень та репрезентації згідно такої показників щодо їх поширеності забезпечує відтворюваність пошуку, а також можливість для коректної екстракції даних з проведенням подальшого порівняльного аналізу між різними вибірками. Водночас дефіцит україномовних публікацій не дозволяє сформувати репрезентативний пул вітчизняних джерел без істотного ризику методологічної гетерогенності та інформаційних втрат, що обґрунтовує фокус на англійській літературі як найбільш валідному джерелі доказів.

З структури відібраних досліджень проводили екстракцію даних щодо дизайну такого (крос-секційне/ретроспективне/радіологічний скринінг), типу вибірки (загальноклінічна, пародонтологічна, ендодонтична, пацієнти із системними захворюваннями), одиниці аналізу (пацієнт/зуб), застосованих діагностичних критеріїв (пародонтологічне зондування, оцінка втрати клінічного прикріплення, застосування тестів на чутливість/вітальність пульпи, рентгенологічні ознаки), застосованої класифікації ендо-пародонтальних порушень (за Simon; EFP/AAP 2017), а також щодо супутніх потенційно-важливих змінних, котрі могли бути пов'язані з поширеністю ендо-пародонтальних патологій (вік, стать, локалізація зубів, пародонтит і його стадія, соматичні порушення).

Враховуючи вихідну гетерогенність щодо використуваних дефініцій клінічного випадку, рівнів проведеного аналізу та реалізованих дизайнів досліджень, опрацювання результатів таких проводилося лише в описовій формі без реалізації процедур статистичної стандартизації та порівняльного аналізу з відповідним рівнем статистичної ймовірності. Показники поширеності та асоційовані фактори узагальнювали

описово з порівнянням тенденцій між досліджуваними когортами та з урахуванням впливу алгоритмів клінічної обстеження та класифікаційних підходів.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** В умовах університетської клініки послуговуючись класифікацією пародонтологічних та перімплантатційних патологій Ruetters M. та колеги першими повідомили про відносно низьку поширеність ендо-пародонтальних патологій, яка сягала 4,9% на рівні досліджуваної когорти пацієнтів та 0,4% в структурі обсягу досліджуваних зубів у відповідності до вищезазначеної категоризації. При цьому більшість таких уражень були відмічені у пацієнтів з пародонтитом III/IV ступеню важкості [7]. Водночас у пізнішому дослідженні Sari E. та Altindal D. дослідники засвідчили вдвічі вищу поширеність ендо-пародонтальних уражень серед пацієнтів з пародонтитом – 9,62% [12], послуговуючись тією ж класифікацією, що і Ruetters M. та колеги. Крім того у пацієнтів з пародонтитом зуби з ендо-пародонтальними ураженнями зазвичай характеризувалися відсутністю ендодонтичного лікування, протетичних конструкцій чи карієсу, що засвідчує превалюючу роль саме патології пародонтиту у розвитку суміжного ураження пульпи [12]. При цьому домінуюча частка діагностованих ендо-пародонтальних уражень (64,9%) відповідали ступеню важкості III, і найбільше таких уражень було відмічено саме при пародонтиті III ступеню важкості згідно класифікації AAP 2017 [12]. З урахуванням топографії та залученості в патологічний процес різних груп зубів найчастіше ендо-пародонтальні порушення були діагностовані в проекції молярів нижньої щелепи [12].

Аналогічну особливість було відмічено також у пілотному дослідженні Cisuolo F. та колег, які встановили статистично вищу поширеність істинних ендо-пародонтальних порушень саме серед молярів в порівнянні із іншими групами зубів (тоді як серед інших класів ендо-пародонтальних патологій згідно класифікації Simon J. та колег розподіл показників поширеності між молярами та іншими зубами характеризувалися відсутністю статистично обґрунтованих відмінностей) [13]. Водночас при цьому найпоширенішими серед досліджуваної когорти пацієнтів, котрі первинно зверталися з потребою в проведенні ендодонтичного лікування, були ендо-пародонтальні патології з первинним ендодонтичним ураженням (I клас за Simon J.) [13].

У дослідженні Salceanu M. та колеги відмітили, що поширеність ендо-пародонтальних уражень серед зубів з попередньо проведеним ендодонтичним лікуванням була вищою поміж пацієнтів старших 60 років (середній вік пацієнтів з ендо-пародонтальними ураженнями був вищим, аніж пацієнтів без ендо-пародонтальних уражень, різниця між котрими була статистично підтвердженою) [6]. При цьому на рівні поширеності серед кількості досліджуваних зубів вищі показники були відмічені серед осіб 40–59 років (45,3%), аніж серед осіб старших 60 років (32,8%) [6]. Цікаво відмітити, що параметри якості обтурації кореневих каналів, пародонтологічного статусу в цілому та типу корональної реставрації статистично не відрізнялися серед пацієнтів з діагностованими ендо-пародонтальними пору-

шенням та без таких, хоча дана особливість може бути зумовлена специфікою формування груп дослідження та порівняння у структурі дизайну дослідження [6]. Такий висновок можна зробити з того, що вищезазначені параметри напряму корелюють із герметичністю обтурації кореневого каналу як фактору, який визначає вираженість активності фізіологічних та патологічних комунікацій між простором кореневого каналу та пародонтом, а відтак – і можливістю міграції бактеріальних середників між такими, що напряму впливає на розвиток ендо-пародонтальних порушень.

Robo I. та колеги зазначили, що особливості розподілу ендо-пародонтальних патологій зважаючи на превалювання різних патологічних складових залежать від дизайну обраної для такого розподілу класифікації [14]. Зокрема аналіз 84 рентгенограм, котрі відповідали належним критеріям якості, та які були отримані від пацієнтів, діагностованих за клінічними ознаками та суб'єктивними скаргами із ендо-пародонтальними патологіями, наявність таких за рентгенологічними репрезентаціями на двовимірних знімках можна було запідозрити лише в 36% випадків, тоді як 38% та 26% отриманих рентгенологічних даних дозволяли запідозрити ендодонтичну чи пародонтологічну патологію [14]. Із 30 рентгенограм з вираженими ознаками ендо-пародонтологічних порушень розподіл таких за класифікацією Simon J. був наступним: клас 1 – 40%, клас 2 – 20%, клас 3 – 7%, клас 4 – 10%, клас 5 – 23%; тоді як розподіл за класифікацією Torabinejad M. та Trope M. характеризувався наступним патерном: клас 1 – 60%, клас 2 – 17%, клас 3 – 23% [14]. Потребує також уваги той факт, що поширеність ендо-пародонтальних уражень згідно класифікації EFP у іншому дослідженні засвідчила найвищу поширеність саме порушень 3-ого ступеню важкості (39,06%), яка була тотожна поширеності порушень 2-го ступеню важкості (34,37%), однак виражено вищою, ніж порушень 1-го ступеню важкості (26,67%) [6].

За даним аналізу 1548 периапікальних рентгенограм Dako T. та колеги встановили поширеність ендо-пародонтальних уражень на рівні в 4%, що опосередково, враховуючи обмеженість досліджуваної ділянки на знімку, вказує на поширеність даних уражень на рівні досліджуваних зубів [15]. З усіх зареєстрованих 62 випадків патологій 45,16% були класифіковані як такі первинно ендодонтичного генезу, та 54,83% – як такі первинно пародонтологічного генезу [15]. Найвища кількість випадків була відмічена серед трьох вікових груп: 41–50 років, 51–60 років та 61–70 років, з вищою поширеністю серед осіб чоловічої статі [15].

Серед пацієнтів з ознаками ураження як пульпи, так і пародонту, ендо-пародонтальні ураження 2 та 4 класів за Simon J. були діагностовані серед 29,49% діагностованих зубів. При цьому дослідники відмітили також найвищу поширеність I класу патологій за Simon J. (40,55%), і жодного випадку патологій за V класом (істинні ендо-пародонтальні ураження) [16]. Найзначущими предикторами наявності ендо-пародонтальних патологій, визначеними методом логістичної регресії, були девітальний стан пульпи, рентгенологічна візуалізація втрати кісткової тканини та вік пацієнта. При

цьому автори відмітили специфічний перерозподіл різних класів ендо-пародонтальних патологій серед пацієнтів різних вікових груп (I клас найчастіше відмічався серед вікової групи 41–45 років, II та III класи – серед вікової групи 26–30 років, IV клас – серед вікової групи 31–35 років) [16]. При цьому варто пам'ятати, що проведений аналіз базувався на розподілі сукупної кількості досліджуваних зубів, а не на пацієнт-орієнтованому рівні, хоча пацієнт-асоційовані критерії також приймалися до уваги при оцінці ризику розвитку ендо-пародонтальних уражень [16]. Попри те, що дане дослідження було проведено серед когорти пацієнтів з Індії, були відмічені і загальнотенденційні особливості: вища поширеність ендо-пародонтальних уражень відмічалася серед пацієнтів чоловічої статі, а також в проекції молярів нижньої щелепи.

Використовуючи нестандартний підхід до оцінки важкості ендо-пародонтальних патологій Babu A. та колеги встановили не тільки вищу поширеність таких серед осіб вікової категорії 31–50 років в порівнянні із особами 18–30 років, а й ускладненіший характер їх перебігу серед пацієнтів старшої вікової групи [17]. Так, запропоновані авторами ступені важкості ендо-пародонтальних патологій 2, 3 та 4 превалювали серед осіб віком 31–50 років, тоді як серед осіб віком 18–30 років превалював I ступінь важкості [17]. Зміщення піку превалювання ускладнених форм ендо-пародонтальних патологій серед пацієнтів старшого віку дослідники пов'язували із нижчим рівнем гігієни верифікованим серед таких в порівнянні із пацієнтами молодшої вікової групи, а також із вищою поширеністю поведінкових факторів ризику (шкідливих звичок) та патології пародонтиту в принципі [17].

Згідно результатів ретроспективного дослідження Prashanthi N. та колеги поширеність ендо-пародонтальних уражень серед 150 рандомізовано оглянутих пацієнтів складала 17,3% з вищою поширеністю серед осіб чоловічої статі (хоча статистична різниця між особами різної статі не була підтверджена) та у віковій групі 31–40 років [18]. Менша поширеність ендо-пародонтальних уражень серед пацієнтів старших вікових груп потенційно могла бути обумовлена нижчою вихідною чисельністю таких при рандомізованому формуванні досліджуваної вибірки. Аналогічні дані також були відмічені і в дослідженні Altaf A. та колеги: серед 685 оглянутих пацієнтів, скринінг котрих первинно проводився з метою верифікації карієсу, ендо-пародонтальні порушення були діагностовані у 14,89% осіб, при чому в усіх пацієнтів з ендо-пародонтальним ураженням відмічалось залучення пульпи в патологічний процес [19]. Найбільша частка осіб з ендо-пародонтальними ураженнями відносилась до вікової категорії старших 50 років (47,06%), з превалюванням патології серед осіб чоловічої статі (61,76%) та серед молярів (41,18%) [19].

За результатами опрацювання 468 ортопантограм пацієнтів поширеність ендо-пародонтальних уражень була відмічена на рівні 31,6%, що значно перевищує показники повідомлені в попередніх дослідженнях, а розподіл таких за сукупним 1 та 2 ступенями важкості і 3 ступенем важкості був збалансованим (50%:50%)

[20]. Важливо відмітити, що статистичний аналіз усіх досліджуваних параметрів ортопантограм підтвердив вищу середню кількість зубів у пацієнтів без ознак ендо-пародонтальних, аніж серед пацієнтів з ендо-пародонтальними ураженнями, і відмінність між такими була статистично значущою [20].

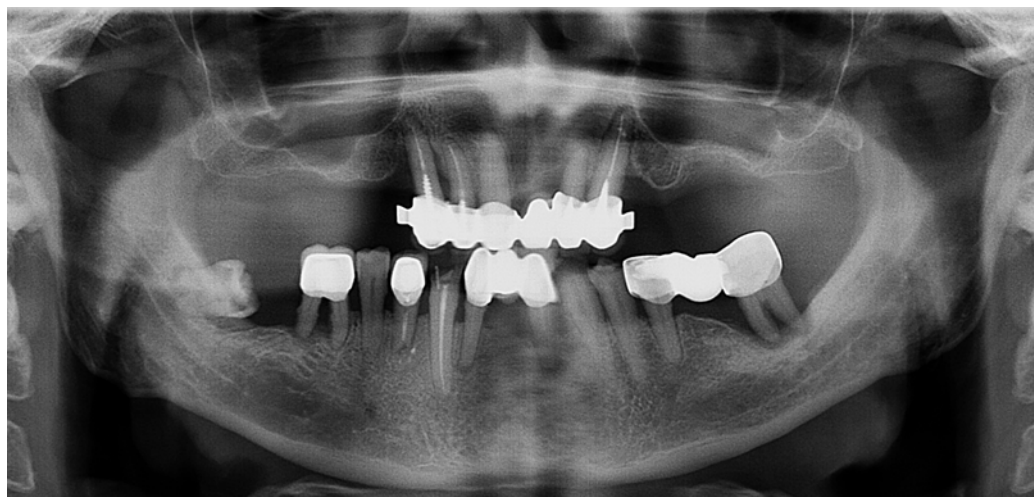
У крос-секційному дослідженні із залученням 800 пацієнтів дослідники відмітили, що системні порушення, на зразок, діабету, гіпертензії, порушення функції нирок, а також кардіологічні захворювання за результатами опрацювання методом логістичної регресії є значущими чинниками, асоційованими з наявністю у пацієнта ендо-пародонтальних порушень [21]. При цьому слід відмітити, що при усіх соматичних порушеннях у пацієнтів превалювали ендо-пародонтальні порушення первинного ендодонтичного генезу, хоча частка превалювання таких не перевищувала 45%, тоді як серед здорових пацієнтів превалювання ендо-пародонтальних уражень первинно ендодонтичного генезу було більш вираженим (55%) [21].

Крос-секційне дослідження Abdullah R. та Ayoub S. дозволило встановити, що поширеність істинних ендо-пародонтальних уражень серед пацієнтів з діабетом була вищою, аніж серед пацієнтів без діабету (13,15% проти 6,58%) [23]. Причому у групі пацієнтів з діабетом 70% даних уражень відмічалось серед осіб віком до 60 років, тоді як зворотна тенденція була відмічена серед пацієнтів без діабету [23]. Також варто зазначити, що у пацієнтів з діабетом та зареєстрованими істинними ендо-пародонтальними ураженнями більшість з таких були зареєстровані у осіб з пародонтитом III та IV ступенів важкості, що однозначно знижує прогноз виживання уражених зубів в майбутньому [23].

Сукупні результати проаналізованих досліджень демонструють, що ендо-пародонтальні ураження мають неоднорідний епідеміологічний профіль, який суттєво змінюється залежно від характеристик вибірки та застосованого діагностичного підходу. У різних когортах простежується асоціація патології з віком (із тенденцією до зростання частоти серед старших пацієнтів на пацієнт-орієнтованому рівні), однак на рівні зубів можливі інші піки поширеності, що вказує на вплив структури вибірки та методології підрахунку. У ряді досліджень також відзначено переважання важчих форм уражень (II–III ступінь), що може бути наслідком ефекту “клінічного відбору” пацієнтів із більш вираженою симптоматикою (рис. 1).

Додатково простежуються стабільні епідеміологічні закономірності: частіша локалізація уражень в проекції молярів (особливо нижньої щелепи), тенденція до вищої частоти реєстрації серед пацієнтів чоловічої статі, а також посилення ризику та важкості ендо-пародонтальних уражень за наявності системних порушень, зокрема цукрового діабету, і при пародонтиті III–IV ступенів важкості.

**Висновки з дослідження.** Поширеність ендо-пародонтальних уражень характеризується значною варіабельністю та за результатами клінічних спостережень коливається в діапазоні 0,4–5%, тоді як за даними аналізу специфічних когорт пацієнтів та згідно даних рентгенологічних досліджень – в діапазоні до 14–31%. Така роз-



**Рис. 1. Пацієнт з ендо-пародонтальними ураженнями в проекції молярів нижньої щелепи (з клінічної практики Гончарука-Хоміна М.Ю.)**

біжність зумовлена відмінностями у дизайні досліджень, використовуваних рівнях аналізу (серед досліджуваних когорт пацієнтів чи на рівні пулу досліджуваних зубів), застосованих класифікаціях та діагностичних підходах.

У більшості робіт встановлено асоціацію показників поширеності ендо-пародонтальних уражень із фактором віку, наявністю та ступенем важкості пародонтиту, системними захворюваннями (передусім, цукровим діабетом) та локалізацією в проекції ділянки молярів нижньої щелепи. Найбільш інформативними

клінічними предикторами діагностики ендо-пародонтальних уражень є глибина пародонтальних кишень  $\geq 4-5$  мм та встановлений девітальний стан пульпи, тоді як ізольовані рентгенологічні ознаки не забезпечують достатньої діагностичної точності.

Отримані дані свідчать, що об'єктивізація поширеності ендо-пародонтальних уражень потребує стандартизації діагностичних критеріїв та уніфікації клініко-рентгенологічних підходів відповідно до загальноприйнятих класифікацій.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Гончарук-Хомин М.Ю. – концептуалізація, методологія, формальний аналіз, збір матеріалу дослідження, аналіз та перевірка вихідних даних, курація даних, написання та редагування статті;

Богдан О.М. – концептуалізація, формальний аналіз, курація даних, збір матеріалу дослідження, аналіз та перевірка вихідних даних, написання та редагування статті;

Бокоч А.В. – формальний аналіз, методологія, аналіз та перевірка вихідних даних;

Баранець В.В. – збір матеріалу дослідження, аналіз та перевірка вихідних даних.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Nemcovsky CE, Calvo Guirado JL, Moses O. Periodontal aspects of endodontic-periodontal lesions. Clin Dent Rev. 2019 May 27;3(1):5. DOI: 10.1007/s41894-019-0044-x
2. Rotstein I, Simon JH. The endo-perio lesion: a critical appraisal of the disease condition. Endod Topics. 2006 Mar;13(1):34-56. DOI: 10.1111/j.1601-1546.2006.00211.x
3. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile WV, Graziani F, Greenwell H. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Periodontol. 2018 Jun;89:S173-82. DOI: 10.1002/JPER.17-0721
4. Jepsen S. New classification of periodontal and peri-implant diseases and conditions. Endod Prac Today. 2020 Jan 1;14(1).
5. Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. J Clin Periodontol. 2018 Jun;45:S78-94. DOI: 10.1111/jcpe.12941
6. Sălceanu M, Melian A, Dascălu C, Giuroiu C, Concita C, Topoliceanu C, Melian D, Frumuzache A, Solomon SM, Mârțu MA. Endo-Periodontal Lesions in Endodontically Treated Teeth with Periapical Pathology. Diagnostics. Diagnostics. 2025 Jun 30;15(13):1663. DOI: 10.3390/diagnostics15131663
7. Ruetters M, Gehrig H, Kronsteiner D, Schuessler DL. Prevalence of endo-perio lesions according to the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Disease in a university hospital. Quintessence Int. 2022 Feb 1;53(2):134-142. DOI: 10.3290/j.qi.b2091245

8. Elabdeen HR, Berggreen E, Jensen KH, Sulo G, Kvalheim SF, Hasselgren LC, Gerdtts E, Iversen MM, Bolstad AI, Bunæs DF. Prevalence of Periodontitis in a 70-Year-Old Population in Western Norway According to the ACES 2018 Classification Framework: A Cross-Sectional Study. *J Clin Periodontol*. 2025 May;52(5):754-61. DOI: 10.1111/jcpe.14128
9. Trindade D, Carvalho R, Machado V, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Clin Periodontol*. 2023 May;50(5):604-26. DOI: 10.1111/jcpe.13769
10. Alsharif SB, Bakhshwain K, Felemban O, Alsharif MB. Endo-perio relationship knowledge, understanding, and confidence among dentists. *Adv Med Educ Pract*. 2023 Dec 31:195-201. DOI: 10.2147/AMEP.S401932
11. Çirakoğlu YN, Karayürek F. Knowledge and awareness levels of dentists' about the endo-perio lesions: the questionnaire-based research. *Adıyaman Univ Sağlık Bilim Derg*. 2021;7(1):64-70. DOI:10.30569.adiyamansaglik.815597
12. Sari ET, Altındal D. Evaluation of the Prevalence of Endo-Periodontal Lesions According to the New Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases. *European J Ther*. 2025;31(6):376–388. DOI: 10.58600/eurjther2755
13. Cucolo FC, Bonvalente MC, Barroso EM, Toledo BE, Camargo GA, Souza AA, Zuza EC. Endo-perio lesions prevalence in non-molar and molar teeth: a pilot study. *Rev Odontol UNESP*. 2021 Oct 25;50:e20210037. DOI: 10.1590/1807-2577.03721
14. Robo I, Heta S, Haxhiu E, Qirjazi B, Ostreni V. Endo-perio Lesions—Radiographic Diagnosis of Specific Classifications. *SN Compr Clin Med*. 2022 Sep 26;4(1):211. <https://doi.org/10.1007/s42399-022-01291-1>
15. Dako T, Lazăr AP, Mârțu MA, Lazăr L. Prevalence of endo-perio lesions among adult patients. an observational study. *Rom J Med Dent Educ*. 2021 May;10(3):16-21.
16. Shiggaon LB, Kingaonkar A, Kour T, Bhavsar S, Ayaz M, Chaudhary A, Gupta S, Shiggaon L, Ayaz M. Assessment of Risk Factors and Prognostic Predictors for Endo-Perio Lesions in Indian Cohorts: An Observational Study. *Cureus*. 2024 Sep 17;16(9). DOI: 10.7759/cureus.69598
17. Babu A, Saha A, Vairagade SP, Kumar A, Arya A, Tekam DA, Nayak R. Prevalence Rate of Endodontic–Periodontic Lesion in Young versus Adult Patients: A Comparative Analysis. *J Pharm Bioallied Sci*. 2025 Sep 1;17(Suppl 3):S2599-601. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs\_848\_25
18. Rajasekar A. Prevalence of endo perio lesion-an institutional study. *Int J Dent Oral Sci*. 2021:2858-62. DOI: 10.19070/2377-8075-21000580
19. Altaf A, Jeelani M, Basher A. Assessment of prevalence of Endo-perio lesions among patients of known population: An observational study. prevalence. *Int J Appl Dent Sci*. 2019;102:14-89.
20. Güneç HG, Paksoy T, Atalay C, Aydın K. Retrospective evaluation of the prevalence of endodontic-periodontal lesions on panoramic images in the latest classification of periodontal and peri-implant diseases. *J Health Sci Med*. 2023 Jan 31;6(4):737-44. DOI: 10.32322/jhsm.1293681
21. Singh R, Singh N, Chauhan S, Siddiqui LT, Bhola L, Sale MS, Meharwade V, Ismail PM, Manas A. Correlation between endo-perio lesions and systemic diseases: A cross-sectional study. *Bioinformation*. 2025 May 31;21(5):1144. DOI: 10.6026/973206300211144
22. Abdullah R, Ayoub S. Prevalence of true combined endodontic-periodontal lesions in adult patients with and without diabetes: A cross sectional survey. *Int J Appl Dent. Sci*. 2023;9:316-319.

Дата першого надходження статті до видання: 25.02.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 24.03.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

**Мельник Альона Олександрівна,**

*кандидат медичних наук, доцент,*

*заступник директора*

*Навчально-науковий інститут стоматології,*

*доцент кафедри ортодонції,*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця*

*melnik.alona@gmail.com*

*<https://orcid.org/0000-0001-9397-5445>*

*м. Київ, Україна*

**Канюра Олександр Андрійович,**

*доктор медичних наук, професор,*

*проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи,*

*професор кафедри ортодонції,*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця*

*kaniura@ukr.net*

*<https://orcid.org/0000-0002-6926-6283>*

*м. Київ, Україна*

**Філоненко Валерій Володимирович,**

*доктор медичних наук, професор,*

*заступник директора Навчально-наукового інституту стоматології,*

*професор кафедри ортодонції,*

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця*

*valeriifilonenko@gmail.com*

*<https://orcid.org/0000-0003-1060-9058>*

*м. Київ, Україна*

**Єфименко Владислав Петрович,**

*кандидат медичних наук, доцент,*

*доцент кафедри щелепно-лицьової хірургії,*

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця*

*iefymenko\_vlad@ukr.net*

*<https://orcid.org/0000-0001-9926-8901>*

*м. Київ, Україна*

## **Хірургічні аспекти мультидисциплінарного підходу до лікування дітей із синдромальною макрогlossenією**

Реструктуризація, гіпер- або гіпотонус, видозміна положення та форми язика, зазвичай, зі збільшенням розмірів відображається порушеннями його функціональної здатності та анатомо-топографічних співвідношень із оточуючими тканинами щелепно-лицьової ділянки.

Мета – асистематизувати досвід та установити закономірності хірургічних аспектів мультидисциплінарного підходу до лікування дітей із макрогlossenією.

Предметом наукового інтересу були пацієнти з підтвердженою або непідтвердженою, молекулярно-генетичним тестуванням, синдромальною патологією (n=13).

Зважаючи, що макрогlossenія є критерієм призначення хірургічних утручань за умови порушення життєво важливих функцій, у роботі описані два клінічні кейси пацієнтів із підтвердженим та не підтвердженим молекулярно-генетичними тестами синдромом Weswith-Wiedemann, яким проводилася часткова резекція язика. Наголошено, що на ступені порушення функцій слід акцентувати увагу також при проведенні і плануванні ортодонтичного профілактичного лікування. Об'єктивна неможливість профілактики більшості синдромальних патологій, проявами яких є збільшений у розмірах язик, указує на необхідності зосередження у обмеженні його негативного впливу на ріст лицевого скелету. Консервативне лікування складається з заходів для зменшення запалення та кровотечі язика. Інвазивне хірургічне лікування, за необхідності, спрямоване на зменшення розміру, зберігаючи при цьому рухливість та функцію язика.

Завданням щелепно-лицьового хірурга у мультидисциплінарному супроводі пацієнтів із підтвердженою або непідтвердженою, молекулярно-генетичним тестуванням, синдромальною патологією при експліцитній макрогlossenії полягає у зменшенні розмірів язика (субтотальна резекція) при збереженні його функціональних можливостей. Це полегшує дихання, відновлює когнітивні функції, сприяє результативності ортодонтичного лікування пацієнтів та покращує якість життя.

**Ключові слова:** щелепно-лицьова ділянка, ротова порожнина, діти, резекція, язик, синдром, відкритий прикус.

**Melnyk Alona Oleksandrivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director of the Educational and Research Institute of Dentistry, Associate Professor of the Department of Orthodontics, Bogomolets National Medical University, melnik.alona@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9397-5445>, Kyiv, Ukraine

**Kaniura Oleksandr Andriyovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector for Scientific-Pedagogical and Clinical Work, Professor of the Department of Orthodontics, Bogomolets National Medical University, kaniura@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-6926-6283>, Kyiv, Ukraine

**Filonenko Valerii Volodymyrovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the Educational and Research Institute of Dentistry, Professor of the Department of Orthodontics, Bogomolets National Medical University, valeriifilonenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1060-9058>, Kyiv, Ukraine

**Iefymenko Vladyslav Petrovych**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Maxillofacial Surgery, Bogomolets National Medical University, iefymenko\_vlad@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-4705-7576>, Kyiv, Ukraine

## Surgical aspects of a multidisciplinary approach to the treatment of children with syndromic macroglossia

Restructuring, hyper- or hypotonus, modification of the position and shape of the tongue, usually with an increase in size, is reflected in violations of its functional ability and anatomical and topographic relationships with the surrounding tissues of the maxillofacial region.

Goal: To systematize experience and establish patterns of surgical aspects of a multidisciplinary approach to the treatment of children with macroglossia.

The subject of scientific interest was patients with confirmed or unconfirmed, by molecular genetic testing, syndromic pathology (n=13).

Considering that macroglossia is a criterion for the appointment of surgical interventions in case of violation of vital functions, the paper describes two clinical cases of patients with confirmed and not confirmed by molecular genetic tests Beckwith-Wiedemann syndrome, who underwent partial tongue resection. It is emphasized that the degree of functional impairment should also be emphasized when conducting and planning orthodontic preventive treatment. The objective impossibility of preventing most syndromic pathologies, the manifestations of which are an enlarged tongue, indicates the need to focus on limiting its negative impact on the growth of the facial skeleton. Conservative treatment consists of measures to reduce inflammation and bleeding of the tongue. Invasive surgical treatment, if necessary, is aimed at reducing the size while maintaining the mobility and function of the tongue.

The task of the maxillofacial surgeon in the multidisciplinary support of patients with confirmed or unconfirmed, molecular genetic testing, syndromic pathology in explicit macroglossia is to reduce the size of the tongue (subtotal resection) while preserving its functionality. This facilitates breathing, restores cognitive functions, contributes to the effectiveness of orthodontic treatment of patients and improves the quality of life.

**Key words:** maxillofacial area, oral cavity, children, reduction, tongue, syndrome, open bite.

**Вступ.** Реструктуризація, гіпер- або гіпотонус, видозміна положення та форми язика, зазвичай, зі збільшенням розмірів відображається порушеннями його функціональної здатності та анатомо-топографічних співвідношень із оточуючими тканинами щелепно-лицьової ділянки [1-7]. Надмірний розвиток сполучних та м'язових тканин, мутації генів, зміни генетичного імпринтингу та ін. відмічається при певних синдромах, з-поміж яких Beckwith-Wiedemann, Down, Simpson-Golabi-Behmel. Так, у пацієнтів із синдромом Beckwith-Wiedemann збільшення розмірів язика характерні для 80-99% випадків [7-12].

Мультидисциплінарний підхід у роботі з дітьми із підтвердженою або непідтвердженою, молекулярно-генетичним тестуванням, синдромальною патологією спрямований на компенсаторне лікування проявів основного синдрому, а також супутніх захворювань, але першочергово залежить від характеристик синдромального симптомокомплексу. Проблемні задачі, як загально-медичного та стоматологічного спрямування, вирішуються за умови розробки схем реабілітаційних заходів, складність яких напряму залежить від вираженості синдромальних проявів. Мультидисциплінарну роботу проводять команда у складі: педіатра/сімейного лікаря, неонатолога, генетика, дитячого пульмонолога, кардіолога, ендокринолога, отоларинголога, онколога, дитячого стоматолога, щелепно-лицьового хірурга, анестезіолога, психолога, нефролога, ортодонта, логопеда [9-16].

На даний час в українських та зарубіжних наукових літературних джерелах немає опублікованих проспективних рандомізованих досліджень, що порівнюють методи лікування макроглосії. Враховуючи взаємозв'язок між тяжкістю симптомів синдромальної патології з ризиком стійких зубощелепних змін, не втрачає важливості питання мультидисциплінарного підходу до лікування дітей із синдромальною макроглосією, включаючи його хірургічні аспекти, а саме оптимізацію та обґрунтування термінів і послідовність хірургічних втручань.

Мета – систематизувати досвід та установити закономірності хірургічних аспектів мультидисциплінарного підходу до лікування дітей із макроглосією.

**Методологія та методи дослідження.** Предметом наукового інтересу були пацієнти з підтвердженою або непідтвердженою, молекулярно-генетичним тестуванням, синдромальною патологією (n=13). Підтверджений синдром Beckwith-Wiedemann був встановлений у одного, синдром Down – у двох. Збільшення розмірів язика, функціональні та анатомічні порушення пов'язані з ним, без підтвердженого молекулярно-генетичного тесту – у 10.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Макросомію, гіперінсулінізм, дефекти черевної стінки, ниркові кісти та вроджену ваду серця у пацієнта Р., 2017 р.н. було встановлено при народженні. Разом із тим у дитини спостерігалось: утруднене дихання, унеможливлення ковтання, постійна слинотеча та відкритий рот. Зна-

чна частина язика розташовувалася за межами ротової порожнини. Це не дозволяло проводити вигодовування природнім шляхом та призвело до зниження сатурації кисню. Розміри язика були значно збільшеними, на виступаючих частинах відмічалися тріщини (рис. 1).



Рис. 1. Збільшений у розмірах язик пацієнта Р. у 3 міс (а) та 6 міс (б)

Лікування із призначенням етіотропної терапії було спрямоване на причину захворювання призначалося з перших днів життя.

У результаті проведеного у 2 міс. молекулярно-генетичного тесту, метиловання та дозовий аналіз хромосоми 1p15.5 методом мультиплексної метиловання-специфічної ампліфікації залежної від лігації проб (MS-MLPA) із використанням набору MRC-Holland MEO30-C1 встановлено значну втрату материнського патерну метиловання в KCNQ1/KCNQ1 імпринтинг-центрі (ICR2) зі значним підсиленням метиловання в H19-IGF2 імпринтинг-центрі (ICR1). Такий характер змін надав можливість підтвердити синдром Beckwith-Wiedemann.

У 6 міс провели перше хірургічне втручання на язик – часткову резекцію. На час операції його довжина становила 100 мм, а ширина 65 мм. Втручання із вико-

ристанням ультразвукового ножа дозволило зменшити довжину на 35 мм, а ширину на 30 мм (рис. 2).

Після першого хірургічного втручання на язик його розміри продовжували збільшуватися і в 1 рік становили 74×48×41 мм. При цьому верхівка знову випинала за межі ротової порожнини, корінь – у простір ротоглотки. Магнітно-резонансна терапія (МРТ) з внутрішньовенним контрастуванням засвідчила звуження просвіту ротоглотки до 5×9 мм, значну компресію завіси і мигдаликів піднебіння та частково надгортанника і під'язикових залоз. Стінки гортані, грушоподібні синуси носоглотки, відносно симетричні частки щитоподібної залози були суттєво не зміненими. Результати вимірювання МРТ у 2 роки засвідчили сталий прогрес збільшення органу, розміри якого становили 79×51,1×44,6 мм (рис. 3).

Разом із тим відмічали розміщення язика на нижній губі, або навіть на підборідді у статичному стані. Рот був постійно відкритим. Підтримувати фізіологічне змикання дитина могла лише прикладаючи зусилля. Додатково спостерігалася підвищена саливація, тріщини та огрубіння на виступаючих частинах. Причиною синюшного відтінку був венозний застій. Були порушені функції дихання, жування та ковтання. Сатурація кисню знижена (рис. 4).

У 2,5 років провели повторне хірургічне втручання з використанням ультразвукового ножа. Розміри язика зменшилися на 15 мм (рис. 5).

Пацієнту також проводилася низка оперативних втручань із поетапної реконструкції омфалоцеле, а етіотропна терапія мала спрямування на причину захворювання. Розміри язика дозволили забезпечити повноцінне харчування та підтримку інших життєво важливих функцій (рис. 6).

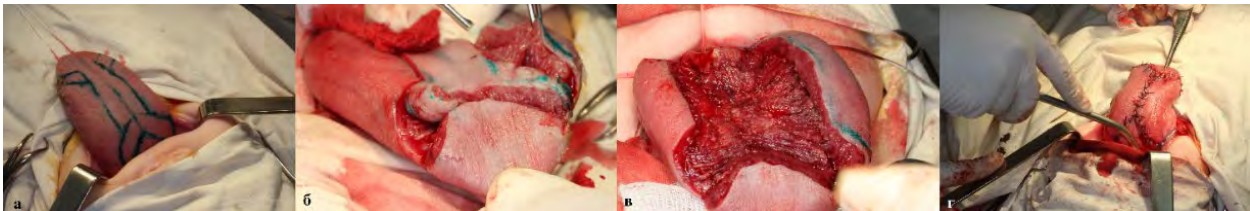


Рис. 2. Етапи першого хірургічного втручання на язик пацієнта Р. (а-г)

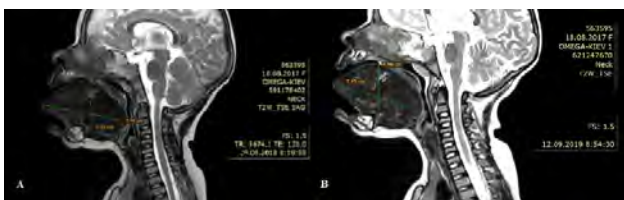


Рис. 3. Магнітно-резонансна терапія пацієнта Р. у 1 (а) та 2 роки (б)



Рис. 5. Язик пацієнта Р. до (а), у процесі (б) та після повторного хірургічного втручання

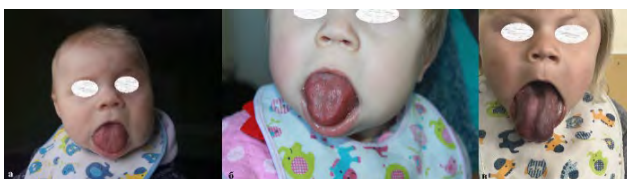


Рис. 4. Збільшений у розмірах язик пацієнта Р. у 8 міс (а), 1,5 років (б) та 2,5 років (в)



Рис. 6. Язик пацієнта Р. у 3 (а), 3,5 (б) та 6 (в) років

Розміри язика негативно вплинули на загальний розвиток зубощелепного апарату та співвідношення між зубними рядами. У пацієнта сформувався відкритий прогенічний прикус. Звертаючи увагу на зміни у антропометричних параметрах зубних рядів, слід зазначити, що у віці 6 років міжкліва ширина на верхній щелепі становила 40,4 мм, міжмолярна – 55,3 мм, що суттєво перевищувало вікову норму. Довжина передньої ділянки зубних рядів також була суттєво збільшеною. Зміни у антропометричних параметрах підтверджують судження, що анатомо-морфометричні показники язика мають кореляційні зв'язки з розмірами зубних рядів, а як наслідок – із видом їх змикання. Ортодонтичне профілактичне лікування провадили з використанням функціональних та фіксуючих апаратів (рис. 7).



Рис. 7. Співвідношення між зубними рядами пацієнта Р. у 4 (а), 6 (б), 7 (в) та 8 (г) років

Синдромність макрогლოსії не завжди вдається підтвердити молекулярно-генетичним тестуванням відразу. При народженні дитини лікування гіпоглікемії, наявності пухлин, зниження сатурації потребують негайних втручань. У випадках, коли клінічні симптоми однозначні, діагноз можна встановити без підтвердження тестом. Проводити молекулярно генетичні дослідження можна пізніше. У окремих випадках їх результати можуть бути негативними.

Так, пацієнт К., 2015 р.н., від народження порушення імпринтингу в 11p15.5-ділянці генома, де містяться два імпринтинг-центри (IC1 та IC2), які регулюють експресію генів, що пов'язані з ростом та розвитком не було підтверджено генетично. Причиною цього може бути мутація в інших генах або мозаїчність фенотипу. Дитина мала усі клінічні ознаки синдрому Beckwith-Wiedemann, у тому числі значно збільшений язик, що перешкоджало виконанню життєво важливих функцій.

Хірургічне втручання – часткову резекцію язика з використанням ультразвукового ножа проводили у 1 рік (рис. 8).



Рис. 8. Збільшений у розмірах язик пацієнта К. (а) та етапи першого хірургічне втручання (б, в)

Після першого хірургічного втручання розміри язика продовжували збільшуватися. Повторну резекцію проводили у 2,5 роки (рис. 9).



Рис. 9. Збільшений у розмірах язик пацієнта К. (а) та етапи повторного хірургічного втручання (б-г)

Як результат впливу язика, у пацієнта К. також сформувався передній відкритий прогенічний прикус (рис. 10). Ортодонтичне профілактичне лікування провадили з використанням функціональних та фіксуючих апаратів.



Рис. 10. Співвідношення між зубними рядами пацієнта К. у 3,5 (а), 6,5 (б), 7,5 (в) та 8,5 (г) років

Двоє пацієнтів, язик яких був збільшеним, мали підтверджені аналізом каріотипу синдром Down. Окрім цього у них відмічали аномалії розвитку органів і систем характерних для даного синдрому. З боку зубощелепного апарату відмічали ретенцію зубів, аномалії форми та розміру зубних дуг та відкритий прикус. Макрогლოსія при синдромі Down мала іншу природу ніж при синдромі Beckwith-Wiedemann. Її причиною є зниження тону м'язів. Ортодонтичне профілактичне лікування проводили з використанням стандартних та індивідуальних функціональних ортодонтичних апаратів.

Отже, слід зазначити, що макрогლოსія є критерієм призначення хірургічних втручань за умови порушення життєво важливих функцій. На ступені порушення функцій у роботі із зазначеним контингентом дітей слід акцентувати увагу також при проведенні і плануванні ортодонтичного профілактичного лікування. Об'єктивна неможливість профілактики більшості синдромальних патологій, проявами яких є збільшений у розмірах язик, указує на необхідності зосередження у обмеженні його негативного впливу на ріст лицевого скелету. Консервативне лікування складається з заходів для зменшення запалення та кровотечі язика. Інвазивне хірургічне лікування, за необхідності, спрямоване на зменшення розміру, зберігаючи при цьому рухливість та функцію язика.

Описано багато способів зменшення розміру язика в ротовій порожнині шляхом відкритого хірургічного видалення м'язової частини язика [20–24]. Сьогодні більшість операцій із часткової резекції язика проводиться шляхом видалення тканини язика по середній лінії за допомогою клиноподібної та/або «замкової щілини» редукції. Основне нейроваскулярне постачання язика – язична артерія/нерв та під'язиковий нерв – входять у латеральну частину язика та продовжуються вперед, не перетинаючи середню лінію. Це дозволяє видаляти значні масиви тканин язика по середній лінії, не значно впливаючи рухливості та чутливості язика та не порушуючи судинну систему. Інтраопераційний доплер-контроль виявлення положення язичної артерії дозволяє визначити, який об'єм тканин язика можна видалити без ризику некрозу язика. Використання кутових судинних затискачів, розміщених медіально та паралельно язичної артерії під час резекції, зменшує інтраопераційну кровотечу, збільшує операційний доступ та ефективність самого втручання. Хірургічне зменшення язика дозволяє змінювати його розмір у трьох вимірах. Просте клиноподібне видалення по середній лінії зменшує ширину/довжину язика, а якщо довжина язика надмірна, для подальшого зменшення довжини можна використовувати видалення у вигляді «замкової щілини». Крім того, видалення тканини латерально від середньої лінії дозволить зменшити висоту язика за допомогою прийому «лаваша». Описані процедури латерального зменшення язика та зменшення кінчика язика можуть негативно вплинути на його чутливість, що може порушувати мовлення та ковтання. Відкриті та ендоскопічні хірургічні методи резекції основи язика або судинних пухлин (в т.ч. мигдаликів) можуть бути виконані для покращення прохідності верхніх дихальних шляхів при лікуванні порушень дихання під час сну, хропіння та апное.

Не вирішенням залишається питання часу проведення резекції язика. У цьому питанні, а також питанні обсягу втручання, не може бути однозначної відповіді [17–24]. Причиною цього, на наш погляд, є індивідуальність випадків. Досить часто, включно із двома клінічними кейсами, описаними нами, при макрогლოსії проводиться багатоетапна резекція. У окремих випадках на початковій стадії приймається рішення про консервативне лікування намагаючись уникнути складного хірургічного втручання. Інколи це не вдається. Так, Hotokezaka H. та співавт. описують клінічний випадок із лікуванням на початковому етапі без хірургії на язичку, але рецидив у ретенційному періоді змусив вдатися до резекції [28].

У випадку, описаному Hikita R. та співавт. часткову резекцію язика пацієнта із синдромом Beckwith-Wiedemann проводили у ранньому віці. У подальшому було тривале спостереження та ортодонтичне ліку-

вання. На завершальному етапі реабілітації проводили ортодонтичне втручання [9].

Balaji S.M. припускає, що консервативним та ортодонтичним лікуванням вдається обмежитись виключно при збільшеннях язика незначного ступеню [19]. Зважаючи, що іншим пацієнтам із збільшеним розміром язика оперативних втручань нами не проводилося, найбільш прийнятною позицією, на наш погляд, є тактика консервативного лікування, але при унеможливленні життєво важливих функцій – часткова резекція.

Кобляційний пристрій також може бути використаний для зменшення розміру основи язика, але ці методи є суперечливими [25–27]. Описане підслизове видалення тканини основи язика за допомогою кобляції, але поточний досвід обмежений. Більшість досвіду кобляційної редукції основи язика здійснюється шляхом видалення слизової оболонки та м'язової тканини від середньої лінії основи язика. Залишається з'ясувати, чи можна ширше використовувати кобляційну хірургію основи язика, особливо у дітей. Коли збільшення язика зумовлене судинними мальформаціями, необхідно ретельно визначити тип мальформації. Якщо переважають лімфатичні судини, контроль запалення є важливим перед будь-яким типом хірургічної резекції язика; інакше язик може регіпертрофуватися. У випадках, якщо язик збільшений внаслідок судинної мальформації, займає місце в оклюзійній площині, травма зубів від жування викликає кровотечу. У цій ситуації редукція язика зменшить і навіть зупинить кровотечу. Для великих, переважно венозних мальформацій, що зачіпають язик, необхідно ретельне передопераційне планування для зменшення крововтрати під час процедури редукції язика. Це може включати серійне інтерстиціальне лазерне лікування або склеротерапію перед хірургічною резекцією. Передопераційна оцінка та лікування цього типу ураження можуть включати потребу в інтраопераційних препаратах крові або сучасних гемостатичних засобах. Зазвичай операцію з редукції язика можна виконати без трахеостомії за умови, що передопераційні дихальні шляхи стабільні та не очікується значного післяопераційного набряку. Однак, редукцію язика часто проводять, коли трахеостомія існує через обструкцію дихальних шляхів, викликану макрогლოსією. За наявності трахеостомії операцію з редукції язика можна відкласти до досягнення оптимальних медичних умов для операції.

**Висновки з дослідження.** Завданням щелепно-лицевого хірурга у мультидисциплінарному супроводі пацієнтів із підтвердженою або непідтвердженою, молекулярно-генетичним тестуванням, синдромальною патологією при експліцитній макрогლოსії полягає у зменшенні розмірів язика (субтотальна резекція) при збереженні його функціональних можливостей. Це полегшує дихання, відновлює когнітивні функції, сприяє результативності ортодонтичного лікування пацієнтів та покращує якість життя.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:** Мельник А.О. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті; Канюра О.А. – мета, аналіз отриманих результатів; Філоненко В.В. – аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті; Єфименко В.П. – ідея, збір матеріалу дослідження.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Melnyk AO, Bidenko NV, Filonenko VV, Iefimenko VP, Kiselyova NV. Multidisciplinary approach to the rehabilitation of children with macroglossia. *Kharkiv Dental Journal*. 2025;2(4):192-204. doi: 10.26565/3083-5607-2025-4-07 [In Ukrainian]
2. Melnyk A, Filonenko V. Clinical and phonetic features of dentognathic deformations, their orthodontic treatment (Chapter). In: Ardelean LC and Rusu L-CC, editors. *Human teeth – from function to esthetics*. UK: IntechOpen. 2023. pp. 315-333. doi: 10.5772/intechopen.109636
3. Melnyk AO, Kaniura AA, Filonenko VV. Macroglossia: signs, symptoms, methods of diagnostic and treatment, influence on the formation of dentognathic deformations. *Bulletin of dentistry*. 2024;4(129):164-173. doi: 10.35220/2078-8916-2024-54-4.30 [In Ukrainian]
4. Ruscelloa DM, Douglasa C, Tysona T, Durkeeb M. Macroglossia: a case study. *J Commun Disord*. 2005;38(2):109-122. doi: 10.1016/j.jcomdis.2004.06.001
5. Deshkar M, Thosar NR, Kabra SP, Yeluri R, Rath NV. The influence of the tongue on the development of dental malocclusion. *Cureus*. 2024;16(5): e61281. doi: 10.7759/cureus.61281
6. Li K, Hua H, Wie P. Macroglossia. *J Am Dent Assoc*. 2023;154(4):350-354. doi: 10.1016/j.adaj.2022.02.006
7. Kutti Sridharan G, Rokkam VR. Macroglossia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560545/>
8. Cohen JL, Cielo CM, Kupa J, Duffy KA, Hathaway ER, Kalish JM, Taylor JA. The utility of early tongue reduction surgery for macroglossia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 2020;145(4):803-813. doi: 10.1097/PRS.0000000000006673
9. Hikita R, Kobayashi Y, Tsuji M, Kawamoto T, Moriyama K. Long-term orthodontic and surgical treatment and stability of a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2014;145(5):672-684. doi: 10.1016/j.ajodo.2013.08.019
10. Miyawaki S, Oya S, Noguchi H, Takano-Yamamoto T. Long-term changes in dentoskeletal pattern in a case with Beckwith-Wiedemann syndrome following tongue reduction and orthodontic treatment. *Angle Orthod*. 2000;70:326-331. doi: 10.1043/0003-3219(2000)070<0326:LTCIDP>2.0.CO;2
11. Meazzini MC, Besana M, Tortora C, Cohen N, Rezzonico A, Ferrari M, Autelitano L. Long-term longitudinal evaluation of mandibular growth in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome treated and not treated with glossectomy. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48(12):1126-1131. doi: 10.1016/j.jcms.2020.09.004
12. Wang KH, Kupa J, Duffy KA, Kalish JM. Diagnosis and management of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Front Pediatr*. 2020;7:562. doi: 10.3389/fped.2019.00562
13. Giancotti A, Romanini G, Docimo R, Arcuri C. Clinical treatment of oral manifestations of Beckwith-Wiedeman syndrome in a child. *J Clin Pediatr Dent*. 2003;27(4):377-380. doi: 10.17796/jcpd.27.4.6356k0231w213386
14. Nerurkar S, Kamble R, Kaiser J. Non-extraction orthodontic treatment protocol of moderate crowding. *Cureus*. 2023;15(4):e37483. doi: 10.7759/cureus.37483
15. Koycheva I. *Orthodontic Treatment Protocols* [eBook]. Sofia: Unicorn Publishing Group. 2020. 184 p.
16. de Felício CM, Ferreira CLP. Protocol of orofacial myofunctional evaluation with scores. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(3):367-375. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.11.012
17. Mittal TK, Achal K, Taylor JT, Kindelan JD. Partial glossectomy as an adjunct to orthodontic treatment of anterior open bite associated with macroglossia: a case report. *Dental Update*. 2025;14(1):707-709. URL: <https://www.orthodontic-update.co.uk/content/orthodontics/partial-glossectomy-as-an-adjunct-to-orthodontic-treatment-of-anterior-open-bite-associated-with-macroglossia-a-case-report/>
18. Marsh JL, Perlyn CA. Beckwith-Widemann macroglossia: the role of surgical tongue reduction. *Cleft Palate Craniofac J*. 2024;61(4):599-609. doi: 10.1177/10556656221148900
19. Balaji SM. Reduction glossectomy for large tongues. *Ann Maxillofac Surg*. 2013;3(2):167-172. doi: 10.4103/2231-0746.119230
20. McCrossan S, Martin S, Hill C. Tongue reduction for macroglossia. *J Craniofac Surg*. 2021;32(5):1856-1859. doi: 10.1097/SCS.00000000000007276
21. Kim DW, Kim JK, Huh G, Lee DY, Kwon SK. Tongue reduction surgery improves mandibular prognathism in Beckwith-Wiedemann syndrome without compromising tongue function. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2023;16(1):67-74. doi: 10.21053/ceo.2022.00976.
22. Ainuz BY, Geisler EL, Hallac RR, Perez JK, Seaward JR, Kane AA. Anterior “W” Tongue reduction for macroglossia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Cleft Palate-Craniofac J*. doi: 10.1177/10556656211036607
23. Thuman J, Zilinskas K, Hoey A, Brantley R, Scomacao I, Patel N. Macroglossia and the Current Evidence of Surgical and Clinical Management. *J Craniofac Surg*. 2025. doi: 10.1097/SCS.00000000000011849
24. Gasparini G, Saltare A, Carboni A, Maggiulli F, Becelli R. Surgical management of macroglossia: discussion of 7 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94:566-571. doi: 10.1067/moe.2002.127583
25. Bahgat A, Bahgat Y, Alzahrani R, Montevecchi F, Cammaroto G, Vicini C. Transoral endoscopic coblation tongue base surgery in obstructive sleep apnea: resection versus ablation. *J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2020;82(4):201-208. doi: 10.1159/000506994
26. Iannella G, Bellizzi MG, Eplite A., Meccariello G. Base of tongue surgery for obstructive sleep apnea treatment in a multilevel setting: trans-oral robotic surgery (TORS) vs endoscopic coblation surgery. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2025. doi: 10.1007/s12070-025-06278-7
27. Lu Y-A, Wang C-J, Chiang Y-T, Li H-Y. Volumetric changes after coblation ablation tongue (CAT) in obstructive sleep apnea patients. *J of Clin Med*. 2022;11(14):4186. doi: 10.3390/jcm11144186
28. Hotokezaka H, Matsuo T, Nakagawa M, Mizuno A, Kobayashi K. Severe dental open bite malocclusion with tongue reduction after orthodontic treatment. *Angle Orthod*. 2001;71(3):228-236. doi: 10.1043/0003-3219(2001)071<0228:SDOBM W>2.0.CO;2

Дата першого надходження статті до видання: 29.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 25.02.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 29.05.2026



Стаття поширюється на умовах ліцензії відкритого доступу CC BY 4.0

## ЮВІЛЕЇ

### ПРОФЕСОР ЧОБЕЙ СТЕПАН МИХАЙЛОВИЧ (до 60-річчя від дня народження)



Шістдесят років – це вік, коли людина стоїть на своєрідному «життєвому містку»: за плечима – багатий досвід, перемоги, сміливі кроки, труднощі, а попереду – роки мудрості, спокою, тепла родини й справжніх радощів. Це не межа, а початок нового етапу, коли можна дозволити собі цінувати кожен ранок, радіти зустрічам, більше часу віддавати близьким та улюбленим заняттям.

13 травня 2026 року виповнюється 60 років з дня народження відомому лікарю-хірургу, вченому, педагогу, доктору медичних наук, професору, заслуженому лікарю України, президенту Асоціації хірургів Закарпатської області, професору кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету Степану Михайловичу Чобей.

У 1986 році вступив на медичний факультет Ужгородського державного університету, який закінчив із відзнакою в 1992 р за спеціальністю «лікувальна справа». Під час навчання працював санітаром у гематологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні, а згодом – медичним братом хірургічного відділення обласного клінічного онкологічного диспансеру. Навчання Степану Михайловичу давалося легко, а надзвичайна цілеспрямованість, працездатність, доброзичлива вдача та гумор завжди згуртовували навколо нього справжніх друзів. Ще будучи студентом, відчував потяг до хірургії. У той час на кафедрі госпітальної хірургії Ужгородського державного університету працює професор Русин Василь Іванович, який благословив Степана Михайловича на тернистий шлях хірурга практика

і науковця. Після завершення навчання в УжДУ, на пропозицію наставника, - професора Русина В.І., вступає в аспірантуру по спеціальності «Хірургія». З 1995 року - асистент кафедри госпітальної хірургії, водночас працює в хірургічному відділенні № 1, судинному відділенні та хірургічному відділенні № 2 ЗОКЛ ім. Андрія Новака. У 1998 р. захистив кандидатську дисертацію: «Діагностика та лікування облітеруючого ендартеріту» і в 1999 р. переведений на посаду доцента кафедри госпітальної хірургії УжДУ.

У 2010 р. успішно захистив докторську дисертацію: «Комбіноване лікування хворих із товстокишковою непрохідністю пухлинного генезу» у Львівському НМУ ім. Данила Галицького, після чого був відзначений ступенем доктора медичних наук і переведений на посаду професора кафедри хірургічних хвороб Ужгородського національного університету.

Професор Чобей Степан Михайлович мав у кого вчитися і слід відмітити його особливий дар – брати позитивне та прогресивне у своїх вчителів. З іншого боку в хірургічну клініку він вніс свій почерк та стиль, сучасні технології та заслужив визнання, повагу та авторитет, як серед колег так і пацієнтів.

Професор С.М. Чобей активно працює у галузі хірургічної науки та практичної медицини. Лікар вищої фахової категорії із спеціальностей «хірургія», «колопроктологія», «онкохірургія», який надає впродовж більше 20 років ургентну медичну допомогу в бригаді санітарної авіації в лікувальних закладах Закарпаття. Він є експертом консультантом Закарпатського обласного бюро судово-медичної експертизи. За період своєї праці проводить активну лікувальну роботу: ним виконано понад 3500 складних оперативних втручань, проконсультовано понад 50000 пацієнтів. З 2001 по 2005 рік - завідувач хірургічного відділення № 2 ЗОКЛ ім. А. Новака. З 2001 року виконує обов'язки обласного позаштатного колопроктолога департаменту охорони здоров'я Закарпатської обласної державної адміністрації. Володіє всіма найновішими методами діагностики та оперативного лікування в хірургічній практиці. Нині проф. Чобей С. М. проводить біля 200 операцій в рік.

Сферою його наукових інтересів є абдомінальна хірургія, колопроктологія, герніологія, судинна хірургія, гнійно-септична хірургія. В його науковому доробку понад 113 наукових робіт, серед яких 13 монографій, 17 навчально-методичних розробок, один навчальний посібник. Дві монографії присвячені проблемам судинної хірургії, які використовуються у навчально-педагогічному процесі та мають значне практичне значення для лікувального процесу відді-

лення хірургії судин ЗОКЛ ім. А. Новака. Результатом наукових розробок стало отримання 13 деклараційних патентів України на винаходи. Член редколегії збірника наукових праць «Науковий вісник Ужгородського університету», серія «Медицина» з 2007 року. У 2005 році С.М. Чобей став зовнішнім дійсним членом Угорської академії наук. За сприяння розвитку винахідництва і раціоналізації в Україні у 2008 році отримав грамоту Державного департаменту інтелектуальної власності. У 2010 році за багаторічну самовіддану працю в системі охорони здоров'я отримав відзнаку охорони здоров'я Демократичної спілки угорців України імені Бертолона Лінера. В 2016 році за значний особистий внесок у розвиток вітчизняної системи охорони здоров'я, надання кваліфікованої медичної допомоги та високу професійну майстерність Указом Президента України надано почесне звання «Заслужений лікар України». Від 19.11.2021 року отримав Національне визнання «Науковець року». За особливий внесок в розвиток української хірургії, наукові і професійні досягнення та багаторічну лікарську працю нагороджений пам'ятною відзнакою імені академіка О.О. Шалімова.

Професор Чобей Степан є постійним членом оргкомітету міжнародних науково-практичних конференцій у м. Ужгород, веде активну громадську діяльність та бере участь у міжнародному співробітництві з Дебреценським медичним центром та Мішкольським медичним університетом (Угорщина).

Наукові роботи професора Чобей С.М. відомі далеко за межами України. Він неодноразово брав участь у роботі хірургічних форумів за кордоном.

Популярністю серед студентів, лікарів та викладачів користуються такі видання, як «Діагностика та хірургічне лікування облітеруючого ендартеріїту нижніх кінцівок» (1998 р.), «Стандарти подання хірургічної допомоги населенню Закарпаття» (2000 р.), «Довідник з колопроктології» (2001 р.), «Феномен професора Русина» (2019 р.), «Кунсткамера абдомінальної хірургії» (2020 р.), «Нариси хірургії гострого апендициту» (2024 р.), «Нариси діагностики та лікування синдрому діабетичної ступні» (2025 р.), які написані у співавторстві з колегами.

Тільки на мить озирнувшись, ми починаємо усвідомлювати наскільки швидко плине час. Роки... Їх не зупинити. Вони біжать невинно як вода у гірських річках Закарпаття. Настає час, коли ти оглядаєшся на пройдений шлях, бачиш, що встиг в житті зробити, а що ще попереду.

Шановний Ювіляре! Хай Ваші руки завжди будуть потрібні, а слова - бажані. Бажаю Вам, щоб життя завжди було кольоровим, як травневе листя – символ найвищого розквіту життєвої сили. Залишайтеся таким же сильним і добрим.

*Голова редакційної колегії збірника  
«Науковий вісник Ужгородського університету»  
Серія «Медицина»  
Проф. Степан ФІЛІП*

---

## ЗМІСТ

### ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ (ВСІ ХІРУРГІЧНІ ДИСЦИПЛІНИ)

Н.М. Островський, О.Є. Оксенюк, Г.М. Сергеева, М.І. Марущак, О.П. Мялюк КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ ХОЛЕДОХОЛІТІАЗУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ.....	5
А.В. Русин, Ф.М. Павук, Бойко Сергій Шандор Сергійович ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ МНОЖИННОЇ БАЗАЛЬНО-КЛІТИННОЇ КАРЦИНОМИ: ОПИС КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	12
В.О. Шапринський, О.А. Назарчук, В.Ф. Кривецький, В.Г. Сулейманова, Б.О. Мітюк, М.А. Верба ГНІЙНИЙ МЕДІАСТИНИТ: МІКРОБІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ЗБУДНИКІВ ТА ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО АНТИСЕПТИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ САНАЦІЇ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ.....	17

### ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

І.В. Баланюк, О.В. Мироник, П.Р. Нікульча, Б.І. Баланюк РОЛЬ КОМОРБІДНИХ СТАНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ТА ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19.....	24
N.V. Vasylieva, N.S. Karvatska THE NEUROCOGNITIVE PROFILE OF POST-ISCHEMIC STROKE PATIENTS .....	29
Д.В. Григоренко, П.О. Колесник ІННОВАЦІЙНИЙ КОМУНІКАЦІЙНИЙ КЛЮЧ ДЛЯ ПІДВИЩЕННЯ КОМПЛІАЄНСУ В МЕДИЦИНІ.....	33
G.M. Koval, V.V. Vysochanska, O.M. Yuryk, M.A. Derbak PREVALENCE OF HEPATITIS B AND C AMONG PATIENTS WITH TUBERCULOSIS DURING THE COVID-19 PANDEMIC ERA AND WAR: CHALLENGES, SYSTEMIC RISKS AND EPIDEMIOLOGY PROGNOSIS (ANALYTICAL LITERATURE REVIEW).....	38
М.М. Росул, Н.В. Іваньо, М.О. Корабельщикова ПЕРСОНАЛІЗОВАНА СТРАТЕГІЯ КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТА З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	44
В.О. Студент, Ф.В. Гладких, Т.І. Лядова, М.С. Матвєєнко ОСОБЛИВОСТІ БІЛКОВОГО ОБМІНУ ПРИ НІМЕСУЛІД-ІНДУКОВАНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ ТА ЙОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПІД ВПЛИВОМ БЕЗКЛІТИННИХ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ БІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ.....	49

### ПЕДІАТРІЯ

К.В. Козак ОСОБЛИВОСТІ РІВНЯ ЕНДОТЕЛІНУ-1 ЗАЛЕЖНО ВІД РІВНЯ ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРА РОСТУ-1 У ДІТЕЙ ІЗ COVID-19 ТА МУЛЬТИСИСТЕМНИМ ЗАПАЛЬНИМ СИНДРОМОМ.....	59
О.О. Shakhova, S.I. Tarnavska, D.O. Ganyk EFFICACY OF TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA ATTACK IN TEENAGERS WITH PARTIAL CONTROL OVER THE DISEASE.....	63

---

## ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕДИЧНІ ДИСЦИПЛІНИ

- В.А. Магльований, Г.М. Магльована, С.В. Марусяк, В.П. Хомишин, О.О. Веревкін  
ОГЛЯД. ВИНИКНЕННЯ БРОНХОСПАЗМУ, ВИКЛИКАНОГО ФІЗИЧНИМ НАВАНТАЖЕННЯ  
У СПОРТСМЕНІВ ВИСОКОГО РІВНЯ: ПОШИРЕНІСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА  
ЛІКУВАННЯ.....69
- А.О. Міхєєв, Л.І. Сидорчук, О.О. Бліндер, І.Й. Сидорчук  
ХРОНІЧНА ЛАКУНАРНА АНГІНА: ВПЛИВ НА АСОЦІАТИВНИЙ МІКРОБІОМ  
ПОРОЖНИНИ РОТА І ОКРЕМІ ПОКАЗНИКИ ПРОТИІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХИСТУ.....77

## СТОМАТОЛОГІЯ

- М.Ю. Гончарук-Хомин, О.М. Богдан, А.В. Бокоч, В.В. Баранець  
ДО ПИТАННЯ ОБ'ЄКТИВІЗАЦІЇ ПОШИРНОСТІ ЕНДО-ПАРОДОНТАЛЬНИХ ПАТОЛОГІЙ.....82
- А.О. Мельник, О.А. Канюра, В.В. Філоненко, В.П. Єфименко  
ХІРУРГІЧНІ АСПЕКТИ МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ  
ДІТЕЙ ІЗ СИНДРОМАЛЬНОЮ МАКРОГЛОСІЄЮ.....89

## ЮВІЛЕЇ

- ПРОФЕСОР ЧОБЕЙ СТЕПАН МИХАЙЛОВИЧ (ДО 60-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ) .....95

---

## CONTENTS

### GENERAL SURGERY (ALL SURGICAL DISCIPLINES)

N.M. Ostrovskyy, O.E. Okseniuk, A.M. Sergeieva, M.I. Marushchak, O.P. Mialiuk CLINICAL AND LABORATORY MARKERS OF CHOLEDOCHOLITHIASIS AND ITS COMPLICATIONS.....	5
A.V. Rusyn, F.M. Pavuk Fedir Mykolayovych, Boyko Serhiy Shandor Serhiyovych DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTIPLE BASAL CELL CARCINOMA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW .....	12
V.O. Shaprynskyi, O.A. Nazarchuk, V.F. Kryvetskyi, V.G. Suleimanova, B.O. Mitiuk, M.A. Verba PURULENT MEDIASTITIS: MICROBIOLOGICAL STRUCTURE OF PATHOGENS AND CHOICE OF THE OPTIMAL ANTISEPTIC FOR THE SANITATION OF THE PURULENT INFLAMMATORY PROCESS.....	17

### INTERNAL DISEASES

I.V. Balaniuk, O.V. Myronyk, A.R. Nikulcha, B.I. Balaniuk THE ROLE OF COMORBID CONDITIONS IN THE PATHOGENESIS AND SEVERITY OF COVID-19...	24
N.V. Vasylieva, N.S. Karvatska THE NEUROCOGNITIVE PROFILE OF POST-ISCHEMIC STROKE PATIENTS .....	29
D.V. Hryhorenko, P.O. Kolesnyk INNOVATIVE COMMUNICATION KEY FOR ENHANCING COMPLIANCE IN MEDICINE.....	33
G.M. Koval, V.V. Vysochanska, O.M. Yuryk, M.A. Derbak PREVALENCE OF HEPATITIS B AND C AMONG PATIENTS WITH TUBERCULOSIS DURING THE COVID-19 PANDEMIC ERA AND WAR: CHALLENGES, SYSTEMIC RISKS AND EPIDEMIOLOGY PROGNOSIS (ANALYTICAL LITERATURE REVIEW).....	38
M.M. Rosul, N.V. Ivanio, M.O. Korabelschykova PERSONALIZED STRATEGY FOR BLOOD PRESSURE CONTROL IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION.....	44
V.O. Student, F.V. Hladkykh, T.I. Liadova, M.S. Matvieienko PECULIARITIES OF PROTEIN METABOLISM IN NIMESULIDE-INDUCED LIVER INJURY AND ITS RESTORATION UNDER THE INFLUENCE OF CELL-FREE CRYOPRESERVED BIOLOGICAL AGENTS.....	49

### PEDIATRICS

K.V. Kozak CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIN-1 LEVELS DEPENDING ON INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 1 LEVELS IN CHILDREN WITH COVID-19 AND MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME.....	59
O.O. Shakhova, S.I. Tarnavska, D.O. Ganyk EFFICACY OF TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA ATTACK IN TEENAGERS WITH PARTIAL CONTROL OVER THE DISEASE.....	63

---

## FUNDAMENTAL MEDICAL DISCIPLINES

- V.A. Mahlovanyi, H.M. Mahlovana, S.O. Marusiak, O.O. Verevkin  
REVIEW. OCCURRENCE OF EXERCISE-INDUCED BRONCHOSPASM  
IN HIGH-LEVEL ATHLETES: PREVALENCE, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT....**69**
- A.O. Mikheev, L.I. Sydorчук, O.O. Blinder, I.Yo. Sydorчук  
CHRONIC LACUNAR TONSILLITIS: IMPACT ON THE ASSOCIATIVE MICROBIOME  
OF THE ORAL CAVITY AND INDIVIDUAL INDICATORS OF ANTI-INFECTIVE PROTECTION.....**77**

## DENTISTRY

- M.Yu. Goncharuk-Khomyn, O.M. Bohdan, A.V. Bokoch, V.V. Baranets  
REGARDING OBJECTIVE ASSESSMENT OF ENDO-PERIODONTAL  
PATHOLOGIES PREVALENCE.....**82**
- A.O. Melnyk, O.A. Kaniura, V.V. Filonenko, V.P. Iefimenko  
SURGICAL ASPECTS OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT  
OF CHILDREN WITH SYNDROMIC MACROGLOSSIA.....**89**

## ANNIVERSARIES

- PROFESSOR CHOBAY STEPAN MYKHAYLOVYCH (TO THE 60TH BIRTHDAY).....**95**

## ДЛЯ АВТОРІВ

### ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТТІ

Стаття подається у форматі \*.doc, \*.docx (MS Word): гарнітура Times New Roman, кегль 14 пт, міжрядковий інтервал 1,5. Поля ліворуч, вгорі, внизу – 2,5, праворуч – 2 см. Відступ абзацу – 1,25 см. Мови публікацій: українська, англійська. Мінімальний обсяг оригінальної статті – 6 сторінок, оглядової – 12 сторінок.

1. **Тематичний розділ** збірника розташовують у лівому верхньому кутку. Перелік див. на сайті.
2. Індекс **УДК** розташовують під тематичним розділом окремим рядком.
3. У наступному рядку вказуються **відомості про авторів**: праворуч (вирівнювання по правому краю тексту напівжирними літерами, курсивом) – прізвище, ім'я, по батькові автора; рядком нижче курсивом – науковий ступінь та вчене звання, посада, повна назва місця роботи та/або навчання (найменування установи або організації, включаючи підрозділ, кафедру), адреса електронної пошти, ідентифікатор учасника ORCID (<http://orcid.org/>); рядком нижче курсивом – місто, країна.
4. **Назва** розташовується по центру.
5. **Анотації** подаються двома мовами (українською та англійською). Обсяг анотації: не менше 1800 знаків кожна. Анотації повинні повністю відповідати одна одній і містити коротко викладені вступ, мету дослідження, матеріали та методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки. Першою розміщують анотацію мовою, якою написана стаття. Ключові слова подаються у називному відмінку, не дублюються в заголовку, відповідають змісту роботи, розділені комою. Перед анотацією англійською мовою розміщуються відомості про авторів (прізвище, ім'я, по батькові автора; науковий ступінь та вчене звання, посада, повна назва місця роботи та/або навчання; адреса електронної пошти, ідентифікатор учасника ORCID; місто, країна) та назва статті англійською мовою. Прізвища авторів англійською повинні бути транслітеровані або за усталеною транслітерацією, використаною для попередньо опублікованих робіт, або за транслітерацією згідно з постановою КМУ № 55 від 27.01.2010 «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Географічні назви також транслітерувати відповідно до вимог законодавства.
6. **Основна частина статті** повинна містити наступні структурні частини напівжирним шрифтом:
  - 1) Вступ (Introduction), що містить постановку проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями, аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання);
  - 2) Методологія та методи дослідження (Methodology/Methods);
  - 3) Виклад основного матеріалу дослідження (Results and Discussion) з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
  - 4) Висновки з дослідження (Conclusions) і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку. У тексті статті посилання подаються у квадратних дужках, де вказуються номер позиції у списку використаної літератури і сторінка: [8, с. 56–57]. Якщо робиться відсилання до кількох джерел одночасно, їхні номери розділяються крапкою з комою: [1; 3]. Цитати з наукових статей, монографій і т. п. наводяться в «парних» лапках. На автореферати і дисертації – не посилатися. Примітки (внизу сторінки чи наприкінці основного тексту) не допускаються. Ілюстрації та таблиці в статті нумеруються і супроводжуються назвою під малюнком (таблицею) по центру. Приклади ілюстративного матеріалу виділяються курсивом.
7. **Інформація про конфлікт інтересів.**
8. **Інформація про фінансування.**
9. **Особистий внесок кожного автора у виконання роботи.**
10. У кінці статті через один рядок в алфавітному порядку наводиться **список використаної літератури** (ЛІТЕРАТУРА), на яку посилається автор. Список літератури повинен містити праці за останні 5 років. В оригінальних статтях цитують більше 10 джерел, в оглядах – більше 30. Список використаної літератури нумерується по порядку, подається за порядком цитування і повинен бути оформленим за Ванкуверським стилем (Vancouver style). Якщо джерело літератури написано за допомогою кириличного алфавіту, то його бібліографічний опис здійснюється також за Ванкуверським стилем із обов'язковою подальшою транслітерацією відповідно до вимог законодавства. Назву статті можна або перекласти англійською, або транслітерувати. Детальніше про Ванкуверський стиль оформлення.

Назви морфологічних структур у статті повинні відповідати Міжнародним анатомічній та гістологічній номенклатурам – українському стандарту, найменування фізичних величин та одиниць вимірювання – Міжнародній системі СІ. При викладенні методики експериментального дослідження слід підтвердити дотримання «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», затвердженого наказом МОНМС України №249 від 01.03.2012.

## ПРИКЛАД ОФОРМЛЕННЯ СТАТТІ

Тематичний розділ: Хірургія  
УДК 616.61-006.6-06:616.146.2-005.6]-036-07

**Бойко Сергій Олександрович,**  
доктор медичних наук, доцент,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
boiko.likar@gmail.com  
https://orcid.org/\_\_\_\_\_  
м. Ужгород, Україна

### **Симптоми та клінічний перебіг нирково-клітинного раку, ускладненого імплантаційним тромбозом ниркової та нижньої порожнистої вен**

Анотація містить коротко викладені вступ, мету дослідження, матеріали та методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки. *(не менше 1800 знаків)*

**Ключові слова:** нирково-клітинний рак, імплантаційний тромб, нижня порожниста вена, симптоми, клінічні ознаки.

**Boiko Serhii Oleksandrovych,** Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor at the Department of Surgery Diseases, SU “Uzhhorod National University”, boiko.likar@gmail.com, https://orcid.org/\_\_\_\_\_, Uzhhorod, Ukraine.

### **Symptoms and clinical course of renal cell carcinoma, complicated by implantation thrombosis of the renal vein and inferior vena cava**

Анотація англійською мовою містить коротко викладені вступ, мету дослідження, матеріали та методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки. *(не менше 1800 знаків)*

**Key words:** renal cell carcinoma, implantation thrombus, inferior vena cava, symptoms, clinical feature.

**Вступ.** [...]

**Методологія та методи дослідження.** [...]

**Виклад основного матеріалу дослідження.** [...]

**Висновки з дослідження.** [...]

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:** Бойко С.О. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Blute ML, Leibovich DC, Lohse CM, Chevillie JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. BJU Int. 2004 Jun; 94(1):33-41.

## НОТАТКИ

Наукове видання

**НАУКОВИЙ ВІСНИК  
УЖГОРОДСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

***Серія МЕДИЦИНА***

Випуск 1 (73)

Коректура • *Наталія Славогородська*

Комп'ютерна верстка • *Наталія Кузнєцова*

Дата розміщення онлайн – 29.05.2026 р. Дата друку – 30.05.2026 р.  
Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.  
Папір офсет. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 12,09. Замов. № 0526/427. Наклад 300 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»  
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1  
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08  
E-mail: mailbox@helvetica.ua  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.