

**НАУКОВИЙ ВІСНИК**  
**Ужгородського університету**

*ISSN 2415-8127*

*серія*

**МЕДИЦИНА**

*випуск 1(63)*

**2021**

*ISSN 2415-8127*

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

**НАУКОВИЙ ВІСНИК  
УЖГОРОДСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ  
СЕРІЯ МЕДИЦИНА**

ВИПУСК 1 (63)

Ужгород – 2021

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації №7972,  
серія KB від 9.10.2003 року, видане Державним комітетом телебачення і радіомовлення України

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)**

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

Виходить два рази на рік

Збірник наукових праць видається з 1993 року

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

- Голова редколегії:** Філіп С.С. – д.м.н., професор, завідувач кафедри загальної хірургії, медичний факультет, УжНУ
- Заступник голови редколегії:** Румянцев К.Є. – д.м.н., професор, кафедра хірургічних хвороб, медичний факультет, УжНУ
- Секретар редколегії:** Сливка Р.М. – к.м.н., доцент, кафедра загальної хірургії, медичний факультет, УжНУ
- Члени редколегії:** Болдіжар П.О., Горленко О.М., Девіняк О.Т., Клітинська О.В., Кополовець І.І., Костенко Є.Я., Потапчук А.М., Сірчак Є.С., Слабкий Г.О., Peter Berek, Vladimir Kalman Gotlieb, Imre Rurik
- Відповідальний редактор:** Русин В.І.

#### Редакційна рада:

- |  |  |
|--|--|
| Архій Е.Й. (Ужгород)                     | Кривко Ю.Я. (Львів)                            |
| Бабчак М. (Пряшів, Словацька Республіка) | Матвійчук Б.О. (Львів)                         |
| Березницький Я.С. (Дніпро)               | Олійник І.Ю. (Чернівці)                        |
| Болдіжар О.О. (Ужгород)                  | Пиптюк О.В. (Івано-Франківськ)                 |
| Венгер І.К. (Тернопіль)                  | Полянський І.Ю. (Чернівці)                     |
| Ганич Т.М. (Ужгород)                     | Попович Я.М. (Ужгород)                         |
| Герашенко С.Б. (Івано-Франківськ)        | Рішко М.В. (Ужгород)                           |
| Головацький А.С. (Ужгород)               | Рогач І.М. (Ужгород)                           |
| Гудз І.М. (Івано-Франківськ)             | Русин В.В. (Ужгород)                           |
| Дербак М.А. (Ужгород)                    | Русин В.І. (Ужгород)                           |
| Дзюбановський І.Я. (Тернопіль)           | Смоланка В.І. (Ужгород)                        |
| Дронов О.І. (Київ)                       | Сипливий В.О. (Харків)                         |
| Запорожченко Б.С. (Одеса)                | Тамм Т.І. (Харків)                             |
| Зіменковський А.Б. (Львів)               | Франковічова М. (Кошице, Словацька Республіка) |
| Кестнер В. (Відень, Австрія)             | Фекета В.П. (Ужгород)                          |
| Кобза І.І. (Львів)                       | Черкасов В.Г. (Київ)                           |
| Коваль Г.М. (Ужгород)                    | Чобей С.М. (Ужгород)                           |
| Кондратенко П.Г. (Краматорськ)           | Чопей І.В. (Ужгород)                           |
| Копчак В.М. (Київ)                       | Чуклін С.М. (Львів)                            |
| Корсак В.В. (Ужгород)                    | Шаповал С.Д. (Запоріжжя)                       |
| Корчинська О.О. (Ужгород)                | Шевчик О. (Інсбрук, Австрія)                   |
| Кочмарь М.Ю. (Ужгород)                   | Ярешко В.Г. (Запоріжжя)                        |

*Рекомендовано до друку Вченою радою Ужгородського національного університету  
27 травня 2021 року, протокол № 5*

*Рекомендовано до друку редакційно-видавничою радою ДВНЗ «Ужгородський національний університет», протокол № 3 від 26 квітня 2021 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 (63)

Uzhhorod – 2021

Certificate about state registration of printed mass media №7972,  
series KB from 9.10.2003, given out by the State committee of television and broadcast of Ukraine

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)

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**

**The head of Editorial board:**  
**Deputy of the head of Editorial board:**  
**Secretary of Editorial board:**  
**Members of Editorial board:**

Filip S.S.  
Rumiantsev K.E.  
Slyvka R.M.  
Boldizhar P.O., Devinyak O.T., Horlenko O.M.,  
Klitynska O.V., I.I. Kopolovets I.I., Kostenko E.Y.,  
Potapchuk A.M. Sirchak E.S., Slabkyy H.O.,  
Peter Berek, Vladimir Kalman Gotlieb, Imre Rurik  
Rusyn V.I.

**Managing editor:**

### **Editorial advice:**

Arkhi E.Y. (Uzhhorod)  
Babchak M. (Prešov, Slovak Republic)  
Bereznytskyi Ja.S. (Dnipro)  
Boldizhar O.O. (Uzhhorod)  
Cherkasov V.H. (Kyiv)  
Chobei S.M. (Uzhhorod)  
Chopei I.V. (Uzhhorod)  
Chuklin S.M. (Lviv)  
Derbak M.A. (Uzhhorod)  
Dronov O.I. (Kyiv)  
Dziubanovskyi I.Ya. (Ternopil)  
Feketa V.P. (Uzhhorod)  
Frankovicova M. (Košice, Slovak Republic)  
Gudz I.M. (Ivano-Frankivsk)  
Hanych T.M. (Uzhhorod)  
Herashchenko S.B. (Ivano-Frankivsk)  
Holovatskyi A.S. (Uzhhorod)  
Kestner W. (Vienna, Austria)  
Kobza I.I. (Lviv)  
Korchynska O. O. (Uzhhorod)  
Korsak V.V. (Uzhhorod)  
Kochmar M. Yu. (Uzhhorod)  
Kondratenko P.H. (Kramatorsk)  
Kopchak V.M. (Kyiv)

Koval H.M. (Uzhhorod)  
Kryvko Yu.Ya. (Lviv)  
Maliar V.A. (Uzhhorod)  
Matviichuk B.O. (Lviv)  
Oliinyk I.Yu. (Chernivtsi)  
Pereiaslov A.A. (Lviv)  
Polianskyi I.Yu. (Chernivtsi)  
POPOVYCH Ya.M. (Uzhhorod)  
Pyptiuk O.V. (Ivano-Frankivsk)  
Rishko M.V. (Uzhhorod)  
Rohach I.M. (Uzhhorod)  
Rusyn V.I. (Uzhhorod)  
Rusyn V.V. (Uzhhorod)  
Shapoval S.D. (Zaporizhia)  
Shevchyk O. (Innsbruck, Austria)  
Smolanka V.I. (Uzhhorod)  
Syplyvyi V.O. (Kharkiv)  
Tamm T.I. (Kharkiv)  
Venher I.K. (Ternopil)  
Volkov K.S. (Ternopil)  
Yareshko V.H. (Zaporizhzhia)  
Zaporozhchenko B.S. (Odesa)  
Zymenkovskyi A.B. (Lviv)

*Recommended for publication by the Uzhhorod National University Scientific Board  
on 27 May of 2021, protocol № 5*

*Recommended for publication by the Uzhhorod National University Editorial and Publishing Board  
on 26 April of 2021, protocol № 3*

# ХІРУРГІЯ

© І.К. Венгер, Д.В. Ковальський, С.Я. Костів, Б.П. Сельський, Н.І. Герасимюк, О.І. Пелешок, 2021

УДК 616.137.9-007.271/271-089 (043.5)

## Гібридні хірургічні втручання при атеросклеротичній оклюзії інфраінгвінального артеріального русла в умовах стенотично-оклюзивного процесу гомілкових артерій

І.К. Венгер<sup>1</sup>, Д.В. Ковальський<sup>1</sup>, С.Я. Костів<sup>1</sup>, Б.П. Сельський<sup>1</sup>, Н.І. Герасимюк<sup>1</sup>, О.І. Пелешок<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра хірургії №2; <sup>2</sup>КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», Тернопіль

### Реферат

**Вступ.** Одним із методів вирішення проблеми лікування пацієнтів із багаторівневим атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок є застосування гібридних технологій [8, 9]. При цьому рентгенендоваскулярна реконструкція одного артеріального сегмента доповнюється шунтуючою операцією іншого [10].

**Мета дослідження.** Покращити результати реваскуляризації багаторівневого атеросклеротичного процесу інфраінгвінального артеріального русла в умовах стенотично-оклюзивного ураження артерій гомілки.

**Матеріали та методи.** Гібридні оперативні втручання на інфраінгвінальному артеріальному руслі при стенотично-оклюзивному ураженні гомілкових артерій проведено у 74 пацієнтів. З метою встановлення характеру та поширеності оклюзивно-стенотичного ураження інфраінгвінального артеріального русла застосовували дуплексне ультразвукове ангиосканування та комп'ютерну томографію в ангиорежимі.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Проведено одномоментно у два етапи 74 гібридні оперативні втручання на інфраінгвінальному артеріальному руслі нижніх кінцівок. На першому етапі формували стegno-підколінний аутовенозний шунт, з дистальним анастомозом на межі підколінної артерії (62 випадки) та тiбіо-перонеального стовбура (12 випадків). Другим етапом проведено 74 ендovasкулярні оперативні втручання на гомілкових артеріях. З них ангиопластику тільки однієї із гомілкових артерій здійснено у 45 (60,81 %) спостереженнях, одночасно двох судин – у 29 (39,19 %) випадках. Найбільш часто були піддані ендovasкулярним маніпуляціям передня великогомілкова артерія (ПВГА) у 45 (60,81 %) випадках, задня великогомілкова артерія (ЗВГА) – у 32 (43,24 %) спостереженнях, рідше малогомілкова артерія – у 26 (35,13 %) пацієнтах. Причому остання гомілкова артерія найчастіше (80,77 %) була піддана ендovasкулярній реваскуляризації у парі із ПВГА (52,38 %) і ЗВГА (47,62 %).

Безпосередні результати гібридних оперативних втручань вказують, що протягом 30 дiб раннього післяопераційного періоду прохідність зон реконструкції збережена у 69 (93,24 %) пацієнтів. Тромбоз зони реконструкції розвинувся у 5 (6,76 %) спостереженнях. Віддалені результати гібридних оперативних втручань у 69 пацієнтів прослідковано протягом 36 місяців. За період спостереження у 8 (11,59 %) хворих діагностовано тромбоз сегменту реконструкції. Найчастіше подібне відбувалось в період 3 місяців віддаленого післяопераційного періоду – 3 спостереження і в період 6 місяців – 2 випадки.

**Висновки.** Гібридні реваскуляризуючі операції при оклюзивному ураженні інфраінгвінального артеріального русла в умовах стенотично-оклюзивного процесу гомілкових артерій проявляють високу ефективність, даючи можливість зберегти у ранньому післяопераційному періоді прохідність зон реконструкції у 93,24 % пацієнтів та при трірічному спостереженні досягти кумулятивного збереження нижньої кінцівки у 82,61 % хворих, а прохідність зони реконструкції – у 68,12 % спостереженнях.

**Ключові слова:** хронічна артеріальна ішемія, облітеруючий атеросклероз, гібридні технології, інфраінгвінальний сегмент, реваскуляризація.

### Hybrid surgical treatment of chronic limb ischemia in patients with stenotic-occlusive process of infrainguinal arterial segment

I.K. Venher<sup>1</sup>, D.V. Kovalskyi<sup>1</sup>, S.Y. Kostiv<sup>1</sup>, B.P. Selskyi<sup>1</sup>, N.I. Herasymyuk<sup>1</sup>, O.I. Peleshok<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.Horbachevsky Ternopil National Medical University, Department of surgery №2, <sup>2</sup>Ternopil City Municipal Ambulance Hospital, Ternopil

### Abstract

**Introduction.** Hybrid surgical technologies are one of the methods of treatment in patients with stenotic-occlusive process of the lower limbs [8, 9]. At the same time X-ray endovascular reconstruction of one arterial segment is supplemented by bypass operation of another one [10].

**The aim of the study.** To improve the results of surgical revascularization of chronic limb ischemia infrainguinal arterial segment in the conditions of stenotic-occlusive process of the tibial arteries.

**Materials and methods.** Hybrid surgical treatment on the infrainguinal arterial segment with stenotic-occlusive process of the tibial arteries was performed in 74 patients. Duplex ultrasound scanning and vascular contrast-enhanced computed tomography were used to determine the prevalence rate of stenotic-occlusive process of femoral-poplitea-tibialis arterial segment.

**Results.** 74 hybrid surgical interventions on the infrainguinal arterial segment of the lower extremities were performed simultaneously in two stages. At the first stage, a femoral-popliteal autovenous bypass with a distal anastomosis at the border of the popliteal artery (62 observations) and tibio-peroneal trunk (12 observations) were formed. In the second stage, 74 endovascular surgical interventions were performed on the tibial arteries. Angioplasty of only one of the tibial arteries was performed in 45 (60.81%) cases, and two arteries at the same time in 29 (39.19%) cases. The anterior tibial artery (ATA) was most often subjected to endovascular manipulations in 45 (60.81%) cases, the posterior tibial artery (PTA) in 32 (43.24%) cases, less often the peroneal artery – in 26 (35.13%) patients. Moreover, the peroneal artery was most often (80.77%) subjected to endovascular revascularization in a pair with ATA (52.38%) and PTA (47.62%).

**Discussion.** Direct results of hybrid surgical interventions indicate that during 30 days of the early postoperative period, the patency of the reconstruction areas is preserved in 69 (93.24%) patients. Thrombosis of the hybrid bypass reconstruction developed in 5 (6.76%) cases. Long-term results of hybrid surgeries in 69 patients were followed for 36 months. During the observation period, 8 (11.59%) were diagnosed with thrombosis of the reconstruction segment. Most often this happened in the period of 3 months of the remote postoperative period – 3 observations and in the period of 6 months – 2 cases.

**Conclusion.** Hybrid surgical treatment on the infrainguinal arterial segment in the conditions of occlusive-stenotic process of the tibial arteries shown highly efficiency, giving the chance to keep in the early postoperative period passability of reconstruction segment at 93,24% of patients and at three-year supervision to reach cumulative preservation of the lower extremity at 82,61% of patients, and patency of a area of reconstruction – at 68,12% of supervision.

**Key words:** chronic limb ischemia; atherosclerosis; hybrid surgery; infrainguinal segment; revascularization.

**Вступ.** Хірургічне лікування пацієнтів із багаторівневим атеросклеротичним ураженням артеріального русла нижньої кінцівки є складною і, в низці випадків, невирішеною проблемою [1]. Частота різних варіантів ураження магістральних судин нижніх кінцівок серед населення складає 8,3 %, а клінічні прояви захворювання проявляються тільки у 10-15 % вказаної категорії пацієнтів [2]. При прогресуванні патології, аж до появи критичної ішемії нижніх кінцівок, у 80 % хворих можливе виконання повноцінної судинної реконструкції [3,4]. При цьому вибір хірургічної тактики при атеросклеротичному ураженні артеріального русла у декількох анатомічних зонах представляє собою складне завдання [5]. Ураження дистального артеріального русла розцінюється як несприятливий фактор, що знижує вірогідність успішного виконання реконструктивного втручання [6]. З огляду на вказане виникає необхідність виконання багатоповерхової реваскуляризації артеріальних сегментів [7]. Одним із методів вирішення проблеми лікування пацієнтів із багаторівневим ураженням артерій нижніх кінцівок є застосування гібридної технології [8, 9]. При цьому рентгенендоваскулярна реконструкція одного артеріального сегмента доповнюється шунтуючою операцією іншого [10].

**Мета дослідження.** Покращити результати реваскуляризації багаторівневого атеросклеротичного процесу інфраінгвінального артеріального русла в умовах стенотично-оклюзивного ураження артерій гомілки.

**Матеріали та методи.** Гібридні оперативні втручання на інфраінгвінальному артеріальному руслі при стенотично-оклюзивному ураженні гомілкових артерій проведено у 74 пацієнтів. Згідно з Міжнародними судинними рекомендаціями ліку-

вання хронічної ішемії, що загрожує втраті кінцівки (2019р.), клінічна стадія у пацієнтів встановлена за класифікацією WIFI: у 17 (22,97 %) хворих – 2 клін. ст., у 57 (77,03 %) – 3 клін. ст.

При обстеженні застосовували дуплексне УЗД сканування та томографічне комп'ютерне дослідження із контрастуванням судинного русла.

Встановлено багатоповерховість атеросклеротичного ураження інфраінгвінального артеріального русла нижніх кінцівок. Крім стенотично-оклюзивного процесу гомілкових артерій (74 спостереження), стенотично-оклюзивний процес виявлено у 26 (35,14 %) спостереженнях на рівні загальної артерії стегна (ЗСА) із поширенням процесу на поверхневу артерію стегна (ЗСА пош. ПАС), у 29 (39,19 %) – на рівні поверхневої артерії стегна (ПАС), у 7 (9,46 %) – поширення процесу із дистального сегмента ПАС до рівня вище коліна на підколінну артерію (ПкА), у 12 (16,22 %) – поширення процесу із дистального сегмента ПАС до рівня нижче коліна ПкА. При ультразвуковому дуплексному скануванні у 17 (22,97 %) спостереженнях встановлено стеноз в межах 51–68 % гирла (I порція) глибокої артерії стегна (ГАС).

Стенотично-оклюзивний атеросклеротичний процес гомілкових артерій мав пристінковий характер ураження артерій, який змушував їх просвіт в окремих сегментах судин до оклюзивного стану.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Хірургічне лікування пацієнтів із стенотично-оклюзивним процесом стегно-дистального артеріального русла у поєднанні із стенотично-оклюзивним ураженням гомілкових артерій розпочинали із виділення стегнових артерій та підколінної артерії типовими для них доступами. У 12 (16,22 %) випадках дистальний анастомоз аутовенозного шунта формували із тібіоперинеальним стовбуром (ТПС), у 62 (83,78 %) спостереженнях –

із ПКА. У всіх спостереженнях дистальний анастомоз формували за типом кінець аутовени в кінець ПКА або ТПС.

Після формування дистального анастомозу аутовенозного шунта його переміщали анатомічно по каналу вздовж судинно-нервового джмута до вибраного рівня формування проксимального анастомозу із стегновою артерією. Проксимальний анастомоз аутовенозного шунта у 26 (35,14 %) спостереженнях формували на рівні ЗАС при поширенні процесу на ПАС. У 17 (65,38 %) випадках наведеного рівня локалізації проксимального анастомозу його формування передувало проведення профундопластики.

У 48 (64,86 %) спостереженнях проксимальний анастомоз формували на рівні ПАС: у 29 (60,42 %) випадках – на рівні проксимального її сегмента і у 19 (39,58 %) – на рівні дистального сегмента ПАС.

Наступний етап ревазуляризації інфраінгвінального артеріального русла нижньої кінцівки здійснювали за допомогою ендоваскулярної технології. Перед завершенням першого етапу ревазуляризації в зоні проксимального анастомозу стегно-підколінного аутовенозного шунта вставляється інтродюсер. При цьому слід досягти надійної

фіксації інтродюсера в судині, що дозволить безпечно проводити подальші маніпуляції. Одночасно слід забезпечити адекватний кровоплин по вже функціонуючому шунту і попередити будь-яку можливість пошкодження міжсудинного анастомоза. Подібне досягалось наступним чином: аутовена при формуванні дистального анастомозу береться із надлишком довжини у 3–4 см. Проксимальний анастомоз аутовенозного шунта формується на рівні ЗАС (26 випадків), на рівні проксимального сегмента ПАС (29 випадків) і на рівні дистального сегмента ПАС (19 випадків) по типу “бік-в-бік.” Створена венозна кука з інтродюсером фіксується турнікетом із наступною фіксацією інтродюсера, проведеного через прокол шкіри на відстані до 5 см від краю рани до шкіри.

Для забезпечення зміни балонного катетера і вільного введення контрасту використовували інтродюсери Check-Flo Performer виробництва Cook Incorporated (USA) і Balton (EU), розміром 4-7 Fr.

Під час ендоваскулярного етапу проводили субінтимальну ангіопластику для реканалізації артерій гомілки. Всім пацієнтам виконували дилатацію артерій гомілки із використанням довгих балонів (80–150 мм) Armada 35 LL виробництва Abbott Vascular (США) і Amphirion Deep виробництва Invatec (Італія).

Таблиця 1

## Ендоваскулярна ревазуляризація гомілкових артерій

Гомілкові артерії	К-сть	%
передня великогомілкова	26	35,14
задня великогомілкова	14	18,92
мала артерія гомілки	5	6,76
передня великогомілкова + задня великогомілкова	8	10,81
передня великогомілкова + мала артерія гомілки	11	14,86
задня великогомілкова + мала артерія гомілки	10	13,51

Проведено 74 ендоваскулярні оперативні втручання на гомілкових артеріях (табл. 1). З них ангіопластику тільки однієї із гомілкових артерій здійснено у 45 (60,81 %) спостереженнях, одночасно двох судин – у 29 (39,19 %) випадках. Найбільш часто (у 45 (60,81 %) випадках) були піддані ендоваскулярним маніпуляціям ПВГА, ЗВГА – у 32 (43,24 %) спостереженнях, рідше МГА – у 26 (35,13 %) пацієнтів. Причому остання гомілкова артерія найчастіше (80,77 %) була піддана ендоваскулярній ревазуляризації у парі із ПВГА (52,38 %) і ЗВГА (47,62 %).

Вибір об'єму оперативного втручання при багаторівневому атеросклеротичному ураженні артеріального русла нижньої кінцівки є складним завданням [11]. При цьому звертається увага на анатомічні зони ураження, поширення атеросклеротичного процесу на колатеральні сегменти і особливо на стан шляхів відтоку [12]. А стан гомі-

лкового артеріального русла, ступінь його ураження атеросклеротичним процесом розцінюється як фактор, що впливає на результат виконання реконструктивного втручання на інфраінгвінальному артеріальному руслі [13].

При обстеженні 74 пацієнтів встановлено багатоповхорість атеросклеротичного ураження інфраінгвінального артеріального русла нижніх кінцівок. Виявлено стенотично-оклюзивний процес у 26 (35,14 %) спостереженнях на рівні ЗАС із поширенням на ПАС, у 29 (39,19 %) – на рівні ПАС, у 7 (9,46 %) – поширення процесу із дистального сегмента ПАС до рівня вище коліна ПКА, у 12 (16,22 %) – поширення процесу із дистального сегмента ПАС до рівня нижче коліна ПКА. У всіх пацієнтів (74 спостереження) стенотично-оклюзивний атеросклеротичний процес у гомілкових артеріях мав пристінковий характер ураження, який звужував їх просвіт в окремих сегментах



судин до оклюзивного стану. Подібний стан речей з метою реваскуляризації гомілкових артерій вимагає застосування ендоваскулярного втручання [14].

Проведено одномоментно у два етапи 74 гібридні оперативні втручання на інфраінгвінальному артеріальному руслі нижніх кінцівок. На першому етапі формували стегно-підколінний аутовенозний шунт (26 випадків), ПАС-ПКА шунт (29 спостережень), ПАС-ТПС шунт (19 спостережень). Другим етапом проведено 74 ендоваскулярні оперативні втручання на гомілкових артеріях. З них ангіопластику тільки однієї із гомілкових артерій здійснено у 45 (60,81 %) спостереженнях, одночасно двох судин – у 29 (39,19 %) випадках. Найбільш часто були піддані ендоваскулярним маніпуляціям ПВГА у 45 (60,81 %) випадках, ЗВГА – у 32 (43,24 %) спостереженнях, рідше МГА – у 26 (35,13 %) пацієнтах. Причому остання гомілкова артерія найчастіше (80,77 %) була піддана ендоваскулярній реваскуляризації у парі із ПВГА (52,38 %) і ЗВГА (47,62 %).

Безпосередні результати гібридних оперативних втручань вказують, що протягом 30 днів раннього післяопераційного періоду прохідність зон реконструкції збережена у 69 (93,24 %) пацієнтів. Тромбоз зони реконструкції розвинувся у 5 (6,76 %) спостереженнях. У одного з них проведено тромбектомію із реконструкцією дистального анастомозу стегно-тібіоперинеального шунта.

Інтенсивна консервативна терапія у 4 інших пацієнтів не дозволила субкомпенсувати ішемічні прояви, що привело до проведення економної ампутації стопи у одного хворого і ампутації нижньої нижньої кінцівки у трьох інших.

Віддалені результати гібридних оперативних втручань у 69 пацієнтів прослідковано протягом 36 місяців. За період спостереження у 8 (11,59 %) діагностовано тромбоз сегмента реконструкції. Найчастіше подібне відбувалося в період 3 місяця віддаленого післяопераційного періоду – 3 спостереження і в період 6 місяця – 2 випадки. Спроби оперативного втручання із ліквідацією тромбозу сегменту реконструкції (корекція шляхів відтоку) не мали успіху і була проведена ампутація нижньої кінцівки. Виявлено, що при трирічному спостереженні кумулятивне збереження нижніх кінцівок склало (57) 82,61 %, прохідність реконструкції – (47) 68,12%.

**Висновки.** Гібридні реваскуляризуючі операції при оклюзивному ураженні інфраінгвінального артеріального русла в умовах стенотично-оклюзивного процесу гомілкових артерій проявляють високу ефективність даючи можливість зберегти у ранньому післяопераційному періоді прохідність зон реконструкції у 93,24 % пацієнтів та при трирічному спостереженні досягти кумулятивного збереження нижньої кінцівки у 82,61 % хворих, а прохідність зони реконструкції – у 68,12 % спостереженнях.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

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

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

**Венгер І.К.** – розробка концепції і дизайну дослідження, аналіз отриманих даних;

**Ковальський Д.В.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тексту статті;

**Костів С.Я.** – аналіз отриманих даних, редагування;

**Сельський Б.П.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тексту статті;

**Герасимюк Н.І.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних, статистична обробка даних;

**Пелешок О.І.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних, статистична обробка даних.

**Список використаної літератури**

1. Gerhard H. ANA/ACC Lower Extremity PAD Guideline: Executive Summary. 2016;25.
2. Nehler M, Duval S, Diao L, Annex B, Hiatt W, Rogers K et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;60(3):686-695.e2.
3. Rusyn V, Korsak V, Popovych YaM, Rusyn V. *Kharkivs'ka khirurhichna shkola*. 2013; 3(60):172-177. [In Ukrainian].
4. Davies M, El-Sayed H. Outcomes of native superficial femoral artery chronic total occlusion recanalization after failed femoropopliteal bypass. *Journal of Vascular Surgery*. 2017;65(3):726-733.
5. Ljungman C et al. Multivariate analysis of factors affecting patency of femoropopliteal and femorodistal bypass grafting. *Vasa*. 2000;29(3):215-220.
6. Kashyap V, Pavkov M, Bena J, Sarac T, O'Hara P, Lyden S et al. The management of severe aortoiliac occlusive disease: Endovascular therapy rivals open reconstruction. *Journal of Vascular Surgery*. 2008;48(6):1451-1457.e3.
7. Mousa A, Abdel-Hamid M, Ewida A, Saad M, Sahrabi A. Combined Percutaneous Endovascular Iliac Angioplasty and Infringuinal Surgical Revascularization for Chronic Lower Extremity Ischemia: Preliminary Result. *Vascular*. 2010;18(2):71-76.

8. Rusyn V. Hibrydni operatsiyi z pryvodu krytychnoyi ishemiyi tkanyn nyzhnikh kintsivok. *Klinichna khirurhiya*. 2013;4(5):42-46. [In Ukrainian].
9. Power J, Chung C, Lajos P, Faries P, Marin M, Tadros R. Reconstruction of “unreconstructable” critical limb ischemia with hybrid techniques. *Journal of Vascular Surgery Cases*. 2016;2(1):10-13.
10. Nakayama M, Sakamoto F. Proximal direct endarterectomy combined with simultaneous distal endovascular therapy for chronic full-length occlusion of the superficial femoral artery in elderly patients. *Asian Journal of Surgery*. 2013;36(3):104-110.
11. Hubka O, Hubka O, Yermolayev YeV. Metody likuvannya pry aterosklerotychnomu urazhenni stehno-pidkolinno-homilkovoho sehmenta v zalezhnosti vid typu urazhennya. *Klinichna flebolohiya*. 2012; 5(1):93-4. [In Ukrainian].
12. Rusyn V, Korsak V, Rusyn V. Patohenetychne obhruntuvannya taktyky khirurhichnoho likuvannya krytychnoyi ishemiyi nyzhnikh kintsivok pry dystal'nykh formakh aterosklerozy. *Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu*. Uzhhorod: Medytsyna. 2013;1(51):163-167. [In Ukrainian].
13. Nehler M, Duval S, Diao L, Annex B, Hiatt W, Rogers K et al. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;60(3):686-695.e2.
14. Tan H, Zhang L, Guo Q, Yao Y, Sun S, Wang T et al. “One-Stop Hybrid Procedure” in the Treatment of Vascular Injury of Lower Extremity. *Indian Journal of Surgery*. 2013;77(1):75-78.

**Стаття надійшла до редакції: 27.04.2021 р.**

© С.Й. Запорожан, О.В. Покришко, Н.В. Тузюк, 2021

УДК 616-001.17-085.361:546.57]

## **Мікробіологічне обґрунтування використання ксенотрансплантантів, насичених нанокристалом срібла, для лікування опікових ран**

С.Й. Запорожан, О.В. Покришко, Н.В. Тузюк

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

### **Реферат**

**Вступ.** Одним із головних факторів, що визначає прогноз перебігу опікової хвороби, є мікробна контамінація рани. Колонізація мікроорганізмами ранової поверхні уповільнює процеси загоєння ран, призводить до їх поглиблення опікових, а також є джерелом генералізації інфекції. Доведено, що застосування препаратів срібла підвищує загоєння ран, зокрема опікових, через зменшення запальних процесів у рані, попередження її інфікування. Ці дані лягли в основу нового терапевтичного напрямку лікування ран у клінічній практиці.

**Мета дослідження** – вивчити антимікробну ефективність насичених нанокристалом срібла ксенотрансплантантів, які використовуватимуться у лікуванні опікових ран.

**Матеріали та методи.** Протимікробну ефективність ксенотрансплантантів, насичених нанокристалом срібла, досліджували *in vitro* методом дифузії в агар, у рідкому поживному середовищі та вивчаючи адгезивну активність за допомогою тест-культур: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 та *Candida albicans* ATCC 885-653.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Протимікробні властивості срібла, яким були насичені клапти кріоліофілізованої ксеношкіри, не поступалися за ступенем ефективності сучасним перев'язувальним матеріалам, які використовували як позитивний контроль (пов'язки Mepilex Transfer Ag та Atrauman Ag) у дослідженнях. Наносрібло знижує показники адгезивного потенціалу мікроорганізмів, що важливо для попередження контамінації опікових ран.

**Висновки.** Отримані результати дозволяють розглядати можливість використання ксенотрансплантантів, насичених нанокристалом срібла для місцевого лікування опікових ран з метою профілактики гнійно-запальних ускладнень, що можуть виникати.

**Ключові слова:** опікові рани, ксенотрансплантант, нанокристали срібла, антимікробні властивості.

### **Microbiological justification of the use of xenotransplants saturated with silver nanocrystals for the treatment of burn wounds**

S.Y. Zaporozhan, O.V. Pokryshko, N.V. Tuzyuk

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil*

### **Abstract**

One of the main factors determining the prognosis of burn disease is microbial contamination of the wound. A colonization of the wound surface by microorganisms slows down its healing, leads to their deepening, and is also a source of generalization of the infection. It has been proven that the use of silver preparations increases the healing of wounds, in particular burns, due to the reduction of inflammatory processes in the wound, the prevention of its infection. These data formed the basis for a new therapeutic way of wound treatment in clinical practice.

**The aim of the study.** To study the antimicrobial efficacy of xenografts saturated by silver nanocrystals, which may be applied in the treatment of burned wounds.

**Materials and methods.** The antimicrobial efficacy of xenografts saturated with silver nanocrystals was investigated *in vitro* by diffusion into agar, in a liquid nutrient medium and by studying the adhesive activity using test cultures: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 та *Candida albicans* ATCC 885-653.

**Results.** The antimicrobial properties of silver, which was saturated the pieces of cryolyophilized xenoskin, were not inferior to the effectiveness of modern dressings, which were used as a positive control (wound dressing applications Mepilex Transfer Ag and Atrauman Ag) in studies. Nanosilver had reduced the adhesive potential of microorganisms, which is important to prevent contamination of burn wounds.

**Conclusions.** Thus, the possibility of using xenografts saturated with silver nanocrystals it is considered for local treatment of burns in order to prevent purulent-inflammatory complications that may occur.

**Key words:** burns, xenograft, silver nanocrystals, antimicrobial properties

**Вступ.** Одним із головних факторів, що визначає прогноз опікової хвороби, є мікробна контамінація рани [1]. Адже відомо, що щонайменше 50% усіх смертей, спричинених опіками, саме є наслідком інфікування рани [2], яке є неминучим навіть при ідеальному виконанні правил асептики і антисептики. Згідно з даними наукових літературних

джерел, критична кількість мікробів, яка зумовлює розвиток ранового процесу, становить  $\geq 10^5$  мікробних клітин в 1 г ранової тканини [3]. Бактеріальна флора зазнає змін протягом певного періоду часу [4] і залежить від тривалості госпіталізації, забруднення навколишнього середовища, ендогенної бактеріальної флори пацієнтів та виду перев'язки

[5]. Колонізація мікроорганізмами ранової поверхні уповільнює процеси загоювання ран, призводить до їх поглиблення опікових, а також є джерелом генералізації інфекції [6]. Саме цим зумовлена необхідність застосування в місцевому лікуванні засобів, що сприяють попередженню мікробної забрудненості опікових ран або зниженню її нижче за критичний рівень.

Розробка срібловмісних засобів є одним із сучасних напрямків розвитку антисептики. Насамперед це зумовлено фармакологічними ефектами цього металу: широким спектром антимікробної дії, відсутністю розвитку стійкості до препаратів срібла більшістю патогенних мікроорганізмів, імуномодуючими властивостями, відсутністю даних про алергізацію ними організму людини [7, 8, 9]. Механізми протимікробної дії цього металу ще не до кінця вивчені [10]. Згідно з даними літератури, вона зумовлена взаємодією позитивно заряджених іонів срібла з електростатичними силами мікробної клітини, які мають від'ємний заряд [11, 12]; пригніченням трансмембранного транспорту іонів  $\text{Ca}^{2+}$  і  $\text{Na}^+$  [13, 14]; утворенням комплексів срібла з нуклеїновими кислотами, що веде до порушення стабільності ДНК, або з атомом сірки, що веде до інактивації білків, що містять тіольні групи, тим самим пригнічує життєздатність мікроорганізмів [15, 16, 17]. Інші автори стверджують, що іони срібла проявляють бактерицидні властивості, пригнічуючи синтез клітинної стінки бактерій та впливаючи на синтез білка рибосомами на рівні 30S субодиниці [18, 19], або пригнічуючи активність деяких трансмембранних ферментів, тим самим пошкоджуючи будову клітинної мембрани бактерій [20].

Відома виключно висока активність срібла, особливо в нанокристалічній формі, щодо різноманітних патогенних та умовно патогенних грибів [21, 22]. За даними літератури, механізм фунгіцидної дії срібла на *C. albicans* полягає в необоротному зв'язуванні цього металу з цистеїновим залишком, який містить тіолову групу в ізомеразі фосфоманози, перериває синтез стінок клітини і, у свою чергу, веде до втрати незамінних поживних речовин і загибелі [23].

Вважається, що антимікробні властивості срібла значно посилюються при переході його в наночастинки [17]. Наночастинки срібла завдяки малому розміру, але маючи велику питому поверхню, надзвичайно активні й можуть викликати загибель різних мікроорганізмів на великих поверхнях, що значно підвищує його бактерицидні властивості [24]. Застосування срібла у вигляді наночастинок дозволяє в сотні разів знизити концентрацію металу при збереженні всіх його бактерицидних властивостей. Доведено, що застосування препаратів срібла підвищує заживлення ран [17, 25], зокрема, опікових через зменшення запальних процесів у рані, попередженню її інфікування та модуляції фіброгенних цитокінів [26, 27, 28, 29]. Ці дані

лягли в основу нового терапевтичного напрямку лікування ран у клінічній практиці.

**Мета дослідження.** Вивчити антимікробну ефективність насичених нанокристаллами срібла ксенотрансплантантів, які використовуватимуться у лікуванні опікових ран.

**Матеріали та методи.** Протимікробну ефективність ксенотрансплантантів, насичених нанокристаллами срібла, вивчали *in vitro* методом дифузії в агар та у рідкому поживному середовищі. Дослідження проводили у лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського за стандартними загальноприйнятими методиками [30].

В експериментах використовували однодобові культури тест-мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 та *Candida albicans* ATCC 885-653, вирощених на щільних поживних середовищах – м'ясо-пептонному агарі (для бактерій) і агарі Сабуро (для дріжджових грибів).

Стандартизація умов методу дифузії в агар була забезпечена товщиною поживного середовища Мюллер-Хінтона (10 мм), площею клаптів ксенотрансплантанту ( $1 \text{ см}^2$ ). У розтопленій і охолодженій агар додавали суспензію добової культури тест-мікроорганізму у концентрації 0,5 за шкалою Mc-Farland. На поверхню середовища поміщали клаптики ксенотрансплантанту, насичені нанокристаллами срібла та без нього, та клаптики перем'язувальних матеріалів Mepilex Transfer Ag (Mölnlycke, Sweden) такого ж розміру, які використовували як контроль. Клапти ксенотрансплантанту попередньо змочували стерильним фізіологічним розчином натрію хлориду. Посіви культивували в термостаті при  $37^\circ\text{C}$ . Облік результатів проводили через 24 год шляхом вимірювання діаметра зони затримки росту мікроорганізмів навколо клаптиків. Оцінку антимікробної активності, враховуючи розміри клаптиків, проводили за наступними критеріями: відсутність зони затримки росту мікроорганізмів навколо клаптика та зону затримки діаметром до 16 мм оцінювали як «нечутливість» мікроорганізмів до досліджуваного зразка; зону затримки росту діаметром 16–19 мм оцінювали як невисоку чутливість культури до досліджуваного зразка; зону затримки росту діаметром 19–29 мм оцінювали як достатню чутливість мікроорганізмів до зразка, понад 29 мм – як високу. Як позитивний контроль використовували клаптики стерильних пов'язок Mepilex Transfer Ag (Mölnlycke, Sweden) та Atrauman Ag (Heidenheim, Germany), які містять срібло, як негативний контроль – стерильний клаптик ксенотрансплантанту.

Антибактеріальний й антигрибковий вплив на життєдіяльність мікроорганізмів визначали також використовуючи рідке поживне середовище. У пробірку з 1 мл стерильного цукрового м'ясопептонного бульйону (МПБ) вносили клаптики

ксенотрансплантанту, насичені нанокристалом срібла та без нього, та клаптики пов'язок Merilex Transfer Ag (Mölnlycke, Sweden) та Atrauman Ag (Heidenheim, Germany) однакових розмірів 10x10 мм. Після чого додавали 0,1 мл стандартизованої добової суспензії тест-культур у концентрації 0,5 за шкалою McFarland. Пробірки з тест-об'єктами інкубували при 37 °C протягом 1 год., 24 год., 48 год. та 72 год., після чого візуально оцінювали наявність чи відсутність росту мікроорганізмів та висівали вміст пробірок на цукровий м'ясо-пептонний агар (МПА) у чашках Петрі методом штрихів, використовуючи бактеріальну петлю діаметром 2 мм. Далі після 24 год інкубації посівів при 37 °C, визначали мікробну концентрацію клітин за методом Голда. Кожен із методів проводили в 10-кратній повторності. Статистичний аналіз одержаних результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 10.0 та Microsoft Office Excel.

Процес адгезії мікроорганізмів досліджували на формалінованих еритроцитах людини 0(I) групи крові, Rh(+) за методикою, запропонованою В.І. Бріліс [31]. Перед використанням еритроцити двічі відмивали 0,1 М розчином фосфату натрію шляхом центрифугування при 3000 об/хв протягом 15 хв. На буфері готували завесь еритроцитів, що мала концентрацію  $10^8$  клітин/мл. На знежирене предметне скло наносили суспензію еритроцитів і змішували із бульйонною культурою бактерій, які були культивовані у присутності досліджуваних зразків кріоліофілізованої ксеношкіри та перев'язувального матеріалу протягом 72-х годин. Скегля інкубували протягом 30 хвилин у термостаті при 37 °C у вологій камері. Далі мазки на предметному склі, висушували на повітрі, фіксували за Май-Грюнвальдом та фарбували за Романовським-Гімзою. Мікроскопію препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа SEO-SCAN 1000M з окуляром 40x та імерсійним об'єктивом 100x. Для оцінки впливу наночастинок срібла на адгезивну активність мікроорганізмів визначали основні показники адгезії – середній показник адгезії (СПА), коефіцієнт адгезії (КА) і індекс адгезії мікроорганізму (ІАМ). Показник КА – це кількість еритроцитів, що мають на своїй поверхні мікроорганізми, у відсотках. За середнім числом бактерій, що прикріпилися до поверхні одного еритроцита, при підрахунку не менше 25 еритроцитів у 5 полях зору, визначали СПА. Кількість мікробних клітин на одному еритроциті, що брали участь в адгезивному процесі, визначали ІАМ. Цей показник вираховували за формулою:  $(КА: СПА) \times 100$ . За ІАМ бактерії вважали неадгезивними, якщо  $ІАМ < 1,75$ , низькоадгезивними, якщо  $ІАМ = 1,76 - 2,5$ , середньоадгезивні ( $ІАМ = 2,5 - 4,0$ ), високоадгезивні ( $ІАМ > 4,0$ ). При оцінці змін показників адгезивного потенціалу бактерій за впливу наносрібла значною вважали різницю між показниками досліду і контролю у 20 % і більше.

Експерименти проводили тричі. Отримані дані відображали як середні арифметичні зі стандартним відхиленням ( $x \pm SD$ ), піддавали статистичній обробці з використанням програми Microsoft Excel 2003.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Оцінка антимікробної активності дослідних зразків ксенотрансплантантів та перев'язувальних матеріалів за методом дифузії в агар показана у таблиці 1. Згідно з отриманими даними, ксенотрансплантант, насичений нанокристалом срібла, не поступався ефективності перев'язувального матеріалу Merilex Transfer і виявився кращим у порівнянні Ag (Mölnlycke, Sweden).

Згідно з отриманими зонами затримки росту тест-культур на твердому поживному середовищі, грампозитивні бактерії *S. aureus* та дріжджові гриби *C. albicans*, неферментуючі грамнегативні палички *P. aeruginosa* виявляли невисоку чутливість до наносрібла. Чутливість до досліджуваних зразків ентеробактерій *E. coli* оцінили як достатню.

У результаті проведеного інкубування стандартизованої суспензії чистої культури тест-мікроорганізмів (золотистого стафілококу, кишкової та синьогнійної паличок та дріжджових грибів роду *Candida*) в цукровому МПБ у присутності досліджуваних зразків встановлено виражений протимікробний ефект нанокристалів срібла (табл. 2). Через 1 годину культивування тест-культур у присутності клаптиків ксеношкіри з нанокристалом срібла, пов'язок Merilex Transfer Ag та Atrauman Ag росту грамнегативних бактерій не виявлено, проте спостерігали дуже слабкий ріст золотистих стафілококів та кандид. Дуже слабкий ріст був також у пробірках з клаптиками ксеношкіри без нанокристалів срібла. Концентрація зависі мікроорганізмів у цих пробірках зменшилася, очевидно, за рахунок адсорбційних властивостей кріоліофілізованої ксеношкіри. Найефективнішою була дія нанокристалів срібла проти тест-культур *E. coli* та *C. albicans*. Навіть через 48 год. бульйон залишався стерильним, а через 72 год. спостерігали дуже слабкий ріст цих мікроорганізмів. Ріст поодиноких колоній тест-штамів *S. aureus*, *P. aeruginosa* був виявлений тільки через 48 год. культивування. Протимікробні властивості срібла, яким були насичені клапти кріоліофілізованої ксеношкіри, не поступалися за ступенем ефективності сучасним перев'язувальним матеріалам, які використовували як позитивний контроль (табл. 2). Клаптики пов'язки Merilex Transfer Ag продемонстрували таку ж протимікробну активність, а клаптики Atrauman Ag – дещо нижчу. Причому опосередковано можна відмітити кращі адсорбційні властивості ксеношкіри у порівнянні з контролем за більш інтенсивним зеленим забарвленням МПБ у результаті виділення пігменту *P. aeruginosa* у пробірках з клаптиками перев'язувального матеріалу.

Таблиця 1

Визначення антимікробної активності кріоліофілізованої ксеношкіри з нанокристаллами срібла методом дифузії в агар

№ з/п	Мікроорганізм	Ксеношкіра з нанокристаллами срібла		Контроль					
				Ксеношкіра без нанокристалів срібла		Mepilex Transfer Ag		Atrauman Ag	
		зона затримки росту, мм	ступінь чутливості	зона затримки росту, мм	ступінь чутливості	зона затримки росту, мм	ступінь чутливості	зона затримки росту, мм	ступінь чутливості
1	<i>S. aureus</i>	18,1±0,6	невисока	0	немає	17,3±0,9	невисока	16,3±1,5	невисока
2		21,8±1,8	достатня	0	немає	20,3±2,2	достатня	18,3±1,1	невисока
3	<i>P. aeruginosa</i>	18,5±1,8	невисока	0	немає	16,0±0,8	невисока	13,8±2,2	невисока
4	<i>C. albicans</i>	16,7±1,6	невисока	0	немає	15,5±2,1	невисока	15,1±1,4	невисока

Таблиця 2

Визначення антимікробних властивостей кріоліофілізованої ксеношкіри з нанокристаллами срібла у рідкому поживному середовищі

№ з/п	Мікроорганізм	Час	Кількість колоній мікроорганізмів				
			клаптик ксеношкіри з нанокристаллами срібла	контроль			
				клаптик ксеношкіри без нанокристалів срібла	Mepilex Transfer Ag	Atrauman Ag	тест-культура в МПБ
1	<i>S. aureus</i>	1 год.	+	+	+	+	+++
		24 год.	-	++	-	-	++++
		48 год.	+	+++	+	+	++++
		72 год.	+	++++	+	++	++++
2	<i>E. coli</i>	1 год.	-	++	-	-	+++
		24 год.	-	+++	-	-	++++
		48 год.	-	++++	-	+	++++
		72 год.	+	++++	+	+++	++++
3	<i>P. aeruginosa</i>	1 год.	-	++	-	-	+++
		24 год.	-	+++	+	+	++++
		48 год.	+	++++	++	++	++++
		72 год.	++	++++	+++	++++	++++
4	<i>C. albicans</i>	1 год.	+	++	+	+	+++
		24 год.	-	+++	-	-	++++
		48 год.	-	++++	+	+	++++
		72 год.	+	++++	++	++	++++


Примітки: + – дуже слабкий ріст (ріст поодиноких колоній – до 10 на чашці із середовищем), що складає менше  $10^3$  колонієутворювальних одиниць (КУО)/мл; ++ – слабкий ріст (10–25 колоній), що складає  $10^3 - 5 \cdot 10^3$  КУО/мл; +++ – помірний ріст (від 50 до 100 колоній), що складає  $10^4 - 10^6$  КУО/мл; ++++ – масивний ріст (суцільний газон колоній, які не піддаються підрахунку), що складає  $10^9$  КУО/мл.

У дослідженнях щодо впливу нанокристалів срібла на адгезивні властивості використовували такі тест-штами: грампозитивні коки *S. aureus* ATCC 6538, грамнегативні палички *E. coli* ATCC

25922, *P. aeruginosa* ATCC 9027 та дріжджові гриби *C. albicans* ATCC 885-653. Отримані результати представлені в таблиці 3.

Значення індексу адгезії мікроорганізмів досліджуваних бактерій при дії наночастинок срібла

Мікроорганізм	клаптик ксеношкі-ри з Ag	Mepilex Trans-fer Ag	Atrauman Ag	клаптик ксеношкіри без Ag	тест-культура в МПБ
<i>S. aureus</i>	2,56±0,24*	2,81±0,23*	2,94±0,41*	4,61±0,27	5,52±0,41
<i>E. coli</i>	1,86±0,63*	1,89±0,52*	2,25±0,48*	3,9±0,73	3,93±0,28
<i>P. aeruginosa</i>	2,21±0,59*	1,94±0,34	2,47±0,80	3,84±0,36	3,88±0,81
<i>C. albicans</i>	1,78±0,32	2,16±0,37	2,35±0,54	2,70±0,93	2,85±0,43

Примітки: – \* наявність достовірності при рівні значущості  $p < 0,05$  щодо контролю (тест-культура в МПБ);
 перехід культури в категорію з нижчою адгезивною здатністю

Тест-культура *S. aureus* за показниками ІАМ характеризувалася як високоадгезивна. Проте культивування її в присутності наночастинок срібла приводило до зниження адгезивної активності стафілококів до середнього рівня (ІАМ=2,56±0,24). При оцінці адгезивної здатності грамнегативних бактерій було встановлено, що середньоадгезивні тест-штами *E. coli* та *P. aeruginosa* під впливом срібла ставали низькоадгезивними (ІАМ дорівнював (1,86±0,63) і (2,21±0,59) відповідно). Тест-культура *C. albicans* мала вони мали середній адгезивний потенціал, присутність наночастинок срібла викликала зниження рівня адгезії до низького, у порівнянні з контролем. Показники адгезивного потенціалу мікроорганізмів за впливу наносрібла значно змінилися, оскільки різниця між показниками дослідів і контролю становила більше, ніж у 20 %.

Проведені дослідження показали, що кріоліофілізована ксеношкіра з нанокристалом срібла може ефективно використовуватися для профілактики розвитку гнійно-запальних ускладнень при лікуванні опікових ран, оскільки цей метал надає ксеношкірі бактеріоцидних і бактеріостатичних властивостей. Доведено, що існує різниця у ефективності нанокристалів срібла проти грам-позитивної і грамнегативної флори. Різницю в ступені чутливості до наносрібла грамнегативної та грам-позитивної мікрофлори, очевидно, зумовлена особливостями будови клітинної оболонки, що підтверджено іншими дослідженнями [23, 32]. Грампозитивні бактерії, зокрема *S. aureus*, мають клітинну стінку, що складається з багатошарового пептидоглікану, тейхоївих кислот. Грамнегативні бактерії, маючи іншу будову клітинної стінки, є більш уразливими мішенями для срібла, тому що ферменти, які містять тіолові групи, розташовані в цитоплазматичній мембрані, у грам-позитивних

мікроорганізмів захищені потужним шаром пептидоглікану. Тому інактивація сульфгідрильних груп іонами або кластерами срібла слабша та «розтягнута» у часі порівняно з їхньою дією на грамнегативні бактерії [33].

Результати досліджень показали, що нанокристали срібла, яким були насичені ксенотрансплантанти та перев'язувальний матеріал, спричиняли перехід тест-культури *S. aureus* з категорії «високоадгезивних» в категорію «середньоадгезивних», а тест-культур *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* – з категорії «середньоадгезивних» в категорію «низькоадгезивних». Зниження адгезивних властивостей грам-позитивних мікроорганізмів, ймовірно, пов'язано з блокуванням наночастинок срібла поверхневих структур мікробних клітин, необхідних для зв'язку з фібронектином еритроцитів. Зниження адгезивної активності грамнегативних бактерій відбувається за рахунок деструктивного дії наночастинок металу в відношенні фімбріального структур бактерій, забезпечують адгезію [34]. Зменшення адгезивного потенціалу дослідних мікроорганізмів – патогенетично обґрунтований підхід до профілактики гнійно-запальних ускладнень опікових ран.

**Висновки.** Отримані результати дозволяють розглядати можливість використання ксенотрансплантантів, насичених нанокристалом срібла для місцевого лікування опікових ран з метою профілактики гнійно-запальних ускладнень, що можуть виникати.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшому планується дослідити питання лікування пацієнтів різного ступеня опіків з використанням ксенотрансплантантів насичених нанокристалом срібла на ранніх етапах надання спеціалізованої медичної допомоги пацієнтів із опіковою травмою.

**Інформація про конфлікт інтересів:** відсутній.

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

**Особистий внесок автора:**

**Запорожан С.Й.** – концепція та дизайн дослідження; редагування статті; остаточне затвердження статті;

**Покришко О.В.** – збір даних; аналіз та інтерпретація даних; написання статті; редагування статті;

**Тузюк Н.В.** – збір даних; аналіз та інтерпретація даних; написання статті.

## Список використаної літератури

1. Alekseyev A.A., Krutikov M.G., Bobrovnikov A.E. Sepsis u obozhzhennykh: voprosy diagnostiki profilaktiki i lecheniya // *Inf. i antimikrob. ter.* 2001. № 3. S. 74-76. [In Russian].
2. Monafo WW. Supportive therapy in burn care. An overview of infection control. *J Trauma.* 1979;19:879–880. [PubMed] [Google Scholar].
3. Chernyakova H. M. Zastosuvannya sorbtsiynykh tekhnolohiy dlya likuvannya infikovanykh opikovykh ran v eksperymenty / *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal.* 2017. T. 19. № 6(105). S. 793–797. [In Ukrainian].
4. Atoyebi OA, Sowemimo GO, Odugbemi T. Bacterial flora of burn wounds in Lagos, Nigeria: a prospective study. *Burns.* 1992;18:448–451. [PubMed] [Google Scholar].
5. Pandit DV, Gore MA, Saileshwar N, Deodhar LP. Laboratory data from the surveillance of a burns ward for the detection of hospital infection. *Burns.* 1993;19:52–55. [PubMed] [Google Scholar].
6. Bowler, P. G., Duerden, B. I., & Armstrong, D. G. (2001) Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(2), 244–269. DOI: 10.1128/CMR.14.2.244-269.2001
7. Current development of silver nanoparticle preparation, investigation, and application in the field of medicine / M. Murphy et al. *Journal of Nanomaterials.* 2015. Vol. 2015. P. 5.
8. Chakravarthi V. P., Balaji S. N. Applications of Nanotechnology in Veterinary Medicine. *Veterinary World.* 2010. Vol. 3, № 10. P. 477–480. 457
9. Eid KA, Azzazy HM. Sustained broad-spectrum antibacterial effects of nanoliposomes loaded with silver nanoparticles. *Nanomedicine (Lond).* 2014;9(9):1301-1310. doi:10.2217/nmm.13.89.
10. Lara et al.: Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds. *Journal of Nanobiotechnology* 2011 9:30 doi:10.1186/1477-3155-9-30.
11. Chen X., Schluesener J. Nanosilver: a nanoparticle in medical application. *Toxicol. Lett.* 2008. Vol. 176, № 1. P. 1–12.
12. Kim JS, Kuk E, Yu KN, Kim JH, Park SJ, Lee HJ, Kim SH, Park YK, Park YH, Hwang CY, Kim YK, Lee YS, Jeong DH, Cho MH: Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine* 2007, 3:95-101.
13. Interaction of silver nanoparticles with serum proteins affects their antimicrobial activity in vivo / D. P. Gnanadhas et al. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2013. № 57(10). P. 4945–4955.
14. Ramalingam B, Parandhaman T, Das SK. Antibacterial Effects of Biosynthesized Silver Nanoparticles on Surface Ultrastructure and Nanomechanical Properties of Gram-Negative Bacteria viz. *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2016 Feb;8(7):4963-76. doi: 10.1021/acsami.6b00161. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26829373.
15. Chung YC, Chen IH, Chen CJ: The surface modification of silver nanoparticles by phosphoryl disulfides for improved biocompatibility and intracellular uptake. *Biomaterials* 2008, 29:1807-1816.
16. Bhabra, G. Nanoparticles can cause DNA damage across a cellular barrier / G. Bhabra, A. Sood, B. Fisher, L. Cartwright, M. Saunders et al. // *Nature Nanotechnology.* – 2009. – № 4. – P. 876-883.
17. Silver nanoparticles are broad-spectrum bactericidal and virucidal compounds / H. H. Lara, E. N. Garza-Treviño, L. [et al.] // *J. Nanobiotechnology.* – 2011. – V. 9. – 30 [Electronic resource]. – Regimen of access; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199605/> doi:10.1186/1477-3155-9-30
18. Lara HH, Ayala-Nuñez NV, Ixtapan-Turrent L, Rodriguez-Padilla C: Bactericidal effect of silver nanoparticles against multidrug-resistant bacteria. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 2010, 26:615-621.
19. Ravishankar Rai V, Jamuna Bai A. Nanoparticles and their potential application as antimicrobials. *FOR-MATEX.* 2011. P. 197-209.
20. Li WR, Xie XB, Shi QS, Zeng HY, Ou-Yang YS, Chen YB: Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles on *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2010. 85:1115-1122.
21. Revina A. A., Baranova Ye. K., Mulyukin A. L., & Sorokin V. V. (2005). Nekotoryye osobennosti vozdeystviya klasternogo serebra na drozhzhevyye kletki *Candida utilis*. Issledovano v Rossii, 8, 1403-1409. [In Russian]. <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-osobennosti-vozdeystviya-klasternogo-serebra-na-drozhzhevyye-kletki-candida-utilis>
22. Andreychyn M. A. Tayemnycha khvoroba Morheloniv / M. A. Andreychyn, V. V. Bihunyak, V. V. Dem"yanenko // *Klinichna imunolohiya. Alerholohiya. Infektolohiya.* – 2010. – № 5–6. – S. 5–10. [In Ukrainian].
23. Vazhnycha O. M., Bobrova N. O., Hanch O. V., Loban' H. A. Nanochastynky sribla: antybakterial'ni ta antyfunhal'ni vlastyvyosti Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya №2(38)/2014. [In Ukrainian]. <http://ru.ift.org.ua/node/224>
24. Chekman I.S., Movchan B.A., Zagorodnyy M.I., Gaponov Yu.V., Kurapov Yu.A., Krushinskaya L.A., Kardash M.V. Nanoserebro: tekhnologii polucheniya, farmakologicheskiye svoystva, pokazaniya k primeneniyu. Preparaty i tekhnologii. 2008. № 5 (51). <https://www.health-medix.com/articles/misteztvo/2008-06-15/32-34.pdf>
25. M.A. Ansari, H.M. Khan, A.A. Khan, et al. Evaluation of antibacterial activity of silver nanoparticles against MSSA and MRSA on isolates from skin infections. *Biol & Med*, 3 (2) (2011), pp. 141-146



26. Tian J, Wong KK, Ho CM, Lok CN, Yu WY, Che CM, Chiu JF, Tam PK: Topical delivery of silver nanoparticles promotes wound healing. *ChemMedChem* 2007, 2:129-136.
27. Bishara S. Atiyeh, Michel Costagliola, Shady N. Hayek, Saad A. Dibo, Effect of silver on burn wound infection control and healing: Review of the literature, *Burns*, Volume 33, Issue 2, 2007, Pages 139-148, <https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.06.010>.
28. Chinnasamy, G., Chandrasekharan, S., Koh, T. W., & Bhatnagar, S. (2021). Synthesis, Characterization, Antibacterial and Wound Healing Efficacy of Silver Nanoparticles From *Azadirachta indica*. *Frontiers in microbiology*, 12, 611560. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.611560>
29. Thirumurugan Gunasekaran, Tadele Nigusse, Magharla Dasaratha Dhanaraju. 2011. Silver Nanoparticles as Real Topical Bullets for Wound Healing. *Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*, Volume 3, Issue 4. 82-96. <https://doi.org/10.1016/j.jcws.2012.05.001>.
30. Derzhavna farmakopeya Ukrainy / Derzh. sluzhba Ukrainy z likar. zasobiv, Ukr. nauk. farm. tsentr yakosti likar. zasobiv. – 1-e vyd. – Kharkiv, 2011 – Dopov. 4: vved. v diyu z 1 trav. 2011 r. Nakazom MOZ Ukrainy vid 23 berez. 2011 r. № 162. – 538 s.
31. Brilis VI, Brilene TA, Lentsner HP, Lentsner AA. Metodika izucheniya adgezivnogo protsessa mikroorganizmov [Method of studying the adhesive process of microorganisms. *Laboratornoe delo*. 1986; 4:210-2. (Russian).
32. Mikrobiologiya i immunologiya dlya stomatologov / R. Dzh. Lamont, M. S. Lantts, G. A. Berne, D. Dzh. LeBlank / [pod red. V. K. Leont'yeva]; per. s angl. Smirnova I. V. – M.: Prakticheskaya meditsina, 2010. 504 s.
33. I. Sondi, B. Salopek-Sondi Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a model for Gram-negative bacteria. *J. Colloid Interface Sc.* 2004. V. 275. № 1. P. 177–182.
34. G. Gahlawat et al. Microbial glycolipoprotein-capped silver nanoparticles as emerging antibacterial agents. *Microb Cell Fact.* 2016. Vol. 15. P. 1-14.

**Стаття надійшла до редакції: 4.03.2021 р.**

© І.І. Пушкаш, С.С. Філіп, Л.Ю. Пушкаш, А.А. Шерегій, В.В. Стойка, 2021

УДК 616.711.11-001.5-031.6-089+615.464:666.52

## Лікування проникаючих переломів тіл хребців із застосуванням гідроксилапатитної кераміки

І.І. Пушкаш, С.С. Філіп, Л.Ю. Пушкаш, А.А. Шерегій, В.В. Стойка

Ужгородський національний університет, медичний факультет, Ужгород

### Реферат

Представлені результати лікування проникаючих переломів тіл хребців малоінвазивним методом з використанням гранул гідроксилапатитної кераміки. З метою лікування було застосовано хірургічне втручання у 164 пацієнтів.

**Ключові слова:** хребет, проникаючий перелом, хірургічне лікування, гідроксилапатитна кераміка.

### Treatment of penetrating fractures of vertebral bodies with the use of hydroxylapatite ceramics

I.I. Pushkash, S.S. Filip, L.Yu. Pushkash, A.A. Sheregiy, V.V. Stoyka

Uzhhorod National University, Medical Faculty, Uzhhorod

### Abstract

In the article the results of the use of basic trends in treatment of thoracolumbar spine fractures with the use of ceramic hydroxylapatite granules are presented. 164 surgical interventions were made. Good results were in 122 patients, in 38 – satisfactory and in 4 no satisfactory.

**Key words:** spine, penetrating fractures, surgical treatment, hydroxylapatite ceramics.

**Вступ.** Переломи грудо-поперекового відділу хребта трапляються найчастіше і складають 15–85 % від усіх переломів хребта [1]. Проблеми переломів хребців не викликає сумнівів, оскільки переломи тіл хребців складають близько 40 % пошкоджень хребта і 0,5–1,0 % від усіх переломів кісток скелета [7]. Тривалість і складність лікування, довготривала втрата працездатності, а також високий відсоток інвалідизації призводить до значних економічних втрат як з боку пацієнта, так і з боку держави, що обумовлює медичну та соціальну значимість проблеми травм хребта.

У ХХ столітті більшість переломів хребта лікувались консервативними методами, в зв'язку з відсутністю достовірних методів діагностики таких, як КТ. Але останнім часом все більш широкого використання набувають хірургічні методи, оперативного лікування. Стабілізація ушкодженого сегменту дозволяє протягом перших днів після оперативного втручання вертикалізувати пацієнта, позбавляє його від зовнішньої іммобілізації корсетом [13,14].

На сьогодні основними принципами оперативного лікування неускладнених ушкоджень хребта є виправлення деформації хребта, відновлення його опірності, стабілізація хребта в корегованому положенні фіксаторами та імплантатами, рання мобілізація пацієнта, профілактика травматичних дегенеративних змін в ушкоджених хребтових рухових сегментах [2].

Останнім часом для пластики кісткових дефектів ортопеди надають перевагу біологічно активним матеріалам, особливо матеріалам на основі гідроксилапатиту. Цей вид пластичного матеріалу одержав широке розповсюдження при заповненні порожнин і дефектів у кістковій тканині у вигляді гранул і щільних зразків.

**Мета дослідження.** Оцінка результатів лікування проникаючих переломів тіл хребців з використанням гранул гідроксилапатитної кераміки різних розмірів.

**Матеріали та методи.** На базі ЗОКЛ ім. А. Новака із 2016 по 2021 рр. проліковано 164 хворих з проникаючими переломами тіл хребців відділів хребта.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віковими групами та за статтю

Вік (роки)		До 30	31-40	41-50	Більше 50	Всього
Стать	Жінки	12	14	26	17	69
	Чоловіки	18	33	27	17	95
Всього		30	47	53	34	164

Причиною травми у 66 хворих було падіння з висоти, у 32 хворого травма виникла внаслідок ДТП, а у 36 – внаслідок падіння на спину важких предметів.

При поступленні у стаціонар усім хворим проводили загальний соматичний огляд; ортопедичний та неврологічний огляди, рентгенологічне обстеження, спіральну комп'ютерну томографію

(КТ) + 3D реконструкцію ураженого відділу хребта.

За рівнем ушкодження розподіл був такий: Th5 – 1 хворий, Th 6 – 1 хворий, Th 7 – 3 хворих, Th 8 – 4 хворих, Th 9 – 4 хворих, Th 10 – 15 хворих, Th 11 – 28 хворих, Th 12 – 42 хворих, L1 – 45 хворих, L2 – 11 хворих, L3 – 5 хворих, L4 – 2 хворих, L5 – 3 хворих.

Усім травмованим було проведено хірургічне лікування, передній спонділодез біокерамікою і сегментарний транспедикулярний спонділодез.

За часом проведення хірургічного лікування розподіл був такий: перша доба – 31 хворий, друга доба – 45, 3-7 доба – 23, більше 6 тижнів – 65 хворих.

При лікуванні проникаючих переломів тіл хребців нами використовуються гранули гідроксилапатитної кераміки різних розмірів [3, 4, 5, 6]. Для заповнення порожнини у 45 хворих використано гранули розміром 200 мкм, у 67 травмованих – розміром 600 мкм, у 85 хворих – розміром 800 мкм. Вибір розміру гранул залежав від характеру пошкодження тіл хребців. У 20 пацієнтів дефект тіла хребця доповнено кістковою пластикою разом з гідроксилапатитною керамікою.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Хворих було розподілено на 3 групи:

Перша група – 31 пацієнт з переломами тіл хребців, яким проведено передню стабілізацію гідроксилапатитною керамікою розмірами 800 мкм і задню транспедикулярну фіксацію.

Другу групу склали 65 хворих, яким проводилося малоінвазивне хірургічне лікування з введенням гідроксилапатитної кераміки з розміром 600 мкм (29 пацієнтів) через дужку хребця за нашою методикою або кістковою пластикою (5 пацієнтів) [6]. Дане втручання доповнювалось транспедикулярною стабілізацією.

Третю групу склали 68 пацієнтів з компресійними переломами тіл хребців і розривами міжхребцевих дисків, яким проводилося малоінвазивне хірургічне лікування з введенням гранульованої ГАП розміром 200 мкм або кістковою пластикою (5 хворих). Дане втручання також доповнювалось транспедикулярною стабілізацією.

Більшість хворих вертикалізувались на наступний день після операції при умові фіксації хребта в

корсеті, а ходити в корсеті починали ще через добу.

У трьох пацієнтів після підняття у вертикальне положення з'явилися різкі болі в ділянці оперативного втручання. В одного хворого на 5 день після операції виник гемо-пневмоторакс. У 1 хворого виникло нагноєння гематоми в ділянці післяопераційної рани на фоні різкого підвищення гіперглікемії до 16 ммоль/л. У зв'язку з цим було виконано вскриття дренажу гнійного вогнища. У 8 хворих з'явилася корінцева симптоматика. Хворим було проведено медикаментозну терапію і на 2-3 день симптоматика зникла. У шести травмованих спостерігалася затримка сечі (перелом тіла Th 12). Хворим було назначено електрофорез із прозеріном, і на 3 день функція сечового міхура відновилася. В інших пацієнтів ускладнень у післяопераційному періоді не було.

Хворі спостерігалися нами до 2 років після оперативного втручання.

Через рік у 5 хворих виявлена втрата корекції з кутом 7°, а через 1,5-2 роки у 8 травмованих була наявна кіфотична деформація 10°.

Порівнюючи використання гідроксилапатитної кераміки з кістковою пластикою, було виявлено, що у групи хворих, яким застосовано кісткову пластику частіше з'являлася кіфотична деформація, яка на восьмому місяці складала від 10 до 16°, що у 2 хворих призвело до повторних хірургічних втручань.

Загалом після дворічного спостереження добрі результати виявлено у 122 хворих, задовільні – у 38 хворих, а незадовільні – у 4 хворих.

#### **Висновки.**

1. Сучасні технології з використанням малоінвазивних методик є ефективними.

2. Поєднання гідроксилапатитної кераміки з кістковою стружкою із використанням малоінвазивної технології є виправданим і доступним для використання.

3. Стабілізація транспедикулярною системою дає в подальшому добрі результати для зменшення дегенеративних змін у пошкоджених сегментах та зменшення кіфотичної деформації.

4. Зменшення об'єму та часу хірургічного втручання за розробленими нами технологіями є ефективним.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**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:**

**Пушкаш І.І.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тексту статті;

**Філіп С.С.** – аналіз отриманих даних, редагування;

**Пушкаш Л.Ю.** – підготовка тексту статті, статистична обробка даних;

**Шерегій А.А.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних;

**Стойка В.В.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних.

## Список використаної літератури

1. Корж Н.А., Радченко В.А., Шимон В.М. Повреждения грудного и поясничного отделов позвоночника // Повреждения позвоночника и спинного мозга. 2001. 387 с.
2. Малишкіна С.В., Шимон В.М. Компресійні переломи тіл хребців // Український медичний альманах. Луганськ, 2001. Том 3. С. 144-147.
3. Шимон В.М. Гідроксилапатит у пластиці дефектів хребта // Ортопедія, травматологія і протезування. 2000. №2. С. 25-28.
4. Шимон В.М., Бойко С.О., Блинда І.І. Малоінвазивні методи лікування компресійних переломів тіл хребців із застосуванням гранул гідроксилапатитної кераміки // Наук.-практ. конф. з міжнар. участю присв. 25-річчю каф. травматології і вертебології ХМАПО: Зб. наук. праць. Харків, 2003. С. 34-37.
5. Шимон В.М., Василюнець М. М., Пічкач І.Й. Реконструктивні операції при пошкодженні грудного та поперекового відділів хребта // Науковий вісник УжНУ, серія «Медицина», вип.30, 2007. С. 170-174.
6. Шимон В.М., Гайович В.І., Василюнець М.М., Голубка І.М., Петейчук В.В., Блинда І.І., Ламбрух І.М. Аспекти хірургічного лікування ушкоджень хребта // Матеріали міжнародної конференції артрології та вертебології присвячена 100-річчю ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМН України» м.Харків 4-5 жовтня 2007 року. С. 105-110.
7. Шимон В.М., М.М. Василюнець, О.П. Шманько, А.А. Мезів, П.Л. Плеша, В.В. Петейчук. Малоінвазивні методи лікування компресійних переломів тіл хребців із застосуванням гідроксилапатитної кераміки у хворих похилого віку // Шпитальна хірургія, Тернопіль 2007. С. 69-71.
8. Шимон В.М., Василюнець М.М., Уровський О.Г., Яцина Ю.Ю., Палінкаш А.М., Голубка І.І. Хірургічне лікування спонділолітезу поперекового відділу хребта з застосуванням транспедикулярних фіксаторів // Науковий вісник УжНУ, серія «Медицина». вип. 32. Ужгород 2007. С. 230-233.
9. Шимон В.М., Пантьо В.І., М.М. Василюнець, М.І.Гайович, І.Й. Пічкач, В.В.Петейчук, М.В.Шимон, Ламбрух І.М. Хірургічне лікування неускладнених пошкоджень хребта // Науковий вісник УжНУ, серія «Медицина». вип. 32. Ужгород 2007. С.233-235.
10. Шимон В.М., Філіп С.С., Мезів А.А., Матійчин Ю.М., Гелета М.М., Плеша П.П., Пічкач І.Й. Помилки при транспедикулярній фіксації пошкоджень хребта // Науковий вісник УжНУ, серія «Медицина». вип. 32. Ужгород 2007. С. 225-227.
11. Шимон В.М., Василюнець М.М., Гайович В.І., Петейчук В.В., Ламбрух І.М., Пічкач І.Й. Особливості підходу до хірургічного лікування пошкоджень грудопозвонокового відділу хребта // Літопис травматології та ортопедії № 1-2, Київ, 2008. С. 111-113.
12. Шимон В.М. Реабілітація хворих з ускладненою травмою грудного та поперекового відділів хребта // Вестник физиотерапии и курортологии № 3, Евпатория 2008. С. 90-92.
13. Цывьян Я.Л. Возможности и значение оперативного лечения поврежденный позвоночника // Патология позвоночника. Новосибирск, 1996. С. 256-260.

Стаття надійшла до редакції: 4.03.2021 р.

**Оцінка впливу методу знечулення на ступінь післяопераційного болю у хворих на рак товстої кишки**

О.О. Тенкач, А.В. Русин, П.О. Болдіжар, Е.С. Палагонич

*Ужгородський національний університет, Ужгород***Реферат**

**Вступ.** Хірургічне лікування залишається головним, а часто і єдиним методом радикального лікування більшості онкологічних захворювань.

**Мета дослідження.** В залежності від вибраного методу анестезії оцінити ступінь післяопераційного болювого синдрому у хворих з раком товстої кишки.

**Матеріали та методи.** На базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «ЗПЦ» ЗОР в період із січня по серпень 2020 року виконано аналіз результатів проведеної анестезії у 32 хворих на рак товстої кишки. В рандомізованому порядку сформовано дві групи пацієнтів. Відмінність між групами полягала у різниці медикаментозних комбінацій та дозувань анестезіологічного забезпечення. З метою об'єктивізації рівня болювого синдрому були досліджені зміни гемодинамічних та біохімічних показників. Дослідження суб'єктивної оцінки болю пацієнтам проводили шляхом анкетування за допомогою опитувальника візуальної аналогової шкали (ВАШ). Для порівняння показників ступеня болю до і після операції використовували Т-критерій Стьюдента для середніх величин, а статистично значимим вважали рівень  $p < 0,05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Встановлено статистично значиму різницю результатів змін вітальних функцій між I та II групою за всіма показниками в післяопераційному періоді через 6 годин, що характеризує факт ефективнішого зниження ступеня болювого синдрому при використанні загального знечулення в комбінації з епідуральною анестезією ( $p = 0,0001$ ). Після оцінки результатів біохімічних маркерів болювого синдрому встановлено, що між I та II групою до операції статистично значима різниця спостерігається в рівні кортизолу. Виявлено достовірні зміни рівня кортизолу після оперативного втручання у пацієнтів I та II груп ( $p = 0,0001$ ). При порівнянні показників інсуліну та глюкози крові результати біохімічних показників були нижчі у II групі хворих, що свідчить про нижчий рівень болю або його відсутності в перші 6 годин після оперативного втручання ( $p = 0,0001$ ). При порівнянні результатів анкетування за ВАШ пацієнтів на рак товстої кишки до і після операції виявлено статистично значиму різницю рівню болювого синдрому ( $p = 0,0001$ ).

**Ключові слова:** епідуральна анестезія, болювий синдром, маркери стресу.

**Assessment of the influence of the method of anesthesia on the degree of postoperative pain in patients with colon cancer**

О.О. Tenkach, A.V. Rusyn P.O., Boldizhar., E.S. Palahonych

*Uzhhorod National University, Uzhhorod***Abstract**

**The aim of the study.** Depending on the chosen method of anesthesia to assess the degree of postoperative pain in patients with colon cancer.

**Materials and methods.** In the period from January to August 2020, an analysis of the results of anesthesia in 32 patients with colon cancer was performed on the basis of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of «TOC». Two groups of patients were formed in a randomized manner. The difference between the groups was the difference in drug combinations and dosages of anesthesia. In order to objectify the level of pain, changes in hemodynamic and biochemical parameters were studied. values, and statistically significant was considered the level of  $p < 0,05$ .

**Results.** There was a statistically significant difference in the results of changes in vital functions between groups I and II in all indicators in the postoperative period after 6 hours, which characterizes the fact of more effective reduction of pain when using general anesthesia in combination with epidural anesthesia ( $p = 0.0001$ ). After evaluating the results of biochemical markers of pain, it was found that between group I and II before surgery, a statistically significant difference is observed in the level of cortisol. Significant changes in cortisol levels after surgery in patients of groups I and II ( $p = 0.0001$ ). When comparing insulin and blood glucose, the results of biochemical parameters were lower in group II patients, indicating a lower level of pain or its absence in the first 6 hours after surgery ( $p = 0.0001$ ). When comparing the results of the pain questionnaire for patients with colon cancer before and after surgery, a statistically significant difference in the level of pain ( $p = 0.0001$ ).

**Key words:** epidural anesthesia, pain syndrome, stress markers.

**Вступ.** Хірургічне лікування залишається головним, а часто і єдиним методом радикального лікування більшості онкологічних захворювань [1-3]. Можливості хірургічного лікування хворих щороку розширюються і удосконалюються, тому питання адекватного анестезіологічного забезпечення хворих під час проведення таких оперативних втручань є надзвичайно ак-

туальними і важливими для прогнозу захворювання.

Біль – це відчуття, яке специфічно проявляється у кожного пацієнта. Інтенсивність залежить від таких факторів, як індивідуальні культурні особливості, болюві відчуття в анамнезі, особистісні переконання, настрої та здатність хворого справлятися із болювим подразником [3, 5-7].

Післяопераційний біль як складова частина періопераційного знеболення безпосередньо впливає на якість життя пацієнта після хірургічної маніпуляції, підвищує частоту ранніх післяопераційних ускладнень, а також є тригером до розвитку хронічного нейропатичного больового синдрому. Серед пацієнтів із хронічним болем 22,5 % хворих відзначають зв'язок болю з місцем хірургічного втручання [4, 8, 10].

Тривалий післяопераційний біль призводить до подовження термінів госпіталізації, підвищення вартості лікування, збільшення часу реабілітації. Адекватне післяопераційне знеболення має на меті не тільки гуманістичні напрямки, але й доведені медичні та економічні переваги, які пов'язані зі швидшим відновленням пацієнта і скороченням тривалості ліжкоднів [8-10].

Хірургічні втручання на животі та грудному відділі можуть призвести до виникнення гострого післяопераційного болю. Наявні дані свідчать, що лікування післяопераційного болю залишається неадекватним, особливо після «незначних» хірургічних процедур. Для ефективного лікування післяопераційного болю доступні різні терапевтичні варіанти, включаючи методи регіональної анестезії та системну фармакотерапію [9-12].

Періопераційне мультимодальне знеболювання використовує комбінацію знеболюючих препаратів, які діють в різних напрямках адитивно або синергічно, щоб досягти полегшення болю при мінімальному споживанні опіатів або взагалі без їхнього використання. Хоча всі ліки мають побічні ефекти, опіати мають багатосистемні, довгострокові та короткочасні побічні ефекти, які збільшують захворюваність та продовжують термін госпіталізації [5, 11].

Програми посиленого відновлення після хірургічного втручання (ERAS) дедалі частіше стають стандартом лікування під час хірургічних процедур. Однак дотримання протоколів ERAS, включаючи протоколи управління болем, залишається низьким. Співтовариство PROSPECT (PROcedure-SPECific Postoperative Pain Management) надає рекомендації щодо управління болем на основі фактичних даних, представлені як передопераційні, інтраопераційні та післяопераційні втручання, а також хірургічні втручання, які є легкими у доступі, прозорими та актуальними для клініцистів [9, 13].

За даними літератури епідуральна анальгезія призводить до статистично значущих, знижень показників болю порівняно з внутрішньовенною анальгезією. Триває дискусія, чи призводить епідуральна анальгезія до зменшення ускладнень та поліпшення результатів [6, 10]. Неповноцінність альтернативних регіональних анальгетичних підходів, тобто безперервна інфільтрація рани, блокування периферичних нервів або інфільтрація хірургічної рани є перспективною на майбутнє.

Періопераційне знеболення є невирішеною проблемою як для самого пацієнта, так і для всієї

системи медичної допомоги, де відсутня статистика неадекватного знеболення та післяопераційного болю.

**Мета дослідження.** В залежності від вибраного методу анестезії оцінити ступінь післяопераційного больового синдрому у хворих з раком товстої кишки.

**Матеріали та методи.** На базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «ЗПЦ» ЗОР у період із січня по серпень 2020 року виконано аналіз результатів проведеної анестезії у хворих на рак товстої кишки. В дослідженні взяло участь 32 пацієнти. В рандомізованому порядку сформовано дві групи пацієнтів. Відмінність між групами полягала у різниці медикаментозних комбінацій та дозувань анестезіологічного забезпечення. Перша група пацієнтів отримувала загальну анестезію:

- індукційний компонент: розчин діпрофолу 1% – 2,0–2,5 мг/кг маси тіла в/в, атракуріум 0,5–0,6 мг/кг, через 90 сек проводилася інтубація трахеї;
- підтримка анестезії: розчин діпрофолу 1% на інфузоматі 4–10 мкг/кг/год;
- міорелаксація: розчин атракуріуму у дозі 0,1–0,2 мг/кг.

Для другої групи пацієнтів, застосували загальне знечулення з тою ж медикацією, що і в першій групі, в комбінації з епідуральною анестезією розчином лонгокаїну 0,125% на інфузоматі зі швидкістю 6–9 мл/год. Чоловіків було 19 (60%), жінок – 13 (40%). Середній вік пацієнтів становив 61,5±2 роки. Протокол дослідження схвалений та затверджений комісією з етики Ужгородського національного університету.

Критерії включення в дослідження: наявність раку товстої кишки, потреба у знечуленні, добровільна згода пацієнта, фізичний статус ASA I-II.

Критерії виключення з дослідження: необхідність термінового втручання; тяжкі супутні патології, які у значній мірі перевищували ступінь операційно-анестезіологічного ризику; хронічні захворювання у стадії загострення; захворювання печінки з порушенням метаболічної функції; ниркова недостатність усіх ступенів; алергологічний анамнез на анестетики.

З метою об'єктивізації рівня больового синдрому були досліджені зміни гемодинамічних та біохімічних показників, таких як частота дихальних рухів (ЧДР), насичення крові киснем (SaO<sub>2</sub>), частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний артеріальний тиск (САТ), діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), середній артеріальний тиск (СерАТ), а також рівні концентрацій показників кортизолу, інсуліну та глюкози крові. Визначення сироваткових кортизолу та інсуліну проводилось методом твердофазного імуоферментного аналізу (ІФА) наборами реагентів «ДСУ-ІФА-Стероїд – Кортизол» (Україна) та «Инсулин-ИФА-БЕСТ» (Росія).

Дослідження суб'єктивної оцінки болю пацієнтам проводили шляхом анкетування за допомогою опитувальника візуальної аналогової шкали (ВАШ). Для порівняння показників ступеня болю до і після операції використовували Т-критерій Стьюдента для середніх величин, а статистично значимим вважали рівень  $p < 0,05$ . Тривалість оперативного втручання не враховувалась, через відсутність статистичної різниці між групами.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У періопераційному періоді виконано визначення показників САТ, ДАТ, СерАТ, ЧДР, ЧСС для визначення змін вітальних функцій, які можуть охарактеризувати часові межі розвитку післяопераційного болю. При оцінці показників САТ та ДАТ не встановлено статистичної різниці, що доводить всебічну стресову реакцію серцево-судинної системи на появу больового синдрому (табл. 1).

Таблиця 1

Показники вітальних функцій як маркерів стресу в періопераційному періоді в пацієнтів із раком товстої кишки

Показник	І група (n=16)		ІІ група (n=16)	
	До операції	6 год після втручання	До операції	6 год після втручання
ЧСС	73,4±0,84	75,1±0,81 **	74,1±0,83 *	71,4±0,91 **/**
ЧДР	16,2±0,11	17,3±0,12 **	16,1±0,12 *	16,3±0,11 **/**
СерАТ	90,2±1,31	92,4±0,58 **	91,1±1,30	90,2±0,72 **/**

\* – значення  $p < 0,05$ ; \*\* – значення  $p < 0,000$

При оцінці показників за допомогою статистичного Т-критерію Стьюдента для середніх величин виявлено достовірні зміни між показника ЧСС, ЧДР та Сер АТ до оперативного втручання та через 6 годин після операції. Достовірну різницю показників до операції між двома групами пацієнтів із раком товстої кишки виявлено тільки в показниках ЧСС та ЧДР. При порівнянні значень вітальних показників між двома групами, де використовувались різні методи знечулення, встановлено, що у ІІ групі пацієнтів показники вітальних функцій та СерАТ були нижчі ніж у І групі, де використовували тільки загальне знеболення (препарати) і значення

$p=0,0001$ . При проведенні множинного порівняння з поправкою за Бонфероні та FDR встановлено статистично значиму різницю результатів між І та ІІ групою за всіма показниками в післяопераційному періоді через 6 годин, що характеризує факт ефективнішого зниження ступеня больового синдрому при використанні загального знечулення в комбінації з епідуральною анестезією.

Також оцінюючі вітальні функції комплексно виконували оцінку біохімічних маркерів кортизолу, інсуліну та глюкози крові, що характеризують больовий синдром. Результати біохімічних показників представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники біохімічних маркерів болю в пацієнтів із раком товстої кишки

Показник	І група (n=16)		ІІ група (n=16)	
	До операції	6 год після втручання	До операції	6 год після втручання
Кортизол	452,3±14,91	311,7±9,53 **	428,1±14,22 **	286,5±8,42 **/**
Інсулін	11,3±0,44	10,2±0,49**	11,2±0,44	9,6±0,34 **/**
Глюкоза	4,4±0,16	5,3±0,37**	4,3±0,11*	4,0±0,17 **/**

\* – значення  $p < 0,05$ ; \*\* – значення  $p < 0,000$ .

Після оцінки результатів біохімічних маркерів больового синдрому встановлено, що між I та II групою до операції статистично значима різниця спостерігається в рівні кортизолу. При подальшому аналізі показників за T-критерієм Стьюдента та проведеному множинному порівнянні за Бонфероні та FDR спостерігається аналогічна картина як з результатами вітальних показників. Встановлено статистично достовірну різницю між рівнем кортизолу після оперативного втручання у пацієнтів I та II груп ( $p=0.0001$ ). При порівнянні показників інсуліну та глюкози крові встановлено, що результати біохімічних показників нижчі у II групі хворих, що свідчить

про нижчий рівень болю або його відсутності в перші 6 годин після оперативного втручання ( $p=0,0001$ ).

Аналізуючи загальну біохімічну картину, як інструмент, що об'єктивізує післяопераційний больовий синдром, можемо зробити висновок про безумовну ефективність використання загального знеболення в комбінації з епідуральною анестезією у боротьбі із післяопераційним больовим синдромом.

За допомогою опитувальника візуальної аналогової шкали (ВАШ) оцінили суб'єктивний рівень болю шляхом анкетування пацієнтів до і після оперативного втручання (табл. 3).

Таблиця 3

Результати періопераційного анкетування хворих на рак товстої кишки за ВАШ

Показник	I група (n=16)		II група (n=16)	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
ВАШ	0,1±0,05	1,2±0,15**	0,1±0,05	0,6±0,2**/**

\*\* – значення  $p < 0,000$ .

При порівнянні результатів анкетування пацієнтів на рак товстої кишки до і після операції виявлено статистично значиму різницю рівня больового синдрому. У пацієнтів I та II груп є підвищення по шкалі ВАШ, проте у пацієнтів, де застосовували тільки загальне знечуження, показники у два рази вищі ніж у групі пацієнтів, де застосовували комбінацію з епідуральною анестезією ( $p=0,0001$ ). Отже, можна стверджувати, що аналогічно результатам вітальних функцій та біохімічних маркерів болю аналогова шкала ВАШ демонструє перевагу застосування епідуральної анестезії як компонент знечуження на шляху боротьби з післяопераційним больовим синдромом.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**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:**

**Тенкач О.О.** – розробка концепції і дизайну дослідження, аналіз отриманих даних;

**Русин А.В.** – аналіз отриманих даних, редагування;

**Болдіжар П.О.** – аналіз отриманих даних, редагування;

**Палагонич Е.С.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тексту статті, статистична обробка даних.

#### Список використаної літератури

1. Neorhiiants MA, Vysotska OV, Strashnenko HM, Yurchenko OM. Vplyv metoda anesteziyi pry vyshkrib - nni porozhnyny matky na intensyvniť ta chasovi kharakterystyky pislyaoperatsiynoho bol'ovoho syndromu. Bil', znebolennya ta intensyvna terapiya. 2019; 3(88):15-22. [in Ukrainian].
2. Dziuba DO, Dziuba HA, Chirieva OM. Vplyv epidural'noyi anesteziyi pry endovaskulyarniy embolizatsiyi matkovykh arteriy na plyn pislyaoperatsiynoho periodu. Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi. 2015;3:121-124. [in Ukrainian].
3. Popivniak KhI, Titov II. Dynamika zmin bispektral'noho indeksu ta balansu notsytseptsiyi/analheziyi pry zastosuvanni riznykh stratehiy anesteziolohichnoho zabezpechennya operatyvnykh vtruchan' iz pryvodu raku



- pryamoyi kyshky. Naukovyy visnyk Uzhhorods'koho universytetu, seriya «Medytsyna». 2014;50(2):154-159. [in Ukrainian].
4. Azar, F. M. (2017). Perioperative Pain Management. *Orthopedic Clinics of North America*, 48(4), XIII. <https://doi.org/10.1016/J.OCL.2017.07.001>
  5. Beverly, A., Kaye, A. D., Ljungqvist, O., & Urman, R. D. (2017). Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiology Clinics*, 35(2), e115–e143. <https://doi.org/10.1016/J.ANCLIN.2017.01.018>
  6. Bos, E. M. E., Hollmann, M. W., & Lirk, P. (2017). Safety and efficacy of epidural analgesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 30(6), 736–742. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000516>
  7. Flaherty, M. J. (2019). Rehabilitation Therapy in Perioperative Pain Management. *Veterinary Clinics of North America – Small Animal Practice*, 49(6), 1143–1156. <https://doi.org/10.1016/J.CVSM.2019.07.006>
  8. Joshi, G. P., & Kehlet, H. (2019). Postoperative pain management in the era of ERAS: An overview. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 33(3), 259–267. <https://doi.org/10.1016/J.BPA.2019.07.016>
  9. JS, E., & EM, P.-Z. (2014). [Perioperative pain management for abdominal and thoracic surgery]. *Schmerz* (Berlin, Germany), 28(3), 265–281. <https://doi.org/10.1007/S00482-014-1420-8>
  10. Meibner, W., Erlenwein, J., & Stamer, U. (2018). Organisation of Perioperative Pain Management. *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 53(4), 282–294. <https://doi.org/10.1055/S-0043-104671>
  11. Schwan, J., Sclafani, J., & Tawfik, V. L. (2019). Chronic Pain Management in the Elderly. *Anesthesiology Clinics*, 37(3), 547–560. <https://doi.org/10.1016/J.ANCLIN.2019.04.012>
  12. Sutton, C. D., & Carvalho, B. (2017). Optimal Pain Management After Cesarean Delivery. *Anesthesiology Clinics*, 35(1), 107–124. <https://doi.org/10.1016/J.ANCLIN.2016.09.010>
  13. Verret, M., Lauzier, F., Zarychanski, R., Perron, C., Savard, X., Pinard, A. M., Leblanc, G., Cossi, M. J., Neveu, X., Turgeon, A. F., McAuley, A., Flexman, A., Denault, A. Y., Jerath, A., Prabhakar, C., McCartney, C., Sawchuk, C., Yarnold, C., Boyle, D., ... Uppal, V. (2020). Perioperative use of gabapentinoids for the management of postoperative acute pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*, 133(2), 265–279. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003428>

**Стаття надійшла до редакції: 4.04.2021 р.**

# СТОМАТОЛОГІЯ

© Ю.Є. Локота, Ю.Є. Брянник, Є.Ю. Локота, 2021

УДК 616.31:616 616.31-085 616.31-005

## Вплив озонотерапії в остеointegraції (огляд літератури)

Ю.Є. Локота, Ю.Є. Брянник, Є.Ю. Локота

*Ужгородський національний університет, стоматологічний факультет, кафедра ортопедичної стоматології, Ужгород*

### Реферат

При втраті зуба, спричиненій інфекційним запаленням, кісткова тканина потребує антимікробної терапії та регенерації. Озонотерапія є одним з сучасних альтернативних методів лікування дистрофії альвеолярного відростка та перспективним нефармакологічним засобом лікування атрофії альвеолярного відростка. Протимікробні властивості та широкий спектр дії озону дають змогу малоінвазивно діяти на патогенетичне джерело запалення.

**Ключові слова:** озон, озонотерапія, атрофія альвеолярного відростка.

### The impact of ozone therapy in osseointegration (literature review)

Lokota U.Ye., Bryanyk U.Ye., Lokota Ye.U.

*Uzhhorod National University, Faculty of Dentistry, Department of Orthopedic Dentistry, Uzhhorod*

### Abstract

In case of tooth loss caused by infectious inflammation, bone tissue needs antimicrobial therapy and regeneration. Ozone therapy is one of the modern alternative treatments for alveolar dystrophy. Ozone therapy is a promising non-pharmacological agent for the treatment of alveolar atrophy. Antimicrobial properties and a wide range of ozone allow minimally invasive action on the pathogenetic source of inflammation.

**Key words:** ozone, ozone therapy, atrophy of the alveolar process.

**Вступ.** Сучасна стоматологія поміж консервативних лікувальних або хірургічних методів широко застосовує немедикаментозні терапії. Однією з таких є застосування озону. Оскільки атрофія альвеолярного відростка є актуальною проблемою сьогодення і трапляється у всіх вікових групах, то вона потребує атраumaticного та малоінвазивного методу лікування.

Найбільш поширеними причинами дефектів альвеолярного відростка є втрата зуба, тривалі запальні захворювання ротової порожнини, вікові зміни та травми щелепно-лицевої ділянки. В хірургії для вирішення цієї проблеми використовують кісткову пластику із застосуванням остеопластичних матеріалів, резорбуючих мембран і аутогенних кісткових ошуків. Також використовують комплексну антиостеопоретичну терапію біофосфонатами в поєднанні з препаратами кальцію та вітаміну D3.

Втрачений зуб замінюється дентальним імплантатом, що супроводжується високим ризиком зараження та відторгнення. Застосування озону з його протимікробними, протизапальними та регенеруючими властивостями сприяє швидшій регенерації та кращій остеointegraції.

**Мета дослідження.** Проаналізувати літературу та дослідження стосовно впливу озону на стан альвеолярного відростка.

**Матеріали та методи.** У статті наведені результати опрацювання вітчизняних та закордонних публікацій.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Під час проведення літературного аналізу встановлено, що озонотерапію широко використовують в своїй практиці як основну в країнах Європи, Південної Америки та багатьох інших [1]. Сам озон утворюється фотохімічно у стратосфері у високовольних електричних дугах, у фотохімічному смогу та ультрафіолетових (УФ) стерилізаційних лампах та установках гамма-випромінювання [2]. Деякі біологічні дії медичного озону включають збільшення синтезу біологічно активних речовин, таких як інтерлейкіни та простагландини, які корисні для зменшення запалення та при рубцюванні, активації аеробних процесів (гліколіз, цикл Кребса, бета-окислення жирних кислот), секреція судиннорозширювальних засобів (оксиду азоту-NO), активація механізму синтезу білка та збільшення кількості рибосом та мітохондрій в клітинах, таким чином підвищуючи функціональну та потенційну активність регенерації тканин [3]. Антимікробний вплив озону характеризується здатністю озону до окиснювального руйнування оболонок патогенів і є неспецифічним. Озон – це не фармакологічний препарат, а чистий фізико-

хімічний чинник, який має високу проникність завдяки невеликому розміру молекули і не має канцерогенного чи тератогенного впливу. Висока концентрація озону має гемостатичний ефект [4]. Вплив озону на мікроциркуляцію є оборотний. Через одну годину після закінчення першої лікувальної процедури було встановлено повернення показників, що характеризують кровопостачання тканин пародонту, до початкових значень у всіх пацієнтів. Але навіть при проведенні одноразової лікувальної процедури, озонотерапія має виражений вплив на кровопостачання тканин пародонту, та такі процедури необхідно повторювати для усунення запалення у тканинах пародонту та покращення його стану [6].

Дослідження вказують на різний вплив газу на грам-позитивні та грам-негативні бактерії. Найбільш чутливими є щодо опромінення грам-негативні бактерії. Встановлена висока чутливість до озону стрептококів, стафілококів, кишкової палички, протей та ентерококів. При концентрації 1–5 мг/л він викликає загибель 99,9 % *E. Coli*, *Str.Faecalis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptosporidium parvium* і інших протягом 4–20 хвилин [7–9].

Альвеоліт та локалізований остеоїміеліт характеризуються викидом в слину протизапального цитокіна інтерлейкіна-1 $\beta$ , білка гострої фази С-реактивного білка і підвищенням кількості альбуміну. Порівняння цих маркерів запалення в слині в ході дослідження показало, що протизапальною ефективністю володіє комбінація озонотерапії з світлодіодним випромінюванням червоного (630 нм) або синього (470 нм) діапазона. Дана терапія сприяє покращенню мікроциркуляції в ділянці лунки після видалення зубів. Дослідження показують, що оптимальна тривалість процедур повинна становити не менше 3 хвилин, а різке зменшення мікробного осередку спостерігається на 5-ту добу використання озону. Чіткої різниці між використанням червоного, синього і зеленого світла на

вплив на патогенну мікрофлору не було виявлено [5].

Озон продукують у медично-надійних і сертифікованих генераторах, дотримуючись прийнятих стандартів CE, CSA, UL. Також використовують озонно-кисневу суміш у вигляді ін'єкцій в концентрації 3 мг/л по 1 мл в ділянку проєкції верхівки коренів. Курс лікування складає 7 процедур [10].

Є дослідження щодо використання озонованих розчинів антисептиків [11].

За кордоном широкого розповсюдження набув метод аутогемотерапії озонною кров'ю [12]. Процедура передбачає озонування власної крові перед введенням її в організм. Розрізняють велику та малу аутогемотерапію. В першому випадку пацієнту вводять від 3 до 10 мл крові, а в іншому – 50-150 мл. Така терапія підсилює захисні реакції організму.

Використовують озон і в газовій формі. Спеціальний прилад припасовують 2–3 мм поза межами ураженої ділянки і залишають вільний простір для циркуляції газу. Через трубки з отворами подається газ із генератора. Дана процедура обробляє тверді та м'які ураженні тканини [13].

У імплантології озон допомагає в регенерації кістки. В лунку направляють потік озону на 40 секунд. У результаті це зменшує кількість патогенних бактерій і в той же час не впливає на адгезію остеобластичних клітин [14–16]. З метою запобігання периімплантитів виконують також знезараження поверхні імпланту стерильним фізіологічним розчином та поєднуючи це з озонуванням [17, 18].

**Висновки.** У результаті, покладаючись на проведений аналіз літератури, встановлено, що озон має неабиякий вплив на процеси регенерації тканин в організм, його вплив на остеоінтеграцію та запобігання периімплантитів. Розглянуто також і антимікробні властивості цієї речовини, проаналізовано методи та способи застосування озону, його популярність у сучасній стоматології.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**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:**

**Локота Ю.Є.** – розробка концепції дослідження, проведення прийому пацієнтів, статистична обробка даних.

**Брянник Ю.Є.** – аналіз літератури та отриманих результатів, написання тексту.

**Локота Є.Ю.** – проведення прийому пацієнтів, збір матеріалів дослідження.

#### Список використаної літератури

1. Ozone therapy in dentistry: a brief review for physicians William C Domb *Interventional neuroradiology* 20 (5), 632-636, 2014
2. Chemical and physical properties of ozone Annel K Greene, ZB Guzel-Seydim, Atif Can Seydim *Ozone in food processing*, 19-31, 2012
3. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article V Seidler, I Linetskiy, H Hubálková, H Stanková, R Smucler, J Mazánek *Prague Med Rep* 109 (1), 5-13, 2008

4. Безрукова И. В. Озонотерапия в пародонтологии чешской практике // И. В. Безрукова, Н. Б. Петрухи на. М. : Медицинское информационное агенство, 2008. 88 с.
5. EVALUATION OF THE EFFECT OF OZONE THERAPY ON THE OSSEOINTEGRATION OF DENTAL IMPLANTS Iman Mohamed Sobhy Alexandria University, Alexandria, Egypt
6. Динаміка зміни показників кровотоку у тканинах пародонту після застосування озонотерапії в осіб молодого віку І.В. Ковач, М.В. Макаренко
7. Белянин И.И., Николаева Г.М., Мартынова Л.П. Влияние растворимого озона на микобактерии туберкулеза и альвеолярные макрофаги при экспериментальном туберкулезе // Проблемы туберкулеза. М.: Медицина. 1997. №1. С. 56-59.
8. Куванина Н.А., Пылаева С.И. Изучение адгезивной способности синегнойных бактерий в условиях воздействия на них озонированного физиологического раствора // В кн.: Нові технології оздоровлення природними та переформованими факторами (фізіотерапія, озонотерапія, курортологія). Матеріали конференції присвяченої 80-річчю ХМАПО та 140-річчю Харківської фізіотерапевтичної школи. 26-27 листопада 2002, Харків, 2002. – С. 107.
9. Приймак А.А., Калюк А.Н., Киргинцев А.Г. Воздействие озонкислородной смеси на микобактерии туберкулеза и условно-патогенные микроорганизмы // Проблемы туберкулеза. М.
10. Инъекционный метод озонотерапии при лечении заболеваний пародонтатама диссертации и автореферата по ВАК РФ 14.00.21, кандидат медицинских наук Теблоева, Лаура Михайловна.
11. Перетягин С.П. и соавт. 1991.
12. Риллинг З., Фибман Р., 1986; Vocci V. Et al., 1993-1994.
13. PERIODONTAL OZONOTHERAPY: A REVIEW SNEHA MESHAM\*1, BHAGYASHRI GUDADHE2, DEEPTI GATTANIZ AND AKHILESH SHEWALE.
14. Cromack D.T, Porras-Reyes B, Purdy J.A, Pierce G.F, Mustoe T.A. “Acceleration of tissue repair by transforming growth factors  $\beta$ : identification of in vivo mechanism of action with radiotherapy-induced specific healing deficits”, Surgery 1993;113:36.
15. Pierce G.F, Mustoe T.A, Dever T.F.” Transforming growth factors  $\beta$  induces increased directed cellular Migration and tissue repair in rats “,Prog Clin Biol Res 1988; 266:93.
16. Roberts A.B, Sporn M.B “physiological actions and clinical applications of transforming growth factors  $-\beta$  (TGF- $\beta$ )”, Growth factors 1993;8:1.
17. Sohn DS, Heo JU, Kwak DH, Kim DE, Kim JM, Moon JW, et al. Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. Implant Dent 2011;20:389–395.
18. Kim JM, Sohn DS, Bae MS, Moon JW, Lee JH, Park IS. Flapless transcrestal sinus augmentation using hydrodynamic piezoelectric internal sinus elevation with autologous concentrated growth factors alone. Implant Dent 2014;23:168–174.

Стаття надійшла до редакції: 12.03.2021 р.

# ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

© В.В. Височанська, Г.М. Коваль, 2021

УДК 616.64:616.9-002.828:582.282.23-085

## Коменсал, патоген чи мутуаліст? Ким для нас є гриби *Malassezia spp*?

В.В. Височанська, Г.М. Коваль

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб, Ужгород

### Реферат

**Вступ.** Високий відсоток грибів роду *Malassezia spp.* у мікробіомі шкіри дає розуміння їх ролі на здоровій і хворій шкірі і є вирішальним для розвитку знань про гомеостаз шкіри. За останнє десятиліття нові методи культивування, ідентифікації та різних генетичних маніпуляцій з грибами роду *Malassezia* виявили не лише їх високу поширеність в навколишньому середовищі, але й було отримано нові дані щодо ролі в патогенезі себореїного дерматиту.

**Метою дослідження** було проаналізувати дані літератури щодо взаємодії грибів роду *Malassezia spp* з імунітетом людини та виявити закономірності для кращого розуміння патогенезу себореїного дерматиту.

**Матеріали та методи.** Було проаналізовано статті з Wiley online library, Cochrane library, Medline.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Описано імунну відповідь у здорових осіб та пацієнтів з себореїним дерматитом на *Malassezia spp.*, а також висвітлено імуномодельючі властивості цих грибів.

**Висновки.** Застосування цих знань повинно допомогти у розумінні принципів взаємодії *Malassezia* з шкірою, включаючи яскраві приклади патогенності, коменсальності та потенційної захисної або корисної діяльності. Поглиблене розуміння специфічних взаємодій хазяїна та грибів має привести до визначення ключових факторів, які підтримують шкіру в стані гармонійного взаєморозуміння або, у свою чергу, ініціюють патогенні зміни. Ці підходи ведуть до розробки нових терапевтичних цілей і варіантів лікування. У даному огляді розглядаються здорові, маніпулятивні та хворобливі «стосунки» нашого організму з грибами роду *Malassezia*.

**Ключові слова:** себореїний дерматит, IL, коменсал, мікробіом, імунна система шкіри.

### Abstract

**Commensal, pathogen or mutualist? Who for us are the mushrooms *Malassezia spp.***

V. Vysochanska, G. Koval

Uzhhorod National University, Medical Faculty, Microbiology, virology, epidemiology department with the course of infectious disease, Uzhhorod

**Introduction.** High content of fungi of the genus *Malassezia spp.* in the composition of the microbiome of the skin gives an understanding of their role on healthy and diseased skin and is crucial for the development of knowledge about skin homeostasis. Over the last decade, new methods of cultivation, identification and various genetic manipulations with *Malassezia spp.* have revealed not only their high prevalence in the environment, but also new data on the role in the pathogenesis of seborrheic dermatitis.

**The aim of the study** was to analyze the literature on the interaction of fungi of the genus *Malassezia spp* with human immunity and to identify patterns for a better understanding of the pathogenesis of seborrheic dermatitis.

**Materials and methods.** Articles from Wiley online library, Cochrane library, Medline were analyzed.

**Results.** The immune response to *Malassezia spp.* of the healthy individuals and patients with seborrheic dermatitis were described. The immunomodulatory properties of these fungi were highlighted.

**Conclusions.** The application of this knowledge should help in understanding of the principles of interaction of *Malassezia spp.* with the skin, including vivid examples of pathogenicity, commensalism and potential protective or mutualistic role. An in-depth understanding of the host-fungi interactions leads to the identification of key factors that maintain the skin in a state of harmonious understanding or, in turn, that initiate pathogenic changes. These approaches lead to the development of new therapeutic goals and treatment options. This review examines the healthy, manipulative and painful "relationship" between our body and fungi of the genus *Malassezia spp.*

**Key words:** seborrheic dermatitis, IL, commensal, microbiome, skin immune system.

**Вступ.** Мікробіом шкіри залишається стабільним незалежно від макро- і мікроекологічних змін у житті людини [1]. Вмивання звичайними (не антимікробними) засобами гігієни, не порушує мікробного різноманіття шкіри, але допомагає витіснити умовно-патогенних колонізаторів [2].

Серед еукаріотів шкіри домінують *Malassezia spp.*, [3], які найбільше колонізують сальні ділянки, включаючи волосисту частину голови, обличчя, груди і верхню частину спини. Цікаво, що різноманітність коменсальних грибів шкіри також може змінюватися залежно від геог-

рафії та, можливо, етнічної належності у здорових людей [4].

Коменсалізм – це активні стосунки між особинами двох видів, при яких один вид отримує вигоду від іншого, не приносячи вигоди останньому. У коменсальній парадигмі маласезії отримують переваги від джерела живлення, не завдаючи ніякого впливу на організм людини. Патогенність – це генетична ознака, коли один член зазнає шкоди, у цій ситуації з активністю *Malassezia*, що призводить до прямого ураження хазяїна через специфічні фактори вірулентності або токсини, які негативно або опосередковано через індукцію запальної реакції впливають на останнього. В понятті «система реагування на пошкодження» патогеном розуміють антигени, які змінюються з коменсала на патоген [5]. Мутуалізм класифікується як активні стосунки, коли обидва види отримують користь. *Malassezia spp.*, наприклад, руйнує біоплівки *S. aureus* [6].

До теперішнього часу немає остаточної відповіді, як *Malassezia* пов'язана із себорейним дерматитом. Чи є вона тригерним патогеном, опортуністом, мутуалістичним меценатом чи випадковою знахідкою?

**Метою дослідження** було проаналізувати дані літератури щодо взаємодії грибів роду *Malassezia spp.* з імунітетом людини та виявити закономірності для кращого розуміння патогенезу себорейного дерматиту.

**Імунна система шкіри.** Еволюційна взаємодія між шкірною коменсальною мікробіотою та імунною системою шкіри включає зміну сигналів антигену для калібрування імунітету проти патогенів [7]. З моменту народження дитини мікробіота шкіри розвивається як надзвичайно різноманітна і динамічна екологія та зазнає ремодельовання під впливом факторів хазяїна та навколишнього середовища, сприяє імунній освіті [8]. У здоровій шкірі *Malassezia* існує як коменсал та доброякісно взаємодіє з кератиноцитами та імунною системою, оскільки вони знаходяться переважно на зовнішній поверхні шкіри та фолікулярному шарі [9].

**Неспецифічна імунна відповідь шкіри.** Фізична стійкість, відшарування епідермісу та конкурентна колонізація мікробіому шкіри запобігають розвитку запальних захворювань шкіри. Особливої уваги заслуговує пробіотична функція деяких бактерій. Наприклад, *Staphylococcus lugdunensis* (*S. lugdunensis*), синтезує фунгіцидні коротколанцюгові жирні кислоти (SCFAs) [10].

Зменшення частоти загострень СД пов'язане з зниженням кількості грибів, але абсолютні рівні *Malassezia* не корелюють із тяжкістю захворювання [11].

Натомість зменшення різноманітності бактерій є кращим провісником тяжкості захворювання [12, 13, 14], тому новим вектором лікування розглядають пробіотики. Місцеве застосування *V. filiformis* зменшує еритему, лущення та свербіж у подвійно-

му сліпому дослідженні 60 пацієнтів [15]. Лізат *V. filiformis* збільшує продукцію IL-10 дендритними клітинами та підвищував активність Т-регуляторних клітин [16]. Пацієнти, які отримували пероральний *L. paracasei*, відчували значне полегшення симптомів, що супроводжувалося покращенням лупи шкіри голови, еритеми та себореї [17]. Подібно до *Vitreoscilla*, *L. paracasei* індуктував перехід до нормального імунного стану, продукуючи IL-10 і TGF- $\beta$  [18], підтримуючи корисність як місцевих, так і пероральних пробіотиків при СД.

У запаленій шкірі з'являються нейтрофіли, які викликають накопичення мононуклеарів у дермі. Фагоцити атакують патогени, використовуючи окисні або неокислювальні механізми [19].

Гриби роду *Candida spp.* та *Propionibacteria spp.*, активують альтернативний шлях системи комплементу викликаючи синтез хемотаксичних речовин нейтрофілами [20]. Іншими факторами захисту шкіри можуть бути компоненти жиру скальпу людини [21] та фунгіцидні білки, присутні у епідермісі [22] і трансферин [23].

**Представники роду *Malassezia*** не змінюють експресію генів людського бета-дефензину 1, але за допомогою протеїнкінази С посилюють експресію людського бета-дефензину 2, трансформуючого фактору росту TGF-beta1 та IL-10. Ці механізми є невід'ємною частиною захисту шкіри від мікроскопічних грибів та мікробних інвазій [24].

Є дані літератури, які свідчать про те, що імунні клітини можуть відчувати мікроорганізми через неушкоджений шкірний бар'єр. Було виявлено просторову компартменталізацію вроджених лімфоїдних клітин (ILC) шкіри, та модуляцію сальних залоз підгрупи ROR $\gamma$ t+ ILC, що знаходилися у волосяних фолікулах у безпосередній близькості від сальних залоз. Для їх персистенції на шкірі потрібний IL-7 і тимусний стромальний лімфопостин, а локалізація залежить від рецептора хемокінів CCR6. Втрата ILC призводить до гіперплазії сальних залоз із збільшенням продукції протимікробних ліпідів та обмеженим коменсалізмом грам-позитивних бактерій. Таким чином, сигнали, отримані від епітелію, підтримують ILC і регулюють мікробний коменсалізм через зміни у роботі сальних залоз [25].

**Специфічна імунна відповідь.** Незрілі клітини Лангерганса експресують низькі рівні головного комплексу гістосумісності класу II (MHC II) і здатні лише презентувати антиген праймованим Т-лімфоцитам. Під впливом TNF- $\alpha$  і гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору, що виділяється кератиноцитами, ті клітини Лангерганса, які переробили антиген, дозрівають і мігрують до дренажних лімфатичних вузлів. Тут вони стають потужними імуностимулюючими клітинами та первинними антиген-специфічними Т-лімфоцитами. Ендотеліальні клітини судин, які вистилають кровоносні судини, починають екс-

пресувати молекулу міжклітинної адгезії 1 через вивільнення кератиноцитами IL-1 і TNF-а. Праймовані Т-лімфоцити потім здатні прилипати до ендотеліальних клітин і мігрувати з вен за допомогою діapedезу в навколишню шкірну тканину. Потрапляючи в дерму, Т-лімфоцити виділяють гамма-інтерферон, який викликає подальшу експресію молекули міжклітинної адгезії 1 на ендотеліальних клітинах і посилює експресію МНС II на кератиноцитах і клітинах Лангерганса. Макрофаги втягуються в шкіру і функціонують як антиген-презентуючі клітини до праймованих Т-лімфоцитів, таким чином посилюючи запальну імунну відповідь,

Незважаючи на те, що В-лімфоцити відсутні на шкірі, доведено, що імуноглобуліни IgG, IgM, IgE та секреторний IgA, специфічні для коменсальної флори, присутні в поті людини [26]. Також описано, що представники роду *Malassezia* і *Corynebacterium*, присутні на поверхні шкіри здорових людей, вкриті імуноглобулінами [27]. Таким чином доведено, що проти коменсальної мікрофлори синтезуються певні антитіла, які здатні знаходити мікроорганізми і адсорбуватися на них.

**Гуморальна імунна відповідь на *Malassezia* у здорових осіб.** В огляді літератури гриби роду *Malassezia* (*Malassezia*) використовується як загальна назва, оскільки в багатьох випадках важко визначити, які види були використані в цитованих дослідженнях.

У 1983 р. сироваткові титри антитіл до *Malassezia*, *C. albicans* і *Trichophyton rubrum* були визначені у 21 молодого пацієнта (віком від 23 до 44 років) і 20 осіб похилого віку (віком від 70 до 88 років), жоден з яких не мав грибкових захворювань в анамнезі. Для визначення титрів IgG, IgA і IgM було використано метод ІФА та виявлено, що усі три класи імуноглобулінів для всіх трьох мікроорганізмів присутні як у молодих, так і в літніх групах. Порівняння даних для молодих і літніх суб'єктів показало, що імунні відповіді були дуже подібними, за винятком *Malassezia*, де рівні IgM були значно нижчими у пацієнтів літнього віку ( $P < 0,01$ ) [28].

Рівні *Malassezia*-специфічних IgG визначалися за допомогою методики непрямой імунофлюоресценції в сироватці здорових суб'єктів у віці від 29 до 81 року. Титри знижувалися зі збільшенням віку ( $P = 0,002$ ), причому найвищий титр був виявлений у пацієнтів віком від 29 до 31 року, а нижчі – у людей старшого віку. Це відбувалося паралельно зі зменшенням щільності популяції *Malassezia* на шкірі, і тому автори припустили, що титри антитіл відображають рівень колонізації шкіри [29].

Каннінгем та ін. також використовували ІФА для визначення титрів антитіл до сероварів *Malassezia* А, В і С у нормальних осіб різного віку. Обстежували жінок без atopії та грибкових захворювань в анамнезі. Було включено п'ять вікових

груп: від 2 до 3 років, від 7 до 10 років, від 20 до 24 років, від 33 до 40 років та від 60 до 64 років, по 10 осіб у кожній. Титри IgG та IgM були визначені для всіх обстежених, а титри IgA – для 36 осіб. IgM був присутній у сироватці 2-3-річних дітей у рівнях, порівняних з такими у дорослих. Титри IgM були подібними для всіх вікових груп, за винятком групи від 60 до 64 років, де вони були значно нижчими ( $P < 0,05$ ). Титри IgG істотно не відрізнялися між віковими групами. IgA не було виявлено в 18 сироватках, його рівні були низькими у всіх групах, без відмінностей між віковими групами або сероварами [30].

Антиген презентується імунній системі протягом достатнього періоду часу, щоб ініціювати як наївну (IgM), так і анамнестичну (IgG) реакції. Рівні IgA, як правило, низькі, що свідчить про те, що сенсibilізація слизової оболонки *Malassezia* не є важливою.

У коменсальному стані *Malassezia* зазвичай трапляється у вигляді дріжджових клітин, міцелій утворюється рідко. Саадатзаде із співавт. використовував цілі міцеліальні антигени і ІФА для визначення підкласів IgM, IgG, IgG та IgA у сироватках 12 здорових дорослих. Були виявлені всі класи імуноглобулінів із значним переважанням IgG [31].

**Клітинна імунна відповідь на *Malassezia* у здорових осіб.** Відомо, що клітинний імунітет має важливе значення в захисті хазяїна від грибкової інфекції. Вища частота дерматозів, асоційованих з *Malassezia*, у пацієнтів із клітинними імунодефіцитами свідчить про те, що клітинний імунітет також важливий для підтримки організму. Відомо, що частота СД дуже висока у пацієнтів зі СНІДом [32]. Незважаючи на це, лише одне невелике дослідження охарактеризувало відповідь клітинного імунітету на *Malassezia* в різному віці.

Каннінгем з групою співавт. [33] досліджував дев'ять осіб віком від 8 до 57 років, вимірюючи клітинний імунітет на цілі дріжджові клітини сероварів *Malassezia* А, В і С за допомогою аналізів інгібування міграції (LMI) і трансформації лейкоцитів (LT). У кожній віковій групі були позитивні реакції гальмування міграції і вони не відрізнялися суттєво між віковими групами. Проте відповіді на серовари В і С були, як правило, вищими, ніж на серовари А. Подібність відповідей у різних досліджуваних вікових групах свідчить про те, що рівні клітинного імунітету залишаються досить постійними протягом усього життя, хоча його стійкість у осіб старше 61 року не вивчена.

Також було досліджено клітинну імунну відповідь на міцеліальну форму *Malassezia* у здорових людей [34]. Жоден із суб'єктів не дав позитивної лейкоцитарної трансформації, тоді як частина показала позитивний тест інгібування міграції лейкоцитів. Рівень реакції автори описали як «мінімальний» результат, і це може бути відображенням обмеженої кількості міцеліальних елементів на нормальній шкірі людини.

**Імуномодуляція, яку спричинює *Malassezia*.** *Malassezia* керує імунною системою хазяїна через кератиноцити та різні популяції імунних клітин. Компоненти клітинної стінки *Malassezia*  $\beta$ -(1,6)-глюкани, гліколіпіди та глікопротеїни діють на багатими на пролін ділянками імунних клітин. Прямі взаємодії розпізнають складові клітинної стінки грибка і чітко виражені на поверхні негематопоетичних (тобто кератиноцитів) і гемопоетичних клітин (тобто клітин Лангерганса, тучних клітин) шкіри. Непрямі взаємодії *Malassezia* з шкірою включають метаболіти грибкового походження, такі як подразнюючі жирні кислоти, з одного боку, та індоли, які є потужними антагоністами Ah-рецепторів (Aryl Hydrocarbon receptor) клітин шкіри [35].

Активация системи комплементу може відбуватися двома шляхами: класичним (опосередкованим імунними комплексами) та альтернативним (опосередкованим дріжджовими або бактеріальними клітинами) шляхами, і може призвести до лізису певних бактерій і вірусів, опсонізації та запалення. Було продемонстровано важливість комплементу в опсонізації та фагоцитозі багатьох грибів, включаючи *C. albicans* [36], *Aspergillus spp.* та *Cryptococcus spp* [37].

Кілька дослідників описали, що гриби *Malassezia* активують систему комплементу за допомогою альтернативного або класичного шляху [38]. Здатність активувати комплемент за допомогою р-глюкану у стінці гриба була запропонована як патогенетичний механізм запалення при СД. Відомо, що білки, які беруть участь на початкових етапах альтернативного шляху комплементу, присутні на шкірі, а опосередковане комплементом запалення пов'язане з багатьма дерматозами, включаючи бульозний пемфігоїд, вульгарні вугри, псоріаз. Імуногістохімічне дослідження СД виявило, що відкладення С3 присутне у шкірі виключно навколо скупчень грибів *Malassezia*, і відсутнє на неуразеній шкірі [39].

Іншим прикладом дефекту опсонізації грибів на шкірі є хвороба Лейнера [40]. Характерними ознаками є генералізована еритродерма себорея шкіри, діарея, дистрофія, генералізовані інфекції. Описано, що такі немовлята окрім важкого імунодефіциту мають дисфункцію комплементу С3, С4 та С5. Але головну роль у патогенезі хвороби все ж виокремлюють для С5.

**Фагоцитоз *Malassezia*.** Важливість фагоцитарного захисту підкреслюється підвищеною сприйнятливістю пацієнтів з нейтропенією до багатьох грибкових інфекцій. *In vitro* нейтрофіли поглинають *Malassezia* за допомогою комплементозалежного процесу, який розривається через 40 хв. Через 2 години інтерналізації гине лише 5% клітин, але якщо гриби обробити кетоконазолом, відсоток поглинання збільшиться до 23. Існує механізм уникання фагоцитарної активної у грибів *Malassezia*, оскільки переважна більшість інших

грибів (до 80%; *C. albicans* – до 50%) гине від дії нейтрофілів [42].

У моноцитах людини описані рецептори манози, Р-глюкану та С3 специфічні рецептори, які беруть участь у зв'язуванні фагоцитів і дріжджових клітин через альтернативний шлях комплементу. *Malassezia* стимулює вивільнення інтерлейкіну 8 (IL-8) у культурах людських моноцитів ТНР1 та IL-8 and IL-1a в гранулоцитах HL-60 і кератиноцитах [43]. І власне, опсонізовані та живі гриби *Malassezia* є набагато більш стимулюючими, ніж неопсонізовані або вбиті теплом. Ефекти IL-1a включають активацію лімфоцитів, хемотаксис та активацію нейтрофілів та індукцію запалення. IL-8 також індукує хемотаксис і активацію нейтрофілів і Т-клітин. Таким чином, взаємодія між грибами *Malassezia* та фагоцитами посилює запальну відповідь і стимулює подальше залучення нових пулів фагоцитарних клітин.

Клітини Лангерганса шляхом антигенпрезентації створюють зв'язок між неспецифічним та специфічним імунітетом. На культурі тканин шкіри низкою авторів показано, що найбільш активне поглинання відбувається при температурі 37°C цілих клітин грибів саме незрілими дендритними клітинами. Це також виключає IgE-опосередковане поглинання. Поглинання цілих клітин гриба і мананових олігосахаридів інгібується метил-а-D-маннопіранозидом, що вказує на залучення рецептора манози, тоді як поглинання неглікозильованого r Mal f5 відбувалося шляхом піноцитозу [44].

**Імуномодулюючі властивості *Malassezia*.** Дослідження Таканаші із співавторами одним з перших показало імуномодулюючі властивості *Malassezia*. Мишам вводили різні кількості живої або вбитої суспензії малазезій, а потім внутрішньоочеревинно їх заражали *Salmonella enterica serovar typhimurium*. В усіх випадках попередня обробка навіть невеликими кількостями *Malassezia* призвела до певної стійкості до інфекції, але максимальну користь спостерігали, якщо миші отримували *Malassezia* за 4 дні до зараження. Ін'єкція *Malassezia* призвела до збільшення кількості та бактерицидної активності внутрішньоочеревинних макрофагів, що вказувало на те, що регуляція макрофагів була захисним механізмом проти подальшої бактеріальної інфекції [45]. Захист був набагато сильнішим у порівнянні з дією *Propionibacterium acnes*, відомих стимуляторів ретикулоендотеліальної системи. Через два роки та ж група науковців вивчала протипухлинний захист. Попереднє введення *Malassezia* значно підвищило виживання мишей. Захист був зумовлений стимуляцією макрофагів виробляти проміжні продукти кисню [46].

За даними низки досліджень нами виявлено, що *Malassezia* активно пригнічує імунну систему. Культуральний супернатант та клітинні фракції грибів *Malassezia* інкубували з кератиноци-



тами або мононуклеарами периферичної крові. Рівні вивільнених IL-1a, IL-1p, IL-6 і TNF-a [47, 48] були значно нижчими, ніж у негативного контролю. Тому авторами зроблено припущення, що таке зниження інтерлейкінів зменшує запалення і допомагає маласезіям уникати імунної відповіді. Видалення ліпиду з клітинної стінки і капсулоподібного шару *Malassezia* зменшує його здатність пригнічувати продукцію цитокінів. Тому можна вважати, що саме ліпиди у стінці відповідальні за відсутність чи мінорні прояви запалення [48].

Хоча гриби *Malassezia* на здоровій шкірі наряд чи вступають в контакт з фагоцитами, нейтрофіли та макрофаги все ж присутні у запальних інфільтратах шкіри СД [39]. Таким чином розуміння здатності керувати імунною відповіддю різними серотипами *Malassezia* буде ключовим для розподілу грибів на коменсалів і патогенів.

*Malassezia* є продуцентом метаболітів, таких як індірубін та індоло 3,2-b карбазол, які стимулюють арилглюковедневий рецептор і, таким чином, можуть модулювати антиген презентуючу функцію, принаймні *in vitro* [49]. Враховуючи, що передача сигналів, опосередкована Ah-рецептором все більше цінується як основний гравець у фізіології та патології шкіри людини, тому що модулює, наприклад, реакції шкіри на токсини навколишнього середовища та бактеріальні подразники [50].

**Імунна відповідь на *Malassezia* у пацієнтів з себорейним дерматитом (СД).** Гістологічний аналіз ураженої СД ділянки шкіри демонстрував наявність лімфоцитів, а саме: Th CD4+. Кількість клітин Лангерганса не відрізнялася від кількості на здоровій шкірі, а експресія HLA-DR на кератиноцитах себорейних ділянок відзначається рідко. Сам інфільтрат складається з лімфоцитів, макрофагів, моноцитів і клітин Лангерганса з кількома гранулоцитами [51]. В осередках ураження підвищується експресія NK1 і CD16, що свідчить про неімуногенну подразливу реакцію.

**Гуморальна відповідь на *Malassezia* у пацієнтів із СД.** Багато досліджень не виявили відмінностей у титрах IgG до *Malassezia* між пацієнтами з СД та контрольною групою. Сільва та ін. продемонстрували вищі титри антитіл IgG у пацієнтів із СД, ніж у контролю, але титри IgA не відрізнялися між групами [52].

Нубер та ін. [53] досліджували продукцію імуноглобулінів лімфоцитами у пацієнтів та контрольною групою, *de novo* або *in vitro*, у відповідь на *Malassezia*. Рівні спонтанно вироблених IgA та IgG не відрізнялися між хворими пацієнтами та контрольною групою, але рівні IgM були значно вищими у пацієнтів ( $P < 0,05$ ). Продукція IgA та IgM була значно вищою у пацієнтів після стимуляції *Malassezia*, але лише при одній із чотирьох використаних концентрацій антигену; в інших концентраціях відмінностей не спостерігалось.

**Клітинна імунна відповідь на *Malassezia* у пацієнтів із СД.** Одним із механізмів, що бере участь у патогенезі себорейного дерматиту, є контактна сенсibiliзація до антигенів *Malassezia*. Введення вбитих маласезій призводило до вражень, подібних до СД. Тестування 11 осіб із СД з використанням різних концентрацій антигенів клітинної стінки та цитоплазматичних антигенів *Malassezia* показало, що лише в одного пацієнта була подразлива реакція на антигени [54]. Патч-тестування 19 пацієнтів із СД в іншому дослідженні також не дало позитивного результату, що свідчить про те, що контактна сенсibiliзація до *Malassezia* не важлива при СД [55].

Негайний механізм гіперчутливості до *Malassezia* (I типу), також вивчався низкою науковців із застосуванням комерційно доступного білкового екстракту *Malassezia* [55]. Вивільнення гістаміну у відповідь на той самий антиген вимірювали у 15 пацієнтів із СД. Однак жоден із пацієнтів не дав позитивної відповіді в жодному тесті. Були визначені субпопуляції лімфоцитів і низьке співвідношення Th/Ts у 13 пацієнтів із СД через збільшення популяції супресорних Т-клітин. Однак подальші дослідження, проведені тими ж дослідниками, знову показали нормальне або високе співвідношення Th/Ts у 30 пацієнтів із СД [51]. Стимуляція лімфоцитів мітогенами фітогемаглютиніном і конконаваліном А була низкою у 13 пацієнтів, але дослідники не перевіряли жодних антигенів *Malassezia* в аналізі. Опубліковано лише декілька досліджень, в яких визначили реакції клітинного імунітету, специфічними для *Malassezia* у пацієнтів із СД. Ешбі та ін. виявили, що значно більше пацієнтів, ніж контрольна група, відповіла на серовари В і С в аналізі LT і більше пацієнтів, ніж контрольна група, відповіла на серовар С в аналізі LMI [56]. Таким чином, пацієнти з себорейним дерматитом, як правило, були в незначній мірі, але більш чутливими до *Malassezia*, ніж контрольна група.

Виявлено MGL\_1304, який секретується *Malassezia globosa*, як основний антиген, що вивільняє гістамін у поті людини. MGL\_1304 проявляє майже найвищу здатність до вивільнення гістаміну з базофілів пацієнтів з atopічним дерматитом і холінергічною кропив'ячкою серед антигенів, отриманих від видів *Malassezia* [57].

На противагу цьому, Нубер із співавт. [53] використовували оброблений ультразвуком екстракт *Malassezia* і довели, що стимуляція мононуклеарів периферичної крові за допомогою *Malassezia* призводила до значно вищих рівнів IL-2 та гамма-інтерферону (IFN-7) у контрольній групі, ніж у пацієнтів. Проте рівні IL-10 були вищими у пацієнтів, ніж у контрольній групі, як до, так і після стимуляції *Malassezia*. Тому вони припустили, що оскільки IL-10 інгібує залежну від моноцитів/макрофагів проліферацію Т-клітин і виробництво цитокінів, це може пояснити зафіксовану ними

знижену відповідь на *Malassezia*. Проте всі індекси стимуляції були меншими за 3, що значно нижче, ніж показники інших досліджень. Не було включено жодних даних щодо відповідей на мітоген для порівняння, і можливо, що інгібуюча речовина була присутня в аналізі та викликала низькі індекси стимуляції.

Паррі і Шарп [58] провели аналізи проліферації лімфоцитів, де було відзначено широкий спектр відповідей, але не було суттєвих відмінностей у відповідях між пацієнтами та контрольною групою.

Дослідження клітинного імунітету при себорейному дерматиті також не показало жодної різниці у відповіді між пацієнтами та контрольною групою на *Malassezia* або мітогени [59].

Зрештою, дані наукових досліджень клітинного імунітету при СД продемонстрували або підвищену реактивність на *Malassezia* у пацієнтів, або відсутність відмінностей між пацієнтами та контрольною групою.

**Висновки.** Щоб досягти цієї кінцевої мети – визначити роль *Malassezia* як комменсала, патогена або мутуаліста, нам все ще потрібно раціоналізувати відмінності між методологіями ідентифікації. Незважаючи на те, що технології секвенування та метагеномний аналіз постійно розвиваються, поки не зрозуміло, чому існує така велика розбіжність

між результатами, отриманими за допомогою культивування, серології та метагеноміки. Крім того, *Malassezia* зазнала численних змін у номенклатурі з 1998 року і розширення видового різноманіття ускладнює синтез старої та новітньої літератури [60].

Відносини між *Malassezia* та їх людиною-хазяїном є складними, змінюються залежно від ділянки тіла, віку та сприйнятливості хазяїна, і за будь-яких обставин можуть бути комменсальними, патогенними або мутуалістичними. Для майбутніх клінічних досліджень важливо враховувати внутрішню особистісні анатомічні варіації мікробіоти шкіри, індивідуальну сприйнятливість, стать, вік, сезонність та етнічну належність. Необхідно також включити стрес або захворювання шкіри, які можуть сприяти ендокринним та метаболічним змінам хазяїна в мікросередовищі шкіри. Повний аналіз цих варіацій допоможе окреслити прямий вплив мікробних змін на гомеостаз здорової шкіри та розширити розуміння причинно-наслідкових зв'язків.

Досконале розуміння «стосунків» хазяїна та *Malassezia* відкривають можливості для персоналізованого лікування з використанням пребіотичних або постбіотичних метаболітів із перспективою відновлення здорового мікробіому шкіри та її функціональних властивостей.

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

**Інформація про фінансування.** Немає жодних джерел фінансування. Дана тема не належить до грантових програм.

**Особистий внесок авторів:**

**Височанська В.В.** – ідея, пошук джерел, переклад, написання статті;

**Коваль Г.М.** – корекція статті.

#### Список використаної літератури

- Oh J, Byrd AL, Park M; NISC Comparative Sequencing Program, Kong HH, Segre JA. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*. 2016 May 5;165(4):854-66. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008.
- Two A. M., Nakatsuji T., Kotol P. F., Arvanitidou E., Du-Thumm L., Hata T. R., et al. (2016). The Cutaneous Microbiome and Aspects of Skin Antimicrobial Defense System Resist Acute Treatment with Topical Skin Cleansers. *J. Invest. Dermatol.* 136, 1950–1954. 10.1016/j.jid.2016.06.612.
- Byrd A. L., Belkaid Y., Segre J. A. (2018). The human skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 16, 143–155. 10.1038/nrmicro.2017.157.
- Leong C., Schmid B., Toi M. J., Wang J., Irudayaswamy A. S., Goh J. P. Z., et al. (2019). Geographical and Ethnic Differences Influence Culturable Commensal Yeast Diversity on Healthy Skin. *Front. Microbiol.* 10, 1891. 10.3389/fmicb.2019.01891.
- Casadevall A., Pirofski L. A. (2018). What Is a Host? Attributes of Individual Susceptibility. *Infect. Immun.* 86, 1–12. 10.1128/IAI.00636-17.
- Li H., Goh B. N., Teh W. K., Jiang Z., Goh J. P. Z., Goh A., et al. (2018). Skin Commensal *Malassezia globosa* Secreted Protease Attenuates *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation. *J. Invest. Dermatol.* 138, 1137–1145. 10.1016/j.jid.2017.11.034.
- Quaresma J. A. S. (2019). Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 32, 1–35. 10.1128/CMR.00034-18.
- Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3 Pt 2):933-9. doi: 10.1038/jid.2011.417.
- Sanmiguél and Grice, 2015; Mittermann et al., 2016). (Sanmiguél A., Grice E. A. (2015). Interactions between host factors and the skin microbiome. *Cell Mol. Life Sci.* 72, 1499–1515. 10.1007/s00018-014-1812-z
- Kao MS, Wang Y, Marito S, Huang S, Lin WZ, Gangoiti JA, Barshop BA, Hyun C, Lee WR, Sanford JA, Gallo RL, Ran Y, Chen WT, Huang CJ, Hsieh MF, Huang CM. The mPEG-PCL Copolymer for Selective

- Fermentation of *Staphylococcus lugdunensis* Against *Candida parapsilosis* in the Human Microbiome. *J Microb Biochem Technol.* 2016 Aug;8(4):259-265. doi: 10.4172/1948-5948.1000295.
11. Gupta AK, Batra R, Bluhm R et al. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51: 785-98.
  12. Xu Z, Wang Z, Yuan C et al. Dandruff is associated with the conjoined interactions between host and microorganisms. *Scientific reports* 2016; 6: 24877. 73.
  13. Park T, Kim HJ, Myeong NR et al. Collapse of human scalp microbiome network in dandruff and seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol* 2017. 74.
  14. Tanaka A, Cho O, Saito C et al. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Microbiology and immunology* 2016; 60: 521-6.
  15. Gueniche A, Cathelineau AC, Bastien P et al. *Vitreoscilla filiformis* biomass improves seborrheic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2008; 22: 1014-5.
  16. Volz T, Skabytska Y, Guenova E et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 96-104.
  17. Reygagne P, Bastien P, Couavoux MP et al. The positive benefit of *Lactobacillus paracasei* NCC2461 ST11 in healthy volunteers with moderate to severe dandruff. *Beneficial microbes* 2017; 8: 671-80.
  18. Von der Weid T, Bulliard C, Schiffrin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4(+) T cells with low proliferative capacity that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 2001; 8: 695-701.
  19. Wagner DK, Sohnle PG. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Jul;8(3):317-35. doi: 10.1128/CMR.8.3.317.
  20. Webster, G. F., and W. P. McArthur. 1982. Activation of components of the alternative pathway of complement by *Propionibacterium acnes* cell wall carbohydrate. *J. Investig. Dermatol.* **79**:137-140.
  21. Rezaee MA, Motaharinia Y, Hosseini W, Jalili A, Rashidi A, Mosavi B, Zamini G, Rahmani MR. Natural oils enhance IL-10 and IFN- $\gamma$  production by human PBMCs cultured with *Malassezia furfur*. *Iran J Immunol.* 2012 Jun;9(2):109-19.
  22. Kashima, M., H. Takahashi, M. Shimosuma, W. L. Epstein, and K. Fukuyama. 1989. Candidacidal activities of proteins partially purified from rat epidermis. *Infect. Immun.* 57:186-190.
  23. King, R. D., H. A. Khan, J. C. Foye, J. H. Greenberg, and J. E. Jones. 1975. Transferin, iron and dermatophytes. I. Serum dermatophyte inhibitory component definitely identified as unsaturated transferin. *J. Lab. Clin. Med.* 86:204-212.
  24. Donnarumma G, Paoletti I, Buommino E, Orlando M, Tufano MA, Baroni A. *Malassezia furfur* induces the expression of beta-defensin-2 in human keratinocytes in a protein kinase C-dependent manner. *Arch Dermatol Res.* 2004 Apr;295(11):474-81. doi: 10.1007/s00403-003-0445-0.
  25. Kobayashi T, Voisin B, Kim DY, Kennedy EA, Jo JH, Shih HY, Truong A, Doebel T, Sakamoto K, Cui CY, Schlessinger D, Moro K, Nakae S, Horiuchi K, Zhu J, Leonard WJ, Kong HH, Nagao K. Homeostatic Control of Sebaceous Glands by Innate Lymphoid Cells Regulates Commensal Bacteria Equilibrium. *Cell.* 2019 Feb 21;176(5):982-997.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.031.
  26. Ingham, E., G. Gowland, R. M. Ward, K. T. Holland, and W. J. Cunliffe. 1987. Antibodies to *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* exocellular enzymes in the normal population at various ages and in patients with acne vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 116:805-812.
  27. Metzger, D., A. Kersten, W. Jurecka, and W. Gebhart. 1991. Immunoglobulins coat microorganisms of skin surface: a comparative immunohistochemical and ultrastructural study of cutaneous and oral microbial symbionts. *J. Investig. Dermatol.* 96:439-445.
  28. Sohnle, P. G., C. Collins-Lech, and K. E. Huhta. 1983. Class specific antibodies in young and aged humans against organisms producing superficial fungal infections. *Br. J. Dermatol.* 108:69-76
  29. Bergbrant, I. M., and J. Faergemann. 1988. Variations of *Pityrosporum orbiculare* in middle-aged and elderly individuals. *Acta Dermato-Venereol.* 68:537-540.
  30. Cunningham, A. C., E. Ingham, and G. Gowland. 1992. Humoral responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in normal individuals of various ages. *Br. J. Dermatol.* 127:476-481.
  31. Saadatzadeh, M. R. 1998. The immunology of the mycelial phase of *Malassezia*. Ph.D. thesis. University of Leeds, Leeds, United Kingdom.
  32. Moreno-Coutiño G, Sánchez-Cárdenas CD, Bello-Hernández Y, Fernández-Martínez R, Arroyo-Escalante S, Arenas R. Isolation of *Malassezia* spp. in HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2019 Sep-Oct;94(5):527-531. doi: 10.1016/j.abd.2019.09.012.
  33. Cunningham, A. C. 1991. An investigation of the immune status of man to *Malassezia* spp. Ph.D. thesis. University of Leeds, Leeds, United Kingdom.
  34. Saadatzadeh, M. R., H. R. Ashbee, W. J. Cunliffe, and E. Ingham. 2001. Cell mediated immunity to the mycelial phase of *Malassezia* spp in patients with pityriasis versicolor and controls. *Br. J. Dermatol.* 144:77-84.

35. Sparber F., Leibundgut-Landmann S. (2017). Host Responses to *Malassezia* spp. in the Mammalian Skin. *Front. Immunol.* 8, 1614. 10.3389/fimmu.2017.01614
36. Solomkin, J. S., E. L. Mills, G. S. Giebink, R. D. Nelson, R. L. Simmons, and P. G. Quie. 1978. Phagocytosis of *Candida albicans* by human leukocytes—opsonic requirements. *J. Infect. Dis.* 137:30-37.
37. Davies, S. F., D. P. Clifford, J. R. Hoidal, and J. E. Repine. 1982. Opsonic requirements for the uptake of *Cryptococcus neoformans* by human polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J. Infect. Dis.* 145:870-874.
38. Suzuki, T., N. Ohno, and Y. Ohshima. 1998. Activation of complement system, alternative and classical pathways, by *Malassezia furfur*. *Pharm. Pharmacol. Lett.* 3:133-136.
39. Pierard-Franchimont, C., J. E. Arrese, and G. E. Pierard. 1995. Immunohistochemical aspects of the link between *Malassezia ovalis* and seborrhoeic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 4:14-19.
40. Sanghvi SY, Schwartz RA. Leiner's disease (erythroderma desquamatum): A review and approach to therapy. *Dermatol Ther.* 2021 Jan;34(1):e14510. doi: 10.1111/dth.14510.
41. Aboud KA, Aboud AA. Karl Leiner (1871-1930) and his syndrome. *Asian J Dermatol.* 2012;4:14-15.
42. Murphy, J. W. 1991. Mechanisms of natural resistance to pathogenic fungi. *Annu. Rev. Microbiol.* 45:509-538.
43. Kim SY, Kim SH, Kim SN, Kim AR, Kim YR, Kim MJ, Park WS, Lee JH, Jung WH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Isolation and identification of *Malassezia* species from Chinese and Korean patients with seborrhoeic dermatitis and in vitro studies on their bioactivity on sebaceous lipids and IL-8 production. *Mycoses.* 2016 May;59(5):274-80. doi: 10.1111/myc.12456.
44. Buentke, E., A. Zargari, C. Heffler, J. Avila-Carino, J. Savolainen, and A. Scheynius. 2000. Uptake of the yeast *Malassezia furfur* and its allergenic components by human immature CD1a+ dendritic cells. *Clin. Exp. Allergy* 30:1759-1770
45. Takahashi, M., T. Ushijima, and Y. Ozaki. 1984. Biological activity of *Pityrosporum*. I. Enhancement of resistance in mice stimulated by *Pityrosporum* against *S. typhimurium*. *Immunology* 51:697-702.
46. Takahashi, M., T. Ushijima, and Y. Ozaki. 1986. Biological activity of *Pityrosporum*. II. Antitumour and immune stimulating effect of *Pityrosporum* in mice. *JNCI* 77:1093-1097.
47. Kesavan, S., C. E. Walters, K. T. Holland, and E. Ingham. 1998. The effects of *Malassezia* on pro-inflammatory cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Med. Mycol.* 36:97-106.
48. Kesavan, S., K. T. Holland, and E. Ingham. 2000. The effect of lipid extraction on the immunomodulatory activity of *Malassezia* species *in vitro*. *Med. Mycol.* 38:239-247.
49. C. Vlachos, B. M. Schulte, P. Magiatis, G. J. Adema, G. Gaitanis, *Br. J. Dermatol.* 2012, 167, 496.
50. C. Esser, B. P. Lawrence, D. H. Sherr, G. H. Perdew, A. Puga, R. Barouki, X. Coumoul, *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3603. F. Rademacher, M. Simanski, B. Hesse, G. Dombrowsky, N. Vent, R. Gläser, J. Harder, *J. Innate. Immun.* 2019, 11, 125.
51. Bergbrant, I. M., S. Johansson, D. Robbins, A. Scheynius, J. Faergemann, and T. Soderstrom. 1991. An immunological study in patients with seborrhoeic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 16:331-338.
52. Kieffer, M., I. M. Bergbrant, J. Faergemann, G. B. E. Jemec, V. Ottevanger, P. S. Skov, and E. Svejgaard. 1990. Immune responses to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrhoeic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 22:739-742.
53. Neuber, K., S. Kroger, E. Gruseck, D. Abeck, and J. Ring. 1996. Effects of *Pityrosporum ovale* on proliferation, immunoglobulin (IgA, G, M) synthesis and cytokine (IL2, IL10, IFNgamma) production of peripheral blood mononuclear cells from patients with seborrhoeic dermatitis. *Arch. Dermatol. Res.* 288:532-536.
54. Moore, M., R. L. Kile, and M. F. Engman. 1936. *Pityrosporum ovale* (Bottle Bacillus of Unna, Spore of Malassez): cultivation and possible role in seborrhoeic dermatitis. *Arch. Dermatol. Syphilol.* 33:457-472.
55. Nissen, D., L. J. Petersen, R. Esch, E. Svejgaard, P. S. Skov, L. K. Poulsen, and H. Nolte. 1998. IgE sensitization to cellular and culture filtrates of fungal extracts in patients with atopic dermatitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 81:247-255.
56. Ashbee, H. R., E. Ingham, K. T. Holland, and W. J. Cunliffe. 1994. Cell-mediated immune responses to *Malassezia furfur* serovars A, B and C in patients with pityriasis versicolor, seborrhoeic dermatitis and controls. *Exp. Dermatol.* 3:106-112.
57. Hiragun T, Hide M. Sweat Allergy. *Curr Probl Dermatol.* 2016;51:101-8. doi: 10.1159/000446788.
58. Parry, M. E., and G. R. Sharpe. 1998. Seborrhoeic dermatitis is not caused by an altered immune response to *Malassezia* yeast. *Br. J. Dermatol.* 139: 254-263.
59. Bergbrant, I. M., B. Andersson, and J. Faergemann. 1999. Cell-mediated immunity *Malassezia furfur* in patients with seborrhoeic dermatitis and pityriasis versicolor. *Clin. Exp. Dermatol.* 24:402-406.
60. Theelen B., Cafarchia C., Gaitanis G., Bassukas I. D., Boekhout T., Dawson T. L., Jr. (2018). *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. *Med. Mycol.* 56, S10–S25. 10.1093/mmy/myx134

Стаття надійшла до редакції: 20.02.2021 р.

**Basis for emergence of Seborrheic dermatitis**

V. Vysochanska, H. Koval

*Uzhhorod National University, Medical Faculty, Microbiology, virology, epidemiology department with the course of infectious disease, Uzhhorod***Abstract**

**Introduction.** Seborrheic dermatitis (SD) is commonly associated with presence of *Malassezia* fungi. As a part of microbiome *M. restricta*, *M. furfur*, *M. globosa* protects us from pathogenic bacteria and UV-light and can be found at any skin zone of our body, except palms and feet. Hyperproduction of sebum, inflammation, and itching as symptoms of SD also are caused by many diseases related with endocrine, neuro-, immune, and psychological disorders. It is impossible to unambiguously identify the cause of inflammation of the skin in areas of large accumulation of sebaceous glands. Therefore, current treatment of patients with seborrheic dermatitis requires a personalized and predictive approach including skin phenotype, somatic and mental comorbid disease.

**Objective:** to determine the factors that create the prerequisites for the development of dermatitis and overgrowth of *Malassezia* spp.

**Materials and methods:** Articles from Wiley online library, Cochrane library, Medline were analyzed.

Conclusions: SD should be considered as an early manifestation or visible symptom of somatic or mental illnesses. *Malassezia* colonization in sebaceous areas is an outcome, not a cause of SD.

**Key words:** *Malassezia* spp., seborrheic dermatitis, sebaceous gland.

**Передумови для виникнення себорейного дерматиту**

В.В. Височанська, Г.М. Коваль

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб, Ужгород***Реферат**

**Вступ.** Себорейний дерматит (СД) часто асоціюють з присутністю на шкірі грибів роду *Malassezia*. Будучи частиною мікробіому *M. restricta*, *M. furfur*, *M. globosa* захищають від впливу УФ-випромінювання та патогенних бактерій та колонізують практично всі ділянки шкіри, крім долонь та стоп. Надмірна секреція шкірного сала, запалення та свербіж, які прийнято вважати основними симптомами СД, частіше за все спричинені нейро-, ендокринними, імунними та психічними розладами. Неможливо точно встановити причину запалення шкіри у ділянках з великою кількістю сальних залоз. Тому сучасне лікування пацієнтів з себорейним дерматитом повинно мати персоналізований та предиктивний підхід і враховувати фенотип шкіри, соматичні та психічні коморбідні розлади.

**Метою дослідження** було встановити фактори, які створюють передумови для виникнення себорейного дерматиту та надмірного росту *Malassezia* spp.

**Матеріали та методи:** аналіз оригінальних досліджень з бібліотек Wiley online library, Cochrane library, Medline.

**Висновки.** Себорейний дерматит варто розглядати як прояви маніфестації чи єдині видимі симптоми деяких соматичних та психічних захворювань. Колонізація запалених ділянок шкіри грибами *Malassezia* spp. є наслідком адаптації гриба до нових умов існування, а не причиною виникнення себорейного дерматита.

**Introduction.** It is believed that seborrheic dermatitis is often caused by fungi of the genus *Malassezia*. The main approach in SD therapy are drugs with antifungal activity: azoles, hydroxypyridones, allylamines, selenium and pyrithione of zinc, carbonic anhydrases<sup>1</sup>. But why corticosteroids<sup>1</sup>, calcineurin inhibitors<sup>2</sup>, cancer drugs<sup>3</sup>, statins<sup>4</sup> help? In our opinion, *Malassezia* actively colonizes those areas of the skin where the environment is most favorable. And the basis for emergences of seborrheic dermatitis is the excessive production of sebum and required ph. Therefore, for good control of symptoms, it is necessary to treat the cause, not to eliminate the fungus.

Main reason of skin inflammation, desquamation and pruritus is based on idea of pathological activity of saprophytic fungi of the genus *Malassezia* (formerly known as *Pityrosporum*)<sup>5</sup> such as *Malassezia restricta*<sup>6</sup>, *M. furfur*<sup>7</sup>, *M. globosa*<sup>8</sup>. It is believed that *Malassezia* spp.:

- enhance the inflammatory response by inducing the synthesis of IL-1 $\beta$ , IL-1ra to IL-1alpha, IL-8, but inhibit the synthesis of cytokines by keratinocytes,<sup>9</sup>

- synthesize metabolites that, acting on aryl-hydrocarbon receptors (Ah-receptors), impede the maturation of dendritic cells,<sup>10</sup>

- cause apoptosis of keratinocytes,<sup>11</sup>

- violate skin homeostasis,<sup>12</sup>

- are associated with Paget's disease<sup>13</sup> and carcinogenesis.<sup>14</sup>

- is capable of biofilm formation<sup>15</sup> and symbiosis with *Staphylococcus aureus*<sup>16</sup> and *Bacillus* spp.<sup>17</sup>

*Malassezia* have genes encoding secreted hydrolases (e.g., lipases, phospholipases, aspartyl proteases, and acid sphingomyelinases), but do not possess genes for fatty acid synthase<sup>18</sup>. Therefore, they are limited by their inability to synthesize lipids and are forced to survive in an environment with many sebaceous glands. *Malassezia* need both saturated (palmitic acid

(PA) and unsaturated acids (oleic acid (OA) to eat and live. PA and OA have fungicidal<sup>19</sup> and fungistatic effect<sup>20</sup> on *M. furfur*, and on *M. sympodialis* at the same time. We might assume that skin fatty metabolism and *Malassezia* colonization is a self-regulated system. Plus, not eaten oleic acid causes declension of epidermal differentiation, barrier defects and disorders of skin metabolism<sup>21</sup> and protein metabolites of *Malassezia* protect from UV light.<sup>22</sup> So is there a real need to get rid of fungus?

Oily and dry skin has always been associated with SD. This may indicate increased activity of the sebaceous glands and impaired function of the epidermal barrier. Instead, the decrease in lipid synthesis of sebocytes protects the epidermis from morphological changes caused by *Malassezia* and reduces dandruff. However, the role of sebum in the pathogenesis of SD remains controversial, since hyperactivity does not always cause dermatitis, and patients with SD may not have oily skin<sup>23</sup>. Some authors even suggest using "dermatitis of the sebaceous areas" than "seborrheic dermatitis" as a more precise term<sup>24</sup>.

**The aim** of our study was to determine the factors that create the prerequisites for the development of dermatitis and overgrowth of *Malassezia* spp.

**Materials and methods:** Articles from Wiley online library, Cochrane library, Medline were analyzed.

### Results. 1. Features of the sebaceous glands.

The holocrine type of sebaceous gland secretion (SG) is characterized by the fact that the glandular cell fills with fat and dies. The secret has been excreted on the surface of the epithelium near the hair follicles. Most SGs are focused on the face (especially the T-zone), the back, and the chest. Sebum acts as a delivery system for antimicrobial lipids, antioxidants, pheromone generation. It also serves as a substrate for bacterial and yeast growth<sup>25</sup>.

2. There are numerous studies describing various forms of regulation of the sebaceous glands<sup>26-29</sup> and their effect on *Malassezia* spp. Let us look at some of them.

#### 2.1. Endocrine regulation.

**The hypothalamic-pituitary-adrenal system** or axis (HPA) involves several neuro- and steroid hormones. Corticotropin-releasing factor or corticoliberin stimulates the release of adrenocorticotrophic hormone (ACTH). HPA has shared receptors with the melanocortin system that regulate pigmentation and homeostasis. In addition to systemic regulation, the skin itself synthesizes some components of the HPA axis<sup>30</sup>. Therefore, it can be assumed that the sebaceous glands are regulated not only by systemic but also by autocrine impact of the skin.

**Corticotropin** acts directly on sebocytes. The introduction of ACTH to rats leads to enlargement of the sebaceous glands and intensification of their secretion. Interestingly, this effect is evident even in rats with removed adrenals. Therefore, ACTH can stimulate the sebaceous glands regardless of central regula-

tion. In addition, ACTH is independent of the presence testicles and has no synergistic effect with testosterone. Alpha melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSG) also independently stimulates sebum secretion but exhibits a synergistic effect when is used with testosterone<sup>31</sup>.

**Prolactin** is a pituitary neurohormone that regulates lactation and is dependent on the menstrual cycle. High levels of prolactin during pregnancy are reduced by childbirth but may be stimulated by breastfeeding. Interestingly, such hormone vacillations correlate with sebaceous gland secretion. It is believed that mom's aroma controls the behavior and reflexes of the baby<sup>32</sup>. Increased secretion is explained by the presence of prolactin receptors on sebocytes<sup>33</sup>.

Abnormally high levels of prolactin can be observed in Parkinson's disease (PD) as well as excessive sebum production. Parkinson is a disease of dopaminergic neurons with dopamine deficiency. Seborrhea and hyperprolactinemia can be treated by restoring normal levels of dopamine through the administration of L-DOPA or using dopaminergic agonists<sup>34</sup>.

Phenylketonuria (PKU) is another hypodopaminergic condition characterized by hyperprolactinemia and seborrhea and might be treated with L-DOPA<sup>35</sup>.

**Glucocorticoids** enhance hair growth, stimulate sebocyte maturation and cause skin atrophy by acting on fibroblasts. Growth factors that exacerbate sebaceous gland diseases have a synergistic effect<sup>36</sup>.

**Growth hormone** (GR) is produced mainly by somatotrophic cells of the anterior pituitary gland. Acromegaly, as a manifestation of excessive GR in adulthood, is accompanied by increased sebum secretion. Conversely, GH deficiency is associated with abnormally low sebum secretion, which can be normalized after the use of substitution therapy. This conclusion was confirmed in a study demonstrating the presence of GR receptors on sebocytes<sup>37</sup>.

**Insulin-like growth factor** has long been associated with weight loss diets. Low carbohydrate diets are known to have a positive effect in the treatment of acne. Hormone levels have been found to be positively correlated with sebum production<sup>38</sup>.

**Thyrotrophic hormone** (TTH), **triiodothyronine** (T3) and **thyroxine** (T4) are important hormones that regulate growth and development. It has been observed that hypothyroidism and thyroidectomy are associated with abnormally low sebum secretion. L-thyroxine replacement therapy partially normalizes the function of the glands, and thyrotoxicosis (hyperthyroidism) increases it excessively<sup>39</sup>. It tends to think that thyroid hormones act independently of androgens. TTH and T4 enhance the activity sebaceous glands even in castrated animals, and additional stimulation with testosterone does not produce a synergistic effect. TTH stimulation of animals with thyroid resection does not affect the sebaceous glands, which confirms the need in thyroid hormones. SG hyperstimulation is possible due to the presence of specific T3 receptors on their surface<sup>40</sup>.

**Androgens** such as dehydroepiandrosterone (DHEA), androstenedione (A-dione) and testosterone stimulate sebum secretion in humans and increase gland size. The action of the active forms of androgens is mediated by their binding to nuclear androgen receptors. The absence of functional androgen receptors, for example, in general androgen insensitivity syndrome, impedes the action of androgens on skin appendages<sup>41</sup>.

Therefore, skin synthesis and degradation of active androgens are noteworthy. It is known that precursors of active forms in tissues, such as DHEA DHEA and A-dione, are mainly synthesized by the glands, and testosterone and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (5 $\alpha$ -DHT) in women are synthesized on the periphery. Androgens alone cannot affect sebocyte differentiation. They are activated by peroxisome proliferator-activated receptor (PPARs) ligands. Combining local hyperproduction of active androgens or an increase in blood 5 $\alpha$ -DHT levels at normal levels of DHEA, A-dione, and testosterone may be the cause of sebum hyperproduction<sup>42</sup>.

**Estrogen  $\beta$ -receptors** are present in keratocytes, melanocytes, fibroblasts and sebocytes,  $\alpha$ -receptors have been found only in sebocytes in vitro. Estrogens reduce the activity of the sebaceous glands and are direct testosterone antagonists<sup>43</sup>.

## 2.2. Neuropeptide regulation.

**Nerve fibers** due to release neuropeptides and neurotransmitters control epidermal proliferation, apoptosis, wound healing, inflammation, and melanogenesis. Eccrine glands and hair follicles are surrounded by a thick net of nerve endings. The presence of direct innervation of the sebaceous glands is noticeable in patients with partial paralysis of the face. The plegic side has increased sebum secretion and is more prone to acne<sup>44</sup>. The opposite effect is achieved by using topical antimuscarinic agents and botulinum toxin-A (Botox), which is used to reduce acne and sebum in humans<sup>45</sup>. Unfortunately, no study can accurately demonstrate the size and localization of nerve fibers that directly innervate the sebaceous glands. The possibility of indirect effects on the sebaceous glands by innervation of their ancestors near the hair follicles (HF) is considered. HF have a vast neural network that consists of a cluster of perifollicular and longitudinal nerve endings. The number of nerve fibers near the HF is demonstrated by the dependence of the allocation of fat on the hair growth cycle<sup>46</sup>.

**Acetylcholine** directly affects the expression of cholinergic receptors in SG by stimulating muscarinic m2AChR and nicotinic receptors nAChR $\alpha$ 7, nAChR $\alpha$ 10 and nAChR $\beta$ 4<sup>47</sup>. The increased sebum production on the face is observed after the application of acetylcholine and is directly proportional to the dose. Stimulation by non-neural sources of acetylcholine in the skin also should not be denied<sup>48</sup>.

**Adrenaline**, as the major neurotransmitter of the sympathetic nervous system, does not affect the level of sebum secretion, which has been demonstrated by  $\beta$ -receptors blockade with Propranolol. And the seba-

ceous glands have neither  $\beta$ 1- nor  $\beta$ 2-adrenergic receptors<sup>49</sup>.

**Substance P (CP)** is a neuropeptide of the tachykinin genus that modulates nociception, inflammation, and vasodilatation. CP-sensitive connective tissue fibers were found around the sebaceous glands, but only in patients with acne. Mice treated with CP developed expanded sebaceous glands and increased fat production. In humans it has also caused an increase of the level of interleukins and tumor necrosis factor. The inflammatory reaction disappeared with the introduction of dexamethasone. However, proven involvement of CP in the pathogenesis of inflammation is only available in patients with acne<sup>50</sup>.

**Neurotrophins** are proteins that regulate axonal growth and trophic supply of neurons. The sebaceous glands have receptors for neurotrophin -3 and nerve growth factor (NGF). Stress and inflammatory skin diseases induce NGF synthesis as opposed to healthy skin patients. Nevertheless, the role of neurotrophins in the regulation of skin fat production remains unknown but suggests the existence of a paracrine or autocrine mechanism of neurotrophin regulation of sebocytes<sup>51</sup>. An alternative version is an indirect action of neurotrophins by stimulating the growth of nerve fibers around the sebaceous cells of the progenitors of SG. In the experiment on skin, denervation led only to a slight decrease of hair growth, which may be an evidence of autocrine regulation rather than a direct enhancement of innervation<sup>52</sup>.

**Endocannabinoids** are unsaturated fatty acids. They are synthesized by the epithelium and modulate nociceptive and temperature sensitivity of skin nerves. Sebocytes have cannabinoid receptors and TRP channels (transient receptor potential channels). Activated endocannabinoid receptors modulate thermoregulation and enhance pain and itching sensations. Endogenous stimulation of these receptors leads to increased lipogenesis<sup>53</sup>. The effect of increasing endocannabinoid levels and phytocannabinoid (cannabigerol, cannabigerovarin) has been proposed as a treatment for inflammatory conditions accompanied by dry skin. In contrast to phytocannabinoids, cannabidiol, cannabichromen and cannabidivarin combine lipostatic, antiproliferative and anti-inflammatory effects and have the potential to treat acne<sup>54</sup>.

**Calcitonin gene-bound peptide (CGRP)** is a calcitonin receptor that is also present on sebocytes<sup>55</sup>.

## 2.3. Trait of the host.

**Immunity**, according to the literature, is a key weapon in the fight against *Malassezia* infections. Immunocompromised patients have seborrheic dermatitis much more often than healthy ones<sup>56</sup>. Skin affected by dermatitis is accompanied by increased immunoreactivity and high levels of IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12,  $\beta$ -defensin, TNF $\alpha$  and IFN $\gamma$ . Also, due to the increased degranulation of mast cells, there is a hyperproduction of histamine that accumulates in the epidermal layer. The DNA microarray test of patients with dandruff confirmed the

activity of inflammatory genes and showed decreased activity of genes controlling lipid metabolism<sup>57</sup>. Also, mice with activated 2C T-cell receptor had severe CD4 + and CD8 + T cell lymphopenia, and subsequently spontaneously developed a seborrheic skin phenotype. Similar abnormalities have been observed in HIV-positive patients, where it is known that the prevalence of SD is extremely high<sup>56</sup>.

**The microbiome** of healthy skin differs from patients with seborrheic dermatitis. SD patients are mostly colonized by *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus spp.* and *Streptococcus sp.*<sup>58</sup>. Among patients with dandruff, the most common are *Basidiomycota* (*Filobasidium spp.*) while among the healthy individuals *Ascomycota* (*Acremonium spp.*)<sup>59</sup>. Innate lymphoid cells (ILCs) affect commensal bacteria by modulating sebaceous gland activity in mice. Pools of ILC are found in all parts of the skin to inhibit sebocyte proliferation. In their absence, the sebaceous glands enlarge and more actively produce PA and OA. PA acid has specific anti-Gram-positive agents' activity. It is possible that with an excessive amount of substrate commensal *Malassezia* overgrows and triggers an inflammatory response but depresses a bacterial grows.

Skin barrier defects are associated with exacerbations of SD. Dry skin in winter and maceration most often violate skin protection. *Malassezia* modulates skin function directly through mediators or indirectly activate the immune response. It has been described that eradication of some *Malassezia spp.* makes ceramides, sphingolipids, histamine, and inflammatory markers in the skin return to norma<sup>60</sup>.

**Conclusions.** The survival of *Malassezia* depends on the rate of adaptation to sweat, sebum, acidity, immune response, humidity, and environmental insolation, as well as the activity of other skin commensals – viruses, bacteria, microscopic fungi. *Malassezia* may trigger immune response but also protects our skin from UV-light, action of sebum and sweat and pathogenic bacteria. It is impossible to unambiguously identify the cause of inflammation of the skin in areas of large accumulation of sebaceous glands. Therefore, current treatment of patients with seborrheic dermatitis requires a personalized and predictive approach. Seborrheic dermatitis can be a marker of somatic diseases (see Table 1). *Malassezia* colonization in sebaceous areas is a consequence, not a cause of SD.

Table 1

Pathological conditions and disease having impact on seborrheic dermatitis

Diseases/ conditions	Sebum production	References	Article
Addison's disease	Sebum ↓	Goolamali SK (1974)	Sebum excretion and melanocyte-stimulating hormone in hypoadrenalism.
		Z Haut Geschlechtskr (1962)	Small-nodular sebaceous gland hypertrophy after cortisone treatment of Addison's disease.
Acromegaly	Sebum ↑	Resende M (2012)	<u>Prevalence of dermatologic disorders in 15 patients with acromegaly.</u>
		Borlu M (2012)	<u>Acromegaly is associated with decreased skin transepidermal water loss and temperature, and increased skin pH and sebum secretion partially reversible after treatment.</u>
Atopic dermatitis	Sebum normal or ↓ Malassezia spp. +	Agrawal K (2018)	Effects of atopic dermatitis and gender on sebum lipid mediator and fatty acid profiles.
		Ramos-E-Silva M (2018)	Red face revisited: Endogenous dermatitis in the form of atopic dermatitis and seborrheic dermatitis.
Bardet-Biedl syndrome	Sebum ↑	Haws RM (2019)	Cutaneous findings in Bardet-Biedl syndrome.
Hypothyroidism	Sebum ↓	Zouboulis CC (1998)	The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhoea and acne.
Hashimoto autoimmune thyroiditis	Sebum ↓	Goucha S (2002)	Association of seborrheic pemphigus and Hashimoto autoimmune thyroiditis. Apropos of a further case
Hyperhidrosis	Sebum ↑	Mozaffari AA (2009)	Localized seborrheic dermatitis with hyperhidrosis due to mite infestation in an Iranian cross-breed ram.
Depression	Sebum ?	Maietta G (1990)	Patients with mood depression have a high prevalence of seborrheic dermatitis.
Tardive dyskinesia	Sebum ↑	Reuven Sandyk (1990)	Role of androgens in tardive dyskinesia.



Schizophrenia	Sebum ↑	Vassileva S (1990)	Familial occurrence of multiple seborrheic keratoses and schizophrenia.
		George A (2018)	A perspective study of cutaneous manifestations in primary psychiatric disorders in a tertiary care hospital.
Psoriasis	Sebum ↓ Malassezia spp. norma	Takahashi H (2014)	Defective barrier function accompanied by structural changes of psoriatic stratum corneum.
		Takemoto A (2015)	Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis.
Paget's disease	Sebum ↓ Malassezia spp. +	Shamsadini S (2006)	Surrounding ipsilateral eruptive seborrheic keratosis as a warning sign of intraductal breast carcinoma and Paget's disease.
		Sato Y (2019)	Malassezia-derived aryl hydrocarbon receptor ligands enhance the CCL20/Th17/soluble CD163 pathogenic axis in extra-mammary Paget's disease.
Parkinson's Disease	Sebum ↑ Malassezia spp. +	Trivedi DK (2019)	Discovery of Volatile Biomarkers of Parkinson's Disease from Sebum.
		Arsic Arsenijevic VS (2014)	A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: the presence and density of Malassezia yeasts, their different species and enzymes production.
Phenylketonuria	Sebum ↑	Burton JL (1975)	An abnormality in sebaceous function in phenylketonuria.
Pregnancy	Sebum ↑	Burton JL (1970)	Effect of pregnancy on sebum excretion.
Dyslipidemia, obesity	No impact	Betul Imamoglu (2016)	Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic dermatitis.

#### References

- Cohen SR, Gordon SC, Lam AH, Rosmarin D. Recalcitrant Seborrheic Dermatitis Successfully Treated With Apremilast. *J Cutan Med Surg.* 2020 Jan/Feb;24(1):90-91.
- Guenther L, Lynde C, Poulin Y. Off-Label Use of Topical Calcineurin Inhibitors in Dermatologic Disorders. *J Cutan Med Surg.* 2019 Sep/Oct;23(4\_suppl):27S-34S.
- Retrosi C, Vezzoni R, Conforti C, Corneli P, Magaton-Rizzi G, Zalaudek I, Di Meo N. Targetoid erythema surrounding multiple seborrheic keratoses induced by chemotherapy with gemcitabine. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2019 Dec;28(4):185-186.
- Sobhan M, Gholampoor G, Firozian F, Mohammadi Y, Mehrpooya M. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin 5% lotion and betamethasone 0.1% lotion in the treatment of scalp seborrheic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019 Apr 29;12:267-275..
- Borda LJ, Wikramanayake TC. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Investig Dermatol.* 2015 Dec;3(2):10.13188/2373-1044.1000019..
- Del Prete S, Vullo D, Ghobril C, Hitce J, Clavaud C, Marat X, Capasso C, Supuran CT. Cloning, Purification, and Characterization of a  $\beta$ -Carbonic Anhydrase from *Malassezia restricta*, an Opportunistic Pathogen Involved in Dandruff and Seborrheic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2019 May 17;20(10):2447.
- Vest BE, Krauland K. Malassezia Furfur. 2021 Nov 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31971731..
- Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. Malassezia species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int J Dermatol.* 2016 May;55(5):494-504.
- Kistowska M, Fenini G, Jankovic D, et al. Malassezia yeasts activate the NLRP3 inflammasome in antigen-presenting cells via Syk-kinase signaling. *Exp Dermatol.* 2014 Dec; 23(12): 884-9.
- Buommino E, Baroni A, Papulino C, et al. Malassezia pachydermatis up-regulates AhR related CYP1A1 gene and epidermal barrier markers in human keratinocytes. *Med Mycol.* 2018; 56(8): 987-993.
- Krämer HJ, Podobinska M, Bartsch A, et al. Malassezin, a novel agonist of the aryl hydrocarbon receptor from the yeast Malassezia furfur, induces apoptosis in primary human melanocytes. *Chembiochem.* 2005; 6(5): 860-5.
- Mexia N, Koutrakis S, He G, et al. A Biomimetic, One-Step Transformation of Simple Indolic Compounds to Malassezia-Related Alkaloids with High AhR Potency and Efficacy. *Chem Res Toxicol.* 2019; 32(11): 2238-2249.
- Sato Y, Fujimura T, Tanita K, et al. Malassezia-derived aryl hydrocarbon receptor ligands enhance the CCL20/Th17/soluble CD163 pathogenic axis in extra-mammary Paget's disease. *Exp Dermatol.* 2019; 28(8): 933-939.

14. Gaitanis G, Velegraki A, Magiatis P et al. Could Malassezia yeasts be implicated in skin carcinogenesis through the production of aryl-hydrocarbon receptor ligands? *Med Hypotheses*. 2011; 77(1): 47-51.
15. Ianiri G, Heitman J, Scheynius A. The Skin Commensal Yeast *Malassezia globosa* Thwarts Bacterial Biofilms to Benefit the Host. *J Invest Dermatol*. 2018; 138(5): 1026-1029.
16. Tamer F, Yuksel ME, Sarifakioglu E, et al. *Staphylococcus aureus* is the most common bacterial agent of the skin flora of patients with seborrheic dermatitis. *Dermatol Pract Concept*. 2018;8(2): 80-84.
17. Sally G, Grimshaw, Adrian M. Smith, David S. Arnold, et al. The diversity and abundance of fungi and bacteria on the healthy and dandruff affected human scalp. *PLoS One*. 2019; 14(12): e0225796.
18. Xu J, Saunders CW, Hu P, et al. Dandruff-associated *Malassezia* genomes reveal convergent and divergent virulence traits shared with plant and human fungal pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104(47): 18730-5.
19. Triana S., de Cock H., Ohm R.A., Danies G., Wösten H.A.B., Restrepo S., González Barrios A.F., Celis A. Lipid metabolic versatility in *Malassezia* spp. yeasts studied through metabolic modeling. *Front. Microbiol*. 2017; 8:1–18.
20. Kaneko T., Makimura K., Onozaki M., Ueda K., Yamada Y., Nishiyama Y., Yamaguchi H. Vital growth factors of *Malassezia* species on modified CHROMagar Candida. *Med. Mycol*. 2005; 43:699–704.
21. Wu G, Zhao Z, Li C, et al. Genus-Wide Comparative Genomics of *Malassezia* Delineates Its Phylogeny, Physiology, and Niche Adaptation on Human Skin. *PLoS Genet*. 2015; 11(11): e1005614.
22. Mayer, P., Stapelkamp, H., Krämer, H. et al. Pityrialactone- a new fluorochrome from the tryptophan metabolism of *M. alassezia furfur*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 84, 185–191 (2003).
23. Loing E, Lamarque E, Borel M. New targets in the battle against dandruff. *J Cosmet Sci*. 2017 Jan/Feb;68(1):107-113.
24. Shi VY, Leo M, Hassoun L et al. Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(5): 856-63.
25. De Luca C, Valacchi G. Surface lipids as multifunctional mediators of skin responses to environmental stimuli. *Mediators Inflamm*. 2010; 2010: 321494.
26. Wikramanayake TC, Borda LJ, Miteva Met et al. Seborrheic dermatitis-Looking beyond *Malassezia*. *Exp Dermatol*. 2019; 28(9): 991-1001.
27. Clayton RW, Langan EA, Ansell DM et al. Neuroendocrinology and neurobiology of sebaceous glands. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2020.
28. Kamil Leis, Ewelina Mazur, et al. Endocrine systems of the skin. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019; 36(5): 519–523.
29. Shi VY, Leo M, Hassoun L et al. Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73(5): 856-63.
30. Slominski AT, Zmijewski MA, Skobowiat C, Zbytek B, Slominski RM, Steketeet JD. Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2012;212:v, vii, 1-115.
31. Thody AJ, Cooper MF, Bowden PE, Meddis D, Shuster S. Effect of alpha-melanocyte-stimulating hormone and testosterone on cutaneous and modified sebaceous glands in the rat. *J Endocrinol*. 1976 Dec;71(3):279-88.
32. Henderson CA, Taylor J, Cunliffe WJ. Sebum excretion rates in mothers and neonates. *Br J Dermatol*. 2000 Jan;142(1):110-1.
33. Langan EA, Hinde E, Paus R. Prolactin as a candidate sebotrop(h)ic hormone? *Exp Dermatol*. 2018 Jul;27(7):729-736.
34. Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Effect of L-dopa on the seborrhoea of Parkinsonism. *Br J Dermatol*. 1973 May;88(5):475-9.
35. Juhász E, Kiss E, Simonova E, Patócs A, Reismann P. Serum prolactin as a biomarker for the study of intracerebral dopamine effect in adult patients with phenylketonuria: a cross-sectional monocentric study. *Eur J Med Res*. 2016 May 11;21(1):22.
36. Slominski A, Wortman J, Luger T, et al. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev*. 2000; 80: 979-1020.
37. Borlu M, Karaca Z, Yildiz H, Tanriverdi F, Demirel B, Elbuken G, Cakir I, Dokmetas HS, Colak R, Unluhizarci K, Kelestimur F. Acromegaly is associated with decreased skin transepidermal water loss and temperature, and increased skin pH and sebum secretion partially reversible after treatment. *Growth Horm IGF Res*. 2012 Apr;22(2):82-6.
38. Ji J, Zhang RH, Li HM, Guo Q, Zhang LL, Zhu J, Chen L. Correlations of SOX9 expression with serum IGF1 and inflammatory cytokines IL-1 $\alpha$  and IL-6 in skin lesions of patients with acne. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 May;22(9):2549-2555.

39. Ahsan MK, Urano Y, Kato S, Oura H, Arase S. Immunohistochemical localization of thyroid hormone nuclear receptors in human hair follicles and in vitro effect of L-triiodothyronine on cultured cells of hair follicles and skin. *J Med Invest.* 1998 Feb;44(3-4):179-84.
40. Bodó E, Kromminga A, Bíró T, Borbíró I, Gáspár E, Zmijewski MA, van Beek N, Langbein L, Slominski AT, Paus R. Human female hair follicles are a direct, nonclassical target for thyroid-stimulating hormone. *J Invest Dermatol.* 2009 May;129(5):1126-39.
41. İslamoğlu ZGK. Second-to-fourth digit ratio and seborrheic dermatitis in males: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2019 Jul 29;94(3):327-330.
42. Imperato-Mcginley, J. Zhu Yuan-Shan. Androgen and male physiology the syndrome of 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2002; 198: 50-59.
43. Thornton MJ, Taylor AH, Mulligan K, Al-Azzawi F, Lyon CC, O'Driscoll J, Messenger AG. Oestrogen receptor beta is the predominant oestrogen receptor in human scalp skin. *Exp Dermatol.* 2003 Apr;12(2):181-90.
44. Sudy E, Urbina F. Unilateral acne after facial palsy. *An Bras Dermatol.* 2018 Jun;93(3):441-442.
45. Min P, Xi W, Grassetti L, Trisliana Perdanasari A, Torresetti M, Feng S, Su W, Pu Z, Zhang Y, Han S, Zhang YX, Di Benedetto G, Lazzeri D. Sebum Production Alteration after Botulinum Toxin Type A Injections for the Treatment of Forehead Rhytides: A Prospective Randomized Double-Blind Dose-Comparative Clinical Investigation. *Aesthet Surg J.* 2015 Jul;35(5):600-10.
46. Füllgrabe A, Joost S, Are A, Jacob T, Sivan U, Haegerbarth A, Linnarsson S, Simons BD, Clevers H, Toftgård R, Kasper M. Dynamics of Lgr6<sup>+</sup> Progenitor Cells in the Hair Follicle, Sebaceous Gland, and Interfollicular Epidermis. *Stem Cell Reports.* 2015 Nov 10;5(5):843-855.
47. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, Kawashima K, Grando SA. The non-neuronal cholinergic system of human skin. *Horm Metab Res.* 2007 Feb;39(2):125-35.
48. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, Kawashima K, Grando SA. The non-neuronal cholinergic system of human skin. *Horm Metab Res.* 2007 Feb;39(2):125-35.
49. Steinkraus V, Mak JC, Pichlmeier U, Mensing H, Ring J, Barnes PJ. Autoradiographic mapping of beta-adrenoceptors in human skin. *Arch Dermatol Res.* 1996 Aug;288(9):549-53.
50. Lee WJ, Jung HD, Lee HJ, Kim BS, Lee SJ, Kim DW. Influence of substance-P on cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res.* 2008 Jul;300(6):311-6.
51. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp Dermatol.* 2002 Jun;11(3):241-7.
52. Adly MA, Assaf HA, Hussein MR. Expression pattern of p75 neurotrophin receptor protein in human scalp skin and hair follicles: Hair cycle-dependent expression. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Jan;60(1):99-109.
53. Dobrosi N, Tóth BI, Nagy G, Dózsa A, Géczy T, Nagy L, Zouboulis CC, Paus R, Kovács L, Bíró T. Endocannabinoids enhance lipid synthesis and apoptosis of human sebocytes via cannabinoid receptor-2-mediated signaling. *FASEB J.* 2008 Oct;22(10):3685-95.
54. Oláh A, Tóth BI, Borbíró I, Sugawara K, Szöllösi AG, Czifra G, Pál B, Ambrus L, Kloepper J, Camera E, Ludovici M, Picardo M, Voets T, Zouboulis CC, Paus R, Bíró T. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest.* 2014 Sep;124(9):3713-24.
55. Böhm M, Schiller M, Ständer S, Seltmann H, Li Z, Brzoska T, Metze D, Schiöth HB, Skottner A, Seiffert K, Zouboulis CC, Luger TA. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol.* 2002 Mar;118(3):533-9.
56. Moreno-Coutiño G, Sánchez-Cárdenas CD, Bello-Hernández Y et al. Isolation of *Malassezia* spp. in HIV-positive patients with and without seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2019; 94(5): 527-531.
57. Trznadel-Grodzka E, Błaszowski M, Rotsztejn H. Investigations of seborrheic dermatitis. Part I. The role of selected cytokines in the pathogenesis of seborrheic dermatitis. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2012; 66: 843-847.
58. Tanaka A, Cho O, Saito C et al. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Microbiol Immunol.* 2016; 60(8): 521-6.
59. Park HK, Ha MH, Park SG, et al. Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff-afflicted human scalps. *PLoS One.* 2012; 7(2): e32847.
60. Grice EA, Dawson TL Jr. Host-microbe interactions: *Malassezia* and human skin. *Curr Opin Microbiol.* 2017; 40: 81-87.

**Стаття надійшла до редакції: 20.02.2021 р.**

© М.Т. Гук, М.А. Андрейчин, М.І. Шкільна, С.Й. Запорожан, 2021

УДК 616.98:579.834.114:616.511]-073.65

## Термографічне дослідження мігруючої еритеми

М.Т. Гук, М.А. Андрейчин, М.І. Шкільна, С.Й. Запорожан

*Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського  
МОЗ України, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними  
хворобами, Тернопіль*

### Реферат

Наведено результати дослідження мігруючої еритеми (шкірної форми Лайм-бореліозу) методом дистанційної термографії. Метою роботи було дослідити показники різниці температур ( $\Delta T$ ) ураженої та здорової ділянок шкіри у хворих з еритемною формою Лайм-бореліозу до та після етіотропного лікування, в тому числі залежно від дисемінації процесу. Під спостереженням знаходився 31 хворий з мігруючою еритемою. Пацієнти перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» та інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня швидкої допомоги». Серед них 17 (54,84 %) чоловіків та 14 (45,16 %) жінок. Дистанційну термографію проводили медичним тепловізором «ULIRVISION T1-120». Встановили, що під впливом комплексного лікування Лайм-бореліозу із застосуванням антибіотиків відбувається зниження різниці температур ( $\Delta T$ ) ділянки мігруючої еритеми, як одинарної, так і дисемінованої. Найдовша тривалість еритеми була у пацієнтів без локального розігріву у ділянці МЕ ( $\Delta T \leq 0,5$  °C) до лікування (III група), в порівнянні з хворими, які мали діагностично вагомий перепад температури ( $\Delta T > 0,5$  °C) до лікування (I та II групи),  $p < 0,05$  і  $p < 0,001$  відповідно. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між тривалістю МЕ та показником різниці температур ( $\Delta T$ ) ураженої та здорової ділянок як до проведення етіотропного лікування ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,007$ ), так і після ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,001$ ).

**Ключові слова:** Лайм-бореліоз, еритемна форма, дистанційна термографія, показник різниці температур, термограма.

### Thermographic study of migrating erythema

М.Т. Huk, М.А. Andreychyn, М.І. Shkilna, S.Y. Zaporozhan  
*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil*

### Abstract

The results of the study of erythema migrans (cutaneous form of Lyme borreliosis) by remote thermography are presented in the research. The aim of the research was to investigate the temperature difference ( $\Delta T$ ) between the affected and healthy skin areas in the patients with erythematous form of Lyme borreliosis before and after etiotropic treatment, as well as depending on the dissemination process. 31 patients with erythema migrans were under medical supervision. The patients underwent outpatient and inpatient treatment at Ternopil Regional Clinical Dermatological and Venereological Dispensary and at the Department of Infectious Diseases of Ternopil City Clinical Emergency Hospital. There were 17 (54.84%) men and 14 (45.16%) women. Remote thermography was performed by means of the ULIRVISION T1-120 medical thermal imager. It was established that a temperature difference index ( $\Delta T$ ) decreased at the erythema migrans (EM) area, of a single as well as disseminated type, took place under the influence of antibiotics as part of the complex treatment of Lyme borreliosis. The longest duration of erythema was in the patients without local warming in the EM area ( $\Delta T \leq 0.50$  °C) before treatment (the 3<sup>rd</sup> group), compare to the patients with therapeutically significant temperature difference ( $\Delta T > 0.50$  °C) before treatment (the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> groups), ( $p < 0.05$ ) ( $p < 0.001$ ). An inverse correlation between the duration of EM and the temperature difference index ( $\Delta T$ ) of the affected and healthy areas before etiotropic treatment ( $r = -0.48$ ;  $p < 0.007$ ) and after it ( $r = -0.59$ ;  $p < 0.001$ ) was established.

**Key words:** Lyme borreliosis, erythematous form, remote thermography, temperature difference index, thermogram.

**Вступ.** Лайм-бореліоз (ЛБ) – природно-вогнищева інфекційна хвороба з групи спірохетозів, що вражає шкіру, суглоби, серцево-судинну та нервову системи. Шкірним проявом ЛБ є мігруюча еритема (МЕ), що відповідає ранній локалізованій стадії недуги. Зазвичай вона виникає в межах 30 днів після присмокування кліща [1]. Ознаками МЕ є пляма або папула рожево-червонуватого кольору, овальної форми, з центральним просвітленням (не у всіх випадках), поступовим збільшенням у розмірах (часто  $> 5$  см на момент встановлення діагнозу), відцентровим поширенням. У місці присмокування кліща, після його відторгнення, може зберігатися

слід. Також МЕ може відображати ранню дисеміновану стадію ЛБ, якщо у хворого з'являються множинні мігруючі еритеми (ММЕ). Про генералізацію процесу свідчать болі голови, скутість в шії, гарячка, озноб, артралгії, міальгії, симптоми ураження нервової та серцево-судинної систем.

МЕ та ММЕ можуть зникати самостійно (протягом декількох тижнів), проте збудник ЛБ, *B. burgdorferi s. l.*, часто зберігається в шкірі та гемато- чи лімфогенно розповсюджується в організмі людини [2]. За відсутності належного етіотропного лікування у 10-20 % пацієнтів розвивається нейробореліоз, у 1-10 % – Лайм-

кардит, у 2–10 % – Лайм-артрит, у <5 % – хронічний атрофічний акродерматит [3].

Рання етіотропна терапія із застосуванням ефективних антибактерійних препаратів дає сприятливий прогноз для пацієнтів із ЛБ [4]. Проте близько 10–20 % хворих, за даними CDC, продовжують скаржитися на втому, біль голови, суглобів і м'язів, а також нейрокогнітивні розлади, які можуть тривати 6 місяців і більше, не зважаючи на лікування [5].

Для діагностики ЛБ застосують методи, спрямовані на пряму детекцію збудника, його антигенів або ДНК/РНК: культуральний; мікроскопічний; молекулярно-біологічний (ПЛР); реакцію прямої імуофлуоресценції та серологічні методи: реакцію непрямої імуофлуоресценції (РНІФ); імуоферментний аналіз (ІФА); метод імунного блотингу. Доведено, що на стадії еритемної форми ЛБ (ЕФ ЛБ) серологічні дослідження мають слабку чутливість (30–40 %) [6].

Триває пошук інших, інструментальних методів діагностики шкірних проявів ЛБ. Одним із них є дистанційна термографія, яка широко застосовується у різних галузях медицини [7]. Актуальним залишається використання цього методу для діагностики уражень шкіри: локалізованої склеродермії, алергічних реакцій, пухлин [8–10]. Науковці ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського активно використовують цей метод для діагностики таких інфекційних захворювань, як бешіа, респіраторні інфекції, гострі та хронічні тонзиліти [11, 12], субклінічна форма МЕ [13].

Метод дистанційної термографії надає інформацію про фізіологічні та патологічні процеси в організмі, завдяки реєстрації та інтерпретації розподілу температури шкіри різних ділянок тіла людини [14]. Він заснований на оцінці різниць температури ( $\Delta T$ ) уражених, симетричних і неушкоджених сегментів тіла людини. Підвищення температури окремої анатомічної ділянки в основному пов'язане із запаленням або інфекційним процесом, зниження – часто ознака судинної чи пухлинної патології. Основними перевагами застосування дистанційної термографії є висока чутливість, неінвазивність, безболісність і безконтактність даного методу, можливість швидкого проведення та здійснення об'єктивної оцінки зображень.

**Мета дослідження.** Дослідити показники різниці температур ( $\Delta T$ ) ураженої та здорової ділянок шкіри у хворих із ЕФ ЛБ до та після етіотропного лікування недуги, в тому числі залежно від дисемінації процесу, використавши метод дистанційної термографії.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням був 31 хворий з ЕФ ЛБ. Пацієнти перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в

КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» та інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня швидкої допомоги». Серед них 17 (54,84 %) чоловіків та 14 (45,16 %) жінок. Середній вік обстежених – (44,19±12,68) року. Діагноз ЛБ встановлювали згідно з МКХ 10. У дослідження не залучали пацієнтів із хронічними захворюваннями судин.

Усі пацієнти дали відповідь на уніфіковану анкету-опитувальник, розроблену науковцями ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України і Державної Вищої школи імені Папи Іоана-Павла II (Бяла Подляска, Польща).

Для серологічного підтвердження Лайм-бореліозу використали двоступню діагностику. На першому етапі визначали специфічні антитіла IgM і/чи IgG до антигенів комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватці крові пацієнтів імуоферментним методом з використанням тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина): антитіла класу М – тест-системою Anti-Borrelia burgdorferi ELISA (IgM), класу G – Anti-Borrelia plus VIsE ELISA (IgG). На другому етапі отримані позитивні та проміжні результати ІФА підтверджували методом імунного блотингу, за допомогою тест-систем EUROLINE *Borrelia* RN-AT, Euroimmun AG (Німеччина). Отримані результати оцінювали за рекомендаціями виробника.

Усі пацієнти отримали таке лікування: доксицикліну гідрохлорид по 200 мг у день (у 2 прийоми по 100 мг) протягом 14 днів, карсил і краплі хілак у середньотерапевтичних дозах.

Термографічні дослідження проводили у приміщенні з постійним температурним режимом 18–22 °С, екранували активні джерела тепла, домагалися припинення повітряних потоків. Забезпечували термоадаптацію пацієнтів протягом 20 хвилин.

Дослідження проводили медичним тепловізором ULIRVISION T1-120. Ділянками інтересу були зона еритеми і доколишніх тканин, а також симетрична частина тіла при ураженні кінцівок чи тулуба (рис. 1). Термографію проводили двічі: при звертанні пацієнта та після зникнення видимої еритеми на шкірі.

Для аналізу термографічних зображень використовували програмний пакет «IRSee Software», патологічне вогнище за допомогою показника різниці температур ( $\Delta T$ ) між ураженою та здоровою ділянками (норма  $\leq 0,5$  °С). Враховували форму, топографічне розташування, ступінь забарвлення МЕ. Використовували протокол Гламорган (атлас термографічної картини здорової шкіри) для співставлення та об'єктивізації даних [15]. Коефіцієнт випромінювання шкіри на термограмах становив 0,96.



Рис. 1. Термографічна картина ЕФ ЛБ лівої гомілки, вигляд спереду (вогнищевий розігрів) у пацієнта Г, 43 р.

Статистичне опрацювання проводили за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA».

**Результати досліджень та їх обговорення.** 22 (71,0 %) із 31 пацієнта з еритемною формою ЛБ вказали на напад кліща, 9 (29,0 %) не пам'ятали цього, але пов'язували виникнення захворювання з частим відвідуванням лісу. Середній час появи МЕ після присмокування кліща склав  $(21 \pm 8,87)$  дня.

Залежно від дисемінації процесу, 20 (64,5 %) осіб із ЕФ ЛБ з дисемінацією склали першу групу, 11 (35,5 %) лише із МЕ увійшли в другу групу. У 18 (58,1 %) була однотонна, рівномірно забарвлена

еритема, у 13 (41,9 %) – кільцеподібна. МЕ тривала  $(23,13 \pm 9,61)$  дня і зникала через  $(7,61 \pm 5,40)$  дня після початку етіотропної терапії.

Методом двоетапного серологічного дослідження (ІФА та імуноблот) специфічні IgM і/чи IgG до *B. burgdorferi s. l.* виявлено в сироватках крові 23 (74,2 %) пацієнтів із ЕФ ЛБ.

Співставлено  $\Delta T$  вогнищ еритеми у хворих із ЕФ ЛБ до та після лікування. Встановлено суттєве її зниження у всіх обстежених після лікування ( $p < 0,001$ ) (табл. 1). Така закономірність стосувалася як локальної, так і дисемінованої ЕФ ЛБ ( $p < 0,05$ ), без різниці між групами.

Таблиця 1

Показники перепаду температури ( $\Delta T$ ) еритеми у хворих на ЛБ до та після лікування

Група	$\Delta T$ °C		p
	до лікування	після лікування	
Загалом (n=31)	1,10 (0,40; 1,70)	0,40 (0,30; 0,90)	<0,001*
ЕФ ЛБ із дисемінацією (n=20)	0,85 (0,40; 1,35)	0,45 (0,30; 1,00)	<0,001*
ЕФ ЛБ без дисемінації (n=11)	1,40 (0,80; 2,00)	0,40 (0,20; 0,50)	<0,05*
p	>0,05	>0,05	

Примітка: \* – статистично достовірні результати.

Встановлено, що показник різниці температур ( $\Delta T$ ) між ураженою та здоровою ділянками як до лікування, так і після у хворих був неоднаковим. Відповідно усіх обстежених поділили на 3 групи: I група – до лікування  $\Delta T > 0,5$  °C, після –  $\leq 0,5$  °C; II група – до лікування  $\Delta T > 0,5$  °C, після –  $> 0,5$  °C; III група – до лікування  $\Delta T \leq 0,5$  °C, після –  $\leq 0,5$  °C (табл. 2).

Проведено аналіз тривалості еритеми, в днях, у кожній групі зокрема. Встановлено, що вона була довшою у пацієнтів III групи порівняно з такими I групи:  $31,56 \pm 6,89$  проти  $22,83 \pm 9,58$  ( $p < 0,05$ ), та обстежених II групи:  $31,56 \pm 6,89$  проти  $15,90 \pm 4,93$  ( $p < 0,001$ ). Проте час зникнення еритеми після проведеного лікування суттєво не відрізнявся (табл. 3).



Таблиця 2

Групи пацієнтів із МЕ залежно від показника різниці температур ( $\Delta T$ ) між ураженою та здоровою ділянками, до та після лікування, (n=31)

Група	n	%	Довірчий інтервал (95 % ДІ)
I група (до лікування $\Delta T > 0,5$ °C, після $\leq 0,5$ °C)	12	38,71	20,00; 67,62
II група (до лікування $\Delta T > 0,5$ °C, після $> 0,5$ °C)	10	32,36	15,47; 59,32
III група (до лікування $\Delta T \leq 0,5$ °C, після $\leq 0,5$ °C)	9	29,03	13,28; 55,11

Таблиця 3

Тривалість МЕ та час її зникнення після прийому антибіотиків у різних групах залежно виділених груп хворих (n=31)

Показник	I група (n=12)	II група (n=10)	III група (n=9)	Тест Тьюкі
Тривалість еритеми, дні	22,83±9,58	15,90±4,93	31,56±6,89	$p_{I-II} > 0,05$ ; $p_{I-III} < 0,05^*$ ; $p_{II-III} < 0,001^*$
Час зникнення еритеми після прийому антибіотика, дні	6,42±4,85	6,80±3,01	10,11±7,54	$p_{I-II} > 0,05$ ; $p_{I-III} > 0,05$ ; $p_{II-III} > 0,05$

Примітка: \* – статистично достовірні результати.

Досліджено взаємозв'язок між тривалістю МЕ та показником різниці температур ( $\Delta T$ ) ураженої і здорової ділянок шкіри до та після лікування. Встановлено достовірні зворотні кореляції (рис. 2 та 3).

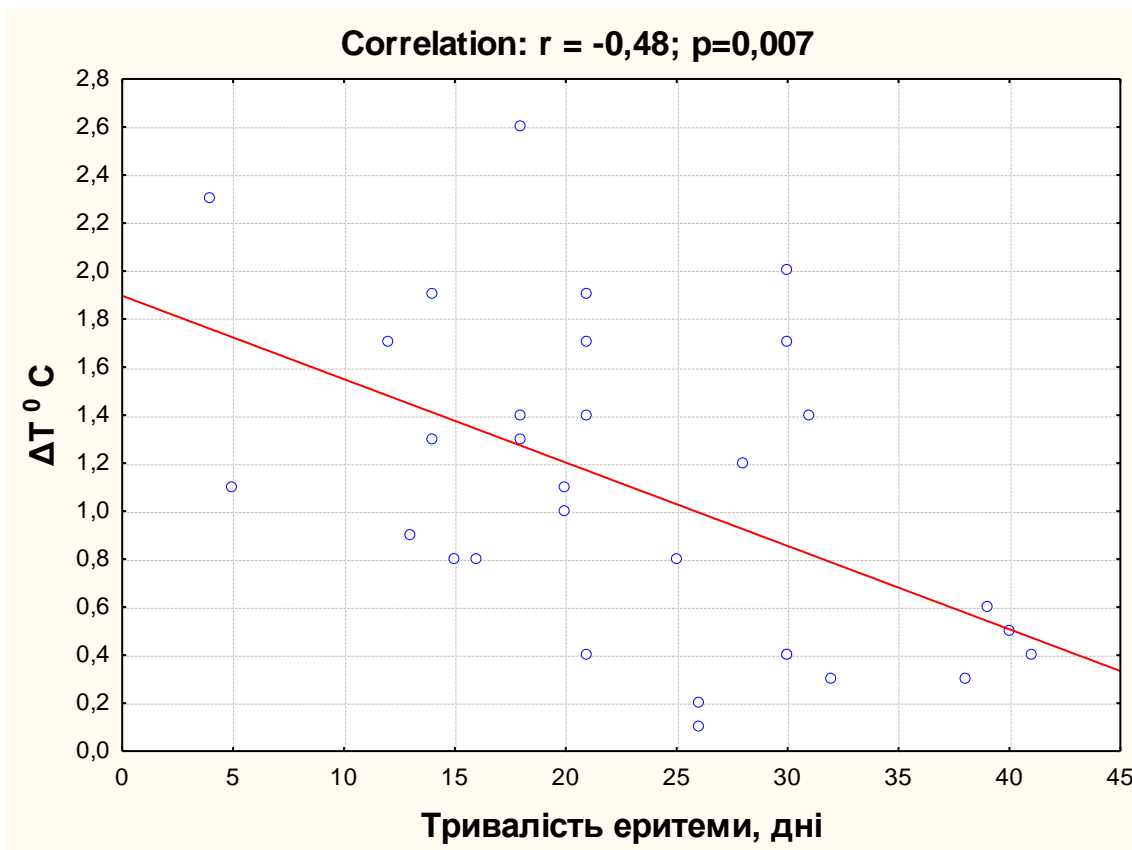


Рис. 2. Взаємозв'язок між тривалістю еритеми та  $\Delta T$  до лікування.

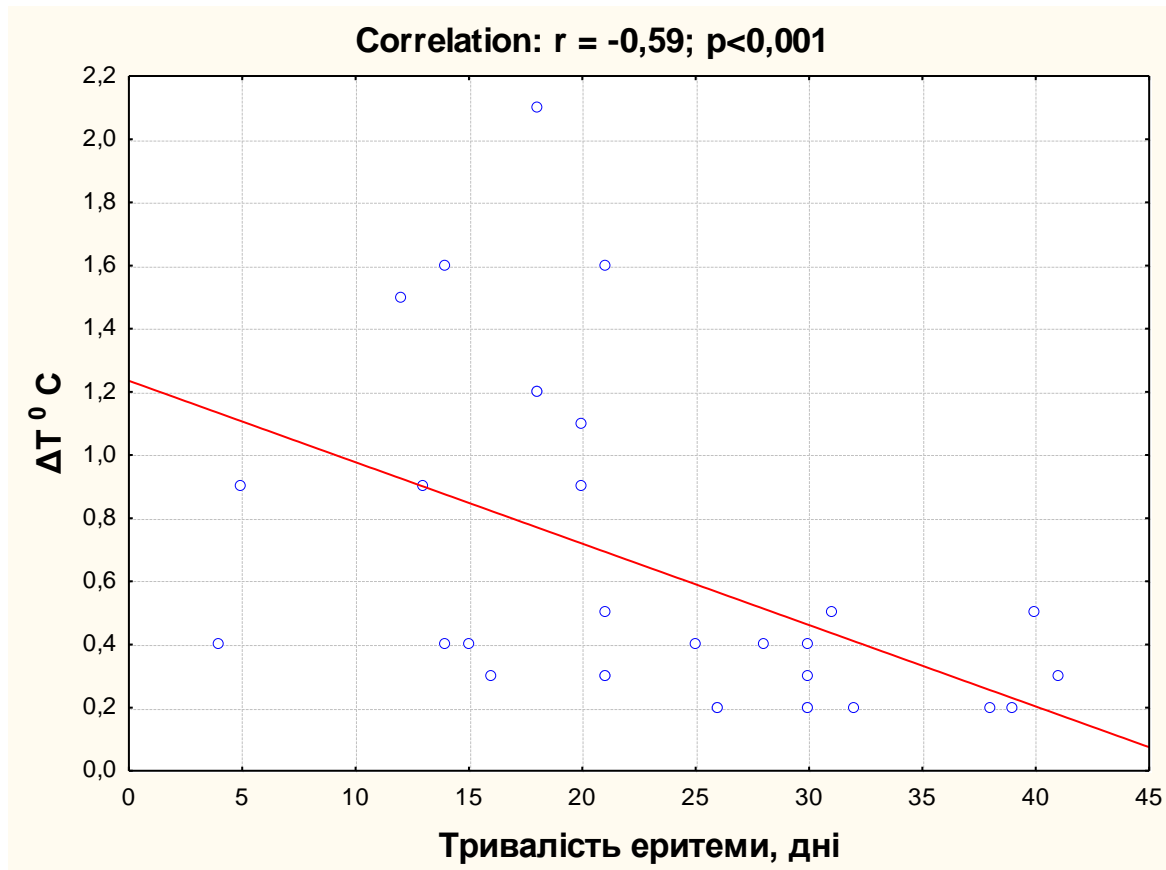


Рис. 3. Взаємозв'язок між тривалістю еритеми та ΔT після лікування.

Отриманий нами результат – наявність статистично достовірного зворотного кореляційного зв'язку між тривалістю МЕ та показником різниці температур (ΔT) ураженої і здорової ділянок шкіри до та після лікування ЛБ – можна пояснити саме зменшенням локального запалення в ураженій ділянці шкіри (МЕ), яке зумовлене присутністю в ній *B. burgdorferi s. l.*, збудника ЛБ [16, 17].

Співзвучні результати отримали науковці кафедри біохімії та молекулярної біології, а також відділу інфекційних хвороб медичного коледжу м. Нью-Йорк, США, якими встановлено обернений кореляційний зв'язок між кількістю виявлених борелій у біоптаті шкіри із зони МЕ та тривалістю МЕ ( $p < 0,05$ ), а також її розміром ( $p < 0,05$ ) [18].

**Висновки.** 1. Під впливом комплексного лікування ЛБ із застосуванням антибіотиків відбувається зниження перепаду температур (ΔT) ділянки мігруючої еритеми, як одинарної, так і дисемінованої.

2. Найдовша тривалість еритеми була у пацієнтів без локального розігріву у ділянці МЕ ( $\Delta T \leq 0,5$  °C) до лікування (III група), порівняно з хворими, які мали діагностично вагомий перепад температури ( $\Delta T > 0,5$  °C) до лікування (I та II групи),  $p < 0,05$  і  $< 0,001$  відповідно.

3. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між тривалістю МЕ та показником різниці температур (ΔT) ураженої та здорової ділянок шкіри як до проведення етіотропного лікування ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), так і після нього ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,001$ ).

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Виконане дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Моно- і змішані інфекції, що передаються кліщами, вдосконалення лікувально-діагностичних технологій і заходів біобезпеки» (№ державної реєстрації 0120U104348), яка фінансується МОЗ України.

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

**Гук М.Т.** – концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті;

**Андрейчин М.А.** – аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, остаточне затвердження статті;

**Шкільна М.І.** – аналіз та інтерпретація даних, редагування статті;

**Запорожан С.Й.** – аналіз та інтерпретація даних, редагування статті.



**Список використаної літератури**

1. Shkilna M. Clinical and epidemiological characteristics of erythema migrans in the inhabitants of ternopil region. *Dermatology and Venerology*. 2019;(1):37-41. DOI:10.33743/2308-1066-2019-1-37-41
2. Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouiller K, Gehanno J, Rabaud C et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019;49(5):335-346. DOI:10.1016/j.medmal.2019.05.001
3. Torbahn G, Hofmann H, Allert R, Freitag M, Dersch R, Fingerle V et al. Efficacy and safety of pharmacological agents in the treatment of erythema migrans in early Lyme borreliosis—systematic review protocol. *Systematic Reviews*. 2016;5(1). DOI:10.1186/s13643-016-0251-3
4. Hu L. Lyme Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164(9):ITC65. DOI:10.7326/AITC201605030
5. Post-Treatment Lyme Disease Syndrome | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [cited 8 August 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/lyme/postlds/index.html>
6. Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019;49(2):121-132. DOI:10.1016/j.medmal.2018.11.011
7. Venger Y, Gordienko V, Dunaevskiy V, Kotovskiy V, Maslov V. Application of Thermography in Ukraine. *Nauka ta innovacii*. 2015;11(6):5-15. DOI: doi.org/10.15407/scin11.06.005
8. Distancionnoe termometricheskoe issledovanie izmenennyh kozhnyh pokrovov u bol'nyh ochagovoj sklerodermiej / M. A. Ata // *Dermatologija ta venerologija*. – 2018. – № 2. – P. 50-53. [in Russian]
9. Anzengruber F, Alotaibi F, Kaufmann L, Ghosh A, Oswald M, Maul J et al. Thermography: High sensitivity and specificity diagnosing contact dermatitis in patch testing. *Allergology International*. 2019;68(2):254-258. DOI:10.1016/j.alit.2018.12.001
10. Magalhaes C, Vardasca R, Mendes J. Recent use of medical infrared thermography in skin neoplasms. *Skin Research and Technology*. 2018;24(4):587-591. DOI: 10.1111/srt.12469
11. Andreychyn M, Kopcha V, Klymnyuk S, Andreichyn I, Kopcha Y, Halamba A. Thermographic differential diagnosis of acute tonsillitis and exacerbation of chronic tonsillitis. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(3):417-422.
12. Dystantsiina termografii ta yii znachennia dlia diahnozyky hostroho tonzylitu / M. A. Andreichyn, Yu. V. Kopcha // *Infektsiini khvoroby*. – 2016. – № 3. – P. 82-88. [in Ukrainian]
13. Andreichyn M. A., Korda M. M., Kopcha V. S., Shkilna M. I. Sposib diahnozyky bez erytemnoi formy khvoroby Laima : patent na korysnu model № 133091, Ukraina, MPK A61V 5/01, G01K 7/42. № U 2017 07 608; zaiavl. 18.07.2017; opubl. 25.05.2018, Biul. № 8. [in Ukrainian].
14. Rossignoli I, Benito P, Herrero A. Reliability of infrared thermography in skin temperature evaluation of wheelchair users. *Spinal Cord*. 2014;53(3):243-248. DOI:10.1038/sc.2014.212.
15. The Glamorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body [Internet]. ResearchGate. 2021 [cited 8 August 2021]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/233420893\\_The\\_Glamorgan\\_Protocol\\_for\\_recording\\_and\\_evaluation\\_of\\_thermal\\_images\\_of\\_the\\_human\\_body](https://www.researchgate.net/publication/233420893_The_Glamorgan_Protocol_for_recording_and_evaluation_of_thermal_images_of_the_human_body)
16. Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld K, Huppertz H, Krause A, Rauer S et al. Cutaneous lyme borreliosis : guideline of the German Dermatology Society. DOI:10.3205/000255.
17. Eldin C, Raffetin A, Bouiller K, Hansmann Y, Roblot F, Raoult D et al. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019;49(2):121-132.
18. Liveris D, Wang G, Girao G, Byrne D, Nowakowski J, McKenna D et al. Quantitative Detection of *Borrelia burgdorferi* in 2-Millimeter Skin Samples of Erythema Migrans Lesions: Correlation of Results with Clinical and Laboratory Findings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40(4):1249-1253. DOI: 10.1128/JCM.40.4.1249-1253.2002.
19. Stupica D, Lusa L, Maraspin V, Bogović P, Vidmar D, O'Rourke M et al. Correlation of Culture Positivity, PCR Positivity, and Burden of *Borrelia burgdorferi* Senu Lato in Skin Samples of Erythema Migrans Patients with Clinical Findings. *PLOS ONE*. 2015;10(9):e0136600. DOI: 10.1371/journal.pone.0136600.
20. Gurjarpadhye AA, Parekh MB, Dubnika A, Rajadas J, Inayathullah M. Infrared Imaging Tools for Diagnostic Applications in Dermatology. *SM J Clin Med Imaging*. 2015;1(1):1-5. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26691203; PMCID: PMC4683617.
21. Adam M, Ng E, Tan J, Heng M, Tong J, Acharya U. Computer aided diagnosis of diabetic foot using infrared thermography: A review. *Computers in Biology and Medicine*. 2017;91:326-336. DOI: 10.1016/j.combiomed.2017.10.030.
22. Schuster A, Thielecke M, Raharimanga V, Ramarokoto C, Rogier C, Krantz I et al. High-resolution infrared thermography: a new tool to assess tungiasis-associated inflammation of the skin. *Tropical Medicine and Health*. 2017;45(1). DOI: 10.1186/s41182-017-0062-9.

**Стаття надійшла до редакції: 15.04.2021 р.**

© О.І. Лях, 2021

УДК 616.24-002.2-008.6-08

## Можливості корекції дисбалансу цитокінів та ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ

О.І. Лях

*Ужгородський національний університет, медичний факультет №2, кафедра внутрішніх хвороб, Ужгород*

### Реферат

У даній статті наведені результати досліджень, присвячених проблемі ведення та лікування поєднаної патології ХОЗЛ у асоціації з ГЕРХ. Проведено оцінку ефективності комплексної терапії із включенням препарату ребаміпід на дисбаланс цитокінів та ендотеліальну дисфункцію у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ.

**Ключові слова:** ендотелій, простагландин E2, хронічне обструктивне захворювання легень, ребаміпід.

### Possibilities of correction of cytokine imbalance and endothelial dysfunction in patients with COPD with combined GERD

O.I. Lyakh

*Uzhhorod National University, Medical Faculty №2, Department of Internal Medicine, Uzhhorod*

### Abstract

This article presents the results of research on the management and treatment of combined pathology of COPD in association with GERD. The effectiveness of complex therapy with the inclusion of rebamipide on cytokine imbalance and endothelial dysfunction in patients with COPD with combined GERD was evaluated.

**Вступ.** ХОЗЛ є прогресуючим захворюванням, що проявляється переважно такими легеневиими синдромами: мукоциліарна недостатність, бронхіальна обструкція, емфізема легень та загальний інтоксикаційний синдром [14]. У хворих на ХОЗЛ, окрім легневих проявів, визначаються і позалегеві, в патогенезі яких має місце імунологічне запалення, що веде до хронічної гіпоксії тканин та призводить до порушення роботи всіх органів і систем [9]. У редакції Глобальної ініціативи з діагностики та лікування ХОЗЛ (GOLD, 2011), у самому його визначенні підкреслено, що коморбідні стани впливають на загальну тяжкість захворювання [1].

Реалізацію більшості ланок патогенезу різних захворювань спричиняє порушення функції ендотелію [10]. Ендотелій відіграє ключову роль у стимуляції судинного тону, продукує вазоактивні речовини та бере участь у процесах гомеостазу, гемостазу і запалення. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – це порушення регуляції тону судин внаслідок змін синтезу біологічно активних речовин, зокрема вазодилататорів (оксиду азоту, NO) та вазоконстрикторів (ендотеліну-1, ET-1). ET-1 – це біологічно активний пептид широкого спектра дії, що є одним із найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію [13].

До факторів ризику пошкодження ендотелію відносять запалення із підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (ФНП-а, ІЛ-8). Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є частою супутньою патологією ХОЗЛ [8], при якій спостерігаються дисбаланс цитокінів та дисфункція ендотелію [2, 5].

Існує велике число «пускових механізмів», що викликають імунологічні реакції, які залучають

різні типи клітин крові і біологічно активних факторів, тому можна вважати, що у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ ці механізми також порушені, що обумовлює в патогенетичному плані прогресування даної поєднаної патології [4]. Як при ХОЗЛ, так і при супутніх гастропатіях відбувається збільшення рівня прозапальних цитокінів, таких як ФНП-а, ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-8 та інтерферону- $\gamma$  у 15–20 разів. При регенераторно-відновлювальних процесах відбувається посилене утворення ІЛ-4, простагландину F $2\alpha$  [12]. Хронічне обструктивне захворювання легень характеризується істотним наростанням кількості макрофагів, нейтрофілів, CD8 + Т-лімфоцитів у системному кровотоці та в ділянці запалення, де основними медіаторами запального процесу є лейкотрієн В $4$ , ІЛ-8, ФНП- $\alpha$  [4,11].

Наведені дані свідчать, що поєднана патологія травного каналу та бронхо-легеневого апарату є складним патологічним процесом. Вона вимагає більш глибокого вивчення пошуку нових альтернативних методів лікування, оскільки даних щодо вдалої комбінації ліків, які б одночасно впливали на всі ланки патогенезу ХОЗЛ та ГЕРХ досі ще не знайдено.

**Мета дослідження.** Вивчити вплив комплексної терапії із включенням препарату ребаміпід на дисбаланс цитокінів та ендотеліальну дисфункцію у хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилось 60 хворих, котрі лікувались у пульмонологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» із діагнозом ХОЗЛ II гр. В у поєднанні з ГЕРХ. Середній вік обстежуваних складав 55 $\pm$ 1,64 року. Серед обстежуваних пацієнтів за статтю перева-

жали чоловіки – 70,0 % (42 із 60). Усі обстежувані підписували інформовану згоду, методологія якої відповідала Гельсінській декларації 1975 року та її перегляду 1983 року та була затверджена локальною комісією УжНУ з біоетики (Протокол №1 від 10.01.2020). Критеріями включення у дослідження був підтверджений діагноз хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD II) та або ГЕРХ і вік більше 40 і менше 70 років.

Критерії виключення: вік молодше 18 і старше 70 років, прийом кортикостероїдів per os, наявність супутніх захворювань органів дихання, травлення, серцево-судинної системи, злоякісні новоутворення, відмова хворого від дослідження.

Діагноз ХОЗЛ підтверджений згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 року Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» та положеннями, сформульованими в документі GOLD [2011] [6]. Діагноз ГЕРХ виставляли при наявності відповідних скарг та результатів інструментальних досліджень – позитивного тесту з рабепразолом, фіброгастроуденоскопії (ФГДС) і інтрагастральної рН-метрії з урахуванням Монреальського консенсусу (2006), Гштадтського керівництва зі стратегії лікування ГЕРХ і МКХ-10, а також відповідно до вітчизняних протоколів надання медичної допомоги (наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року) [7].

Загальноклінічні, біохімічні та серологічні дослідження проводились у атестованих лабораторіях ЗОКЛ імені Андрія Новака, ОКІЛ м. Ужгорода та комерційних лабораторіях («Діла» та «Сінево»). ФЕГДС виконано за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором «Pentax» EPM-3300, під час якого виявляли будь-які патологічні зміни стравоходу та/або шлунка та ступінь варикозного розширення вен стравоходу. У всіх хворих на ХОЗЛ+ГЕРХ та у 30 здорових осіб контрольної групи досліджували вміст ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN $\gamma$ , ІFN $\gamma$ / ІЛ-4, ТНФ- $\alpha$ , ендотеліну-1 та простагландин Е2 у сироватці крові методом ІФА з використанням ELISA-наборів для кількісного виміру відповідно до методик, запропонованих

виробниками: BIOSOURCE (США) та DRG (Німеччина). Підрахунок результатів здійснювали за допомогою приладу Stat Fax (США).

У рамках проведеного дослідження оцінювали ефективність комплексної терапії хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГЕРХ. Усі хворі отримували базисне лікування ХОЗЛ відповідно до існуючих вітчизняних і міжнародних рекомендацій, що включало бета-2-агоністи тривалої дії, антихолінергічні засоби тривалої дії, а також бета 2-агоністи короткої дії в залежності від потреби.

Залежно від завдань та варіантів фармакотерапії хворі розділені на дві групи. Групи були репрезентативні за віком та статтю. Група 1а (n=34) отримувала комплексну терапію, яка складалася з базисної терапії ХОЗЛ в поєднанні з антирефлюксною із застосуванням рабепіміду, а група 1б (n=26) – базисну терапію ХОЗЛ в поєднанні з антирефлюксною без застосування рабепіміду.

Антирефлюксна терапія включала: призначення інгібітора протонної помпи (ІПП) – рабепразолу в дозі по 20 мг вранці, за 30 хв до їди, протягом 8 тижнів з переходом на терапію «на вимогу» та ітоприда гідрохлорид по 50 мг 3 рази на добу протягом 1 місяця. Рабепімід призначали по 100 мг 3 рази на добу протягом 1 місяця.

Ефективність проведеної терапії оцінювали на за динамікою клінічного перебігу хвороби та показників цитокінів і ендотеліальної дисфункції: ІЛ-4, ІЛ-6, ІFN $\gamma$ , ІFN $\gamma$ / ІЛ-4, ТНФ- $\alpha$ , ендотеліну-1, простагландину Е2.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

**Результати досліджень та їх обговорення.** При вивченні отриманих лабораторних даних встановлено, що у пацієнтів групи 1а і 1б до лікування спостерігається підвищення всіх гострофазових та прозапальних показників порівняно з контрольною групою, де всі ці показники перебували в межах норми при  $p < 0,05$ .

Таблиця 1

Динаміка показників цитокінів у результаті проведеного лікування

Показник	До/ Після (1/2)	Група 1а (n=34)	Група 1б (n=26)	Контрольна група (n=30)
Лейкоцити 10*12/л	1	12,1±0,6	13,2±1,1	6,5±1,3
	2	7,3±0,7	9,2±0,8	6,3±1,2
Нейтрофіли %	1	73,2±2,4	74,1±2,6	67,2±3,1
	2	67,2±1,7	68,1±1,6	69,1±2,8
ШОЕ мм/год	1	16 ±3,2	15 ±3,7	6±4,1
	2	11 ±1,2	10 ±2,5	5±3,5
СРП мг/л	1	14,3±2,8	16,2±2,5	3,3 ±1,5
	2	3,3±0,6	3,4±0,8	2,1 ±1,9
ІЛ-4, пг/мл	1	10,4±2,1	13,5±0,5	4,1±0,6
	2	7,4±1,1	8,5±0,7	3,2±0,4

Продовження таблиці 1

Інтерферон гамма (IFN $\gamma$ ) пг/мл	1	118,2 $\pm$ 11,8*	120,1 $\pm$ 11,9*	12,1 $\pm$ 1,1
	2	21,1 $\pm$ 3,8	24,2 $\pm$ 5,5	13,2 $\pm$ 2,3
IFN $\gamma$ / ІЛ-4	1	23,7 $\pm$ 11,2*	29,3 $\pm$ 9,2*	7,1 $\pm$ 1,4
	2	6,6 $\pm$ 3,2	9,2 $\pm$ 2,2	6,7 $\pm$ 1,3
ІЛ-6, пг/мл	1	17,4 $\pm$ 1,3*	18,5 $\pm$ 0,8*	6,8 $\pm$ 1,7
	2	7,1 $\pm$ 0,9	8,2 $\pm$ 1,3	5,3 $\pm$ 1,4

Примітки: \* – різниця достовірна (p&lt;0,05); а – до лікування; б – після лікування.

Також у хворих вищевказаних груп спостерігалось підвищення майже у 10 разів рівня IFN $\gamma$  у порівнянні з контрольною групою, що припускає активізацію клітинної ланки імунітету при поєднаній патології. Підвищене майже у 3 рази співвідношення між IFN $\gamma$ / ІЛ-4 свідчить про наявність дисбалансу в імунній системі у хворих із супут-

ньою ГЕРХ. У групах 1а і 1 б – виявлено підвищення прозапального цитокіну ІЛ-6 у 2 рази в порівнянні з групою контролю, що провокує надмірну і нерегульовану імунну відповідь, яка в свою чергу підтримує хронічне запалення навіть у періоді ремісії.

Таблиця 2

Показники ендотелію та рівня простагландину E2 до і після лікування

Показники	До/після	Група 1а (n=34)	Група 1б (n=26)	Контрольна група (n=30)
Ендотелін-1 (ЕТ-1), пг/мл	1	15,2 $\pm$ 1,1*	16,3 $\pm$ 0,3*	3,9 $\pm$ 0,2
	2	4,9 $\pm$ 0,3	5,5 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,4
Простагландин E2, пг/мл	1	490,4 $\pm$ 101,1*	510,5 $\pm$ 183,5*	1470,1 $\pm$ 102,4
	2	1300,3 $\pm$ 193,2	1188,1 $\pm$ 164,1	1500,3 $\pm$ 104,1

Примітки: \* – різниця достовірна (p &lt; 0,05); а – до лікування; б – після лікування.

Щодо рівнів ендотеліну-1 у сироватці хворих, виявлено його підвищення у 4 рази у групах з коморбідною ГЕРХ, в порівнянні з групою порівняння, що є показником ендотеліальної дисфункції у хворих на ХОЗЛ поєднаною з ГЕРХ, відповідно при p < 0,05.

Вміст простагландину E2 в сироватці крові пацієнтів групах 1а і 1б був у 3 рази нижчим, ніж у пацієнтів групи 2, що вказує на зниження захисних властивостей слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, відповідно при p<0,05.

Після проведеного лікування у пацієнтів спостерігається клінічно значуще зниження показників системного запалення, що краще видно в групі з застосуванням ребаміпіду.

Таким чином, антирефлюксна терапія у хворих на ХОЗЛ в поєднанні з ГЕРХ усуває основний патогенетичний фактор (кислотний рефлюкс), який є активатором запального процесу в стравоході і дихальних шляхах.

**Висновки.** 1. Застосування препарату ребаміпід у комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ із поєднаною ГЕРХ позитивно впливає на дисбаланс цитокінів та усуває дисфункцію ендотелію за вмістом ЕТ-1 і NO.

2. Комплексна антирефлюксна терапія із включенням препарату ребаміпід сприяє не тільки зменшенню симптомів ГЕРХ, а і проявляє тенденцію до нормалізації показників функції зовнішнього дихання, тим самим покращує перебіг ХОЗЛ.

### Список використаної літератури

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Хронічне обструктивне захворювання легень. Київ. 2020. [http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova\\_hozl\\_2020.pdf](http://www.ifp.kiev.ua/ftp1/metoddoc/nastanova_hozl_2020.pdf)
2. Бобик Л. Р., Левинська, Н. І., Піддубна, А. А., Вівсьяник, В. В., & Сажин, Н. І. (2018). Метаболічні особливості ерозивно-виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Young*, 63(11).
3. Горшкова А. А. (2020). Helicobacter pylori-асоційований гастрит у дітей. *Forcipe*, 3(S), 643-644
4. Єрмоленко О. В. (2014). Динаміка клінічних проявів та показників стану енергетичного метаболізму у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі хронічного обструктивного захворювання легень. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*, (1), 106-119.
5. Лемко О. І., Вантюх Н. В. (2017). Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень. *Частина II. № 2. С. 91-97.* Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ\\_2017\\_2\\_17](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UTJ_2017_2_17).

6. Наказ МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» : [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://document.ua/pro-zatverdzhennja-ta-vprovadzhennja-mediko-tehnologichnih-d-doc166218.html>.
7. Наказ МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба». [Електронний ресурс]. Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20131031\\_0943.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131031_0943.html)
8. Островський М. М., Корж Н. В. (2019). Маркери системного запалення та надмірна маса тіла у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із III ступенем бронхообструкції. *Астма и Аллергия*, (2), 10-16.
9. Тодоріко Л. Д. (2019). Формування системних проявів та визначення предикторів прогресування при хронічному обструктивному захворюванні легень за результатами факторного аналізу. *Український пульмонологічний журнал*, (1), 49-54.
10. Фадєєнко Г. Д., Гальчінська В. Ю., Чернова В. М., Кушнір І. Е., & Соломенцева Т. А. (2016). Роль дисфункції ендотелію в розвитку та прогресуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в поєднанні з ішемічною хворобою серця. *Сучасна гастроентерологія*, (6), 12-17.
11. Хренов А. А., Федосеева В. М., & Шинкаревский П. В. (2017). Влияние хронической бронхообструктивной патологии и длительного стажа табакокурения на эндотелиальную дисфункцию у больных с h. рyлогі-негативними ерозиями желудка. *Ученые записки Крымского инженерно-педагогического университета. Серия: Биологические науки*, (1), 101-104.
13. Davenport A. P., Hyndman K. A., Dhaun N., Southan C., Kohan D. E., Pollock J. S.,... & Maguire J. J. (2016). Endothelin. *Pharmacological reviews*, 68(2), 357-418.
14. Jones P. W., Adamek L., Nadeau G., & Banik N. (2013). Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *European Respiratory Journal*, 42(3), 647-654.
15. Khan H. N., Suleman A., Ullah R., Abdullah A., & Naz S. (2018). Gastro Oesophageal Reflux Diseases In Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 30(1), 64-66.

**Стаття надійшла до редакції: 5.04.2021 р.**

## Порівняльна характеристика тромболітичної терапії та коронарографії з наступним стентуванням, зниження ризику ранньої смертності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом ST

М.Ф. Матчук<sup>1</sup>, М.В. Бичко<sup>3</sup>, Л.І. Балінт<sup>2</sup>, І.І. Когутич<sup>3</sup>, С.А. Цьока<sup>3</sup>, О.О. Куцин<sup>3</sup>, Я.М. Бичка<sup>3</sup>, А.В. Курах<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НКП Рахівська районна лікарня, <sup>2</sup>Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії, <sup>3</sup>Ужгородський національний університет, Ужгород

### Реферат

У статті висвітлено тактику надання невідкладної допомоги при гострому інфаркті міокарда. Порівняння ефекту фібринолітичної терапії на догоспітальному етапі та в умовах лікарняного закладу щодо проведення коронарографії з наступним стентуванням, з метою зниження ризику ранньої смертності у хворих на гострий інфаркт міокарда. Проведено клініко-статистичний аналіз, та використано матеріали Рахівської станції Екстреної медичної допомоги, при яких основним джерелом інформації служили карти виклику (ф-110/0) за 2017 рік з приводу гострого коронарного синдрому, всього було 98 викликів. При наданні екстреної медичної допомоги всі хворі обстежені електрокардіографічно у 12 відведеннях, уточнені дані про час, інтенсивність та тривалість виникнення болю в ділянці серця. Використання золотого стандарту невідкладного лікування гострого інфаркту міокарда (тромболітична терапія + коронарографічне обстеження з наступним стентуванням) знижує 30-денну летальність. Отриманий досвід показав, що догоспітальний тромболізис дозволяє виграти в часі від 45 хвилин до 230 хвилин, в порівнянні з традиційною схемою, коли всі втручання проводяться вже в стаціонарних умовах.

**Ключові слова:** тромболітична терапія, черезшкірне коронарне втручання, гострий інфаркт міокарда з підйомом ST, золотий стандарт.

### Comparative characteristics of therapy and coronary angiography followed by stenting, reducing the risk of early mortality in patients with acute myocardial infarction with ST elevation

M. Matchuk, M. Bychko, L. Balint, I. Kohutysh, S. Tsyoka, O. Kutsyn, Y. Bychka, A. Kurah

<sup>1</sup>NKP Rakhiv District Hospital, <sup>2</sup>Zakarpattia Regional Clinical Center of Cardiology and Cardiac Surgeon, <sup>3</sup>Uzhhorod National University, Uzhhorod

### Abstract

The article outlines the tactics of emergency care in acute myocardial infarction. Comparison of the effect of fibrinolytic therapy at the prehospital stage and in a hospital setting in relation to coronary angiography with the subsequent stenting, in order to analyze the reduction of the risk of early mortality in patients with acute myocardial infarction. Clinical and statistical analysis was carried out, and the materials of the Rakhiv Emergency Medical Service, in which the main source of information was form (f-110/0) in 2017, about the acute coronary syndrome. When providing emergency medical care, all patients were examined electrocardiographically in 12 leads, clinical data on time, intensity and duration of pain in the heart region. The use of the gold standard for the emergency treatment of acute myocardial infarction (thrombolytic therapy + coronary angiographic examination followed by stenting) reduces the 30-day mortality. The obtained experience has shown that prehospital thrombolysis allows to win time from 45 minutes to 230 minutes, in comparison with the traditional scheme, when all interventions are conducted already in stationary conditions.

**Key words:** thrombolytic therapy, percutaneous coronary intervention, acute myocardial infarction with ST elevation, gold standard.

**Вступ.** Ішемічна хвороба серця є основною причиною смерті людей у всьому світі. Більше 7 мільйонів людей кожен рік помирають від ІХС, що складає більше 13% всіх фатальних випадків. У структурі смертності від ІХС провідне місце займає ГІМ, наприклад, в Європі від ГІМ помирає кожен 6-ий чоловік і кожна 7-ма жінка. Все більш ширше застосовуються реперфузійні стратегії: фібриноліз та черезшкірне коронарне втручання, з використанням сучасних антитромботичних препаратів та дотриманням принципів вторинної профілактики, сприяє тенденції до зниження ранньої та відстроченої смертності після ІМ [1].

Згідно з сучасними рекомендаціями, всім хворим з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (ГКС з ST) показано проведення про-

цедури реваскуляризації, в тому числі первинного стентування. Ефективність реваскуляризації оцінюється не тільки за ступенем відновлення магістрального кровотоку (ТІМІ), але й за відновленням тканинної перфузії міокарда (Шкала MBG).

Згадаємо, що коронарографія – це інвазивне діагностичне обстеження, яке виконується в умовах рентгеноопераційної шляхом введення контрастної речовини в гирло коронарних артерій, під рентгенологічним контролем. Коронарографія застосовується для оцінки коронарного русла (визначення звужень та їх протяжності, ступеня вираженості та локалізації атеросклеротичних змін), визначення тактики лікування та прогнозу хворих з симптомами ішемічної хвороби серця. Вона також застосовується для вивчення динаміки коронарного атеро-

склерозу, безпосередніх та віддалених наслідків стентування, коронарного шунтування і медикаментозного лікування. На даний час абсолютних протипоказів до проведення коронарографії немає, крім відмови пацієнта [2].

На даний час коронарне стентування – це високоєфективний метод лікування ІХС, за допомогою постановки металевого каркасу-стента в ураженому сегменті коронарної артерії [3]. Загальноновизнаним є факт покращення перебігу гострого інфаркту міокарда та постгоспітального періоду у пацієнтів, яким проведена ургентна коронароангіографія з подальшим стентуванням інфаркт обумовлюючої коронарної артерії. Також загальноновідомо, що найкращі результати можуть бути досягнуті при застосуванні вищевказаних втручань та відкритті коронарної артерії в перші дві-три години від початку симптомів ІМ, за умови подальшої прихильності до лікування і постійного безперервного вживання всіх призначених груп препаратів, згідно з діючими протоколами та наказами ведення такої категорії пацієнтів.

Тромболітична терапія – це вид фармакологічної терапії, направлений на відновлення кровотоку в судинах за рахунок лізису тромба в судинному руслі. Розрізняють селективний (виконують в перші шість годин), не селективний метод тромболізу (виконують у перші три години).

Залежно від місця проведення розрізняють системний – коли тромболітик вводять в вену «всліпу», не маючи реальної уяви, про місце знаходження тромбу, та локальний-препарати вводять безпосередньо в місце локалізації кров'яного згустка. Тромболізи проводять за допомогою таких тромболітиків, як стрептокіназа, урокіназа, альтеплаза, тенектеплаза, актилізе.

Як відомо, тромб легко розчинити поки він свіжий, саме тому при раптовій закупорці судин серця, уже впродовж перших двох годин необхідно вводити препарати для тромболізу. Саме тому, незважаючи на сучасні інтервенційні методи в кардіології, на догоспітальному етапі тромболізіс залишається актуальним у випадку довготривалого транспортування хворого до медичного закладу, більше години. Тобто тромболітична терапія особливо цінна тим, що її можна провести на догоспітальному етапі після мінімуму обстежень, як правило, достатньо ЕКГ діагностики інфаркту міокарда. При цьому догоспітальний тромболізіс може проводитись навіть середнім медичним персоналом або парамедиками, враховуючи простоту прийняття рішення і методики виконання процедури. В зв'язку з цим тромболізіс може бути проведений у будь-яких умовах – вдома у пацієнта, в тому числі в сільській місцевості, по дорозі в стаціонар (якщо очевидно, що через дорожньо-транспортні та інші причини не вдається своєчасно доставити пацієнта в стаціонар, або в екстраординарних умовах (наприклад, на круїзному лайнері у відкритому морі. Фактори, які ускладнюють своєчасне поступлення пацієнта в

стаціонар, можуть бути різні, і навіть у розвинутих європейських країнах і країнах Північної Америки в багатьох випадках не вдається подолати, тому в багатьох випадках частина пацієнтів поступає пізніше рекомендованого «терапевтичного вікна». Це ж стосується і госпітального тромболізу у випадках неможливості здійснити первинне через шкірне коронарне втручання з тих чи інших причин.

Таким чином показами до проведення тромболізу в умовах стаціонару є:

- депресія сегмента ST у відведеннях V 1-V2, збільшенням (стрибком) амплітуди зубців R, що вказує на відмирання тканин в ділянці задньої стінки лівого шлуночка;

- підйом сегмента ST вище рівня показників 0, 1 і 0, 2мВ мінімум у двох відведеннях ЕКГ;

- повна блокада Пучка Гіса (лівої ніжки), якщо з моменту утворення тромбу не пройшло 12 годин;

- нестабільна гемодинаміка зі збереженням темпів підйому ST на ЕКГ.

Однак, на жаль, в медичній практиці проведення тромболітичної терапії часто супроводжують різного роду важкі ускладнення, такі як шлунково-кишкові, внутрішньочерепні та внутрішньопорожнинні кровотечі. Також можливі такі ускладнення, як: лихоманка – за статистикою виникає у 5% пацієнтів; артеріальна гіпотонія – спостерігається у 10%–15% пацієнтів; висипка – спостерігається в одній третій частині пацієнтів.

Якщо перший медичний контакт у хворого з гострим інфарктом міокарда виконується службою ЕМД, або ж проходить в умовах медичного закладу, який не має можливості для виконання черезшкірного коронарного втручання, то від прогнозованого часу доставки пацієнта в медичний центр з можливостями для проведення коронарографії та стентування залежить вибір реперфузійної терапії.

**Мета дослідження:** порівняти ефект фібринолітичної терапії на догоспітальному етапі та в умовах лікарняного закладу щодо проведення коронарографії з наступним стентуванням, з метою аналізу зниження ризику ранньої смертності у хворих на гострий інфаркт міокарда.

**Матеріали та методи.** Нами проведено клініко-статистичний аналіз та використано матеріали Рахівської станції Екстреної медичної допомоги, при яких основним джерелом інформації служили карти виклику (ф-110/0) за 2017 рік з приводу гострого коронарного синдрому, всього було 98 викликів.

При наданні екстреної медичної допомоги всі хворі обстежені електрокардіографічно у 12 відведеннях, уточнені дані про час, інтенсивність та тривалість виникнення болю в ділянці серця.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У віковому аспекті виклики з приводу серцевого нападу розподілялися наступним чином: у групі 40–49 років – 18 осіб (11 чоловіків та 7 жінок); у групі 50–59 років – 48 осіб (28 чоловіків та 20 жінок); у групі 60–69 років – 32 (15 чоловіків та 17 жінок). Певна

перевага чоловіків, можливо, зумовлена більш високою смертністю чоловіків у віці до 60 років.

У 10 випадках було проведено тромболітичну терапію, 76 випадків – коронарографію з наступним стентуванням, 50 випадків – консервативне лікування з використанням ацетилсаліцилової кислоти, клопідогреля та фондапаринокса.

У восьми випадках було введено на догоспітальному етапі (під час транспортування в РЛ), хворим було введено «Металізе», згідно з показами (елевация сегмента ST, клінічні ознаки), з успішною доставкою хворих у районну лікарню. Двом особам із 98 доставлених (впродовж 45 хвилин) був проведений тромболізис в реанімаційному відділенні районної лікарні. Обидва пацієнти чоловіки у віці 50-59 років, з наступним успішним транспортуванням в ЗОККД впродовж доби, де проведено коронарографію та стентування.

Всього на базу ЗОККД за 2017 рік скеровано 76 осіб, з них 46 чоловіків та 30 жінок, яким ургентно стентували інфаркт обумовлюючи коронарну артерію, відповідно до діючих протоколів і стандартів лікування призначали медикаментозну терапію.

Пацієнтам з ІМ – 50 осіб, котрі з'явилися в полі зору лікарів з зазначеною симптоматикою після 12 годин, але з різних причин не пройшли ревааскуляризацію, а також хворим, госпіталізованим пізніше ніж через 12 годин після розвитку симптомів, було розпочато та проведено лікування з використанням ацетилсаліцилової кислоти, клопідогреля та фондапаринокса чи клексана, та, на жаль, рівень 30-денної летальності становив 9 осіб – 6 чоловіків та 3 жінки.

Результати проведеної роботи свідчать, що ми на правильній дорозі. Таким чином, аналіз 30-денної летальності серед 98 обстежених пацієнтів з гострим інфарктом міокарда за 2017 рік складає 9 осіб (6 чоловіків, 3 жінки). Не забуваємо, що до обстежуваної групи входили тільки хворі, котрі звернулися за екстреною медичною допомогою.

На основі останніх даних можна зробити висновок, що використання золотого стандарту невідкладного лікування ГІМ (тромболітична терапія + коронарографічне обстеження з наступним стентуванням) знижує 30-денну летальність. Отриманий досвід показав, що догоспітальний тромболізис дозволяє виграти в часі від 45 хвилин до 230 хвилин, в порівнянні з традиційною схемою, коли всі втручання проводяться вже в стаціонарних умовах. Таким чином, порівнювальний ефект тромболізису на догоспітальному етапі (в перші години) та госпітальному тромболізису, в плані підвищення виживання хворих, безсумнівно показує, що госпітальний тромболізис дозволяє охопити реперфузійною терапією більше пацієнтів, котрим вона показана, а це значить зберегти більше життів. Однак впровадження госпітальної тромболітичної терапії проходить не так просто, згідно з вищезазначеними показниками. Можливо, це пов'язано з низкою протипоказів до проведення тромболізису та низкою важких

ускладнень, що можуть розвинути під час проведення тромболізису.

**Висновки.** Фібринолітична терапія є важливою реперфузійною стратегією, особливо в тих регіонах, де черезшкірне коронарне втручання не може бути проведено у хворих з ІМ в рамках рекомендованих часових термінів.

Переваги фібринолітичної терапії широко відомі – фібриноліз проведений упродовж 6 годин після розвитку симптомів попереджує близько 30 летальних випадків на 1000 пацієнтів. Ефективність фібринолізу залежить від часу його проведення. Аналіз виконаний Morrison L. [4], який включив 6000 пацієнтів рандомізованих на догоспітальний та внутрішньолікарняний тромболізис, показав суттєвий (17%), зниження ризику ранньої смертності при використанні фібринолітичної терапії на догоспітальному етапі. Мета-аналіз (Voersma E. Et al.) 22 дослідження [4], показав значно кращий результат фібринолітичної терапії (за рівнем смертності, проведений упродовж перших двох годин, порівняно з пізнішим тромболізисом). Ці дані і результати більш пізніх аналізів, підтверджують важливість проведення фібринолітичної терапії на догоспітальному етапі, при наявності показів дореферфузійної терапії. Результати догоспітальної фібринолітичної терапії багато в чому відповідають результатам первинного черезшкірного коронарного втручання, при умові раннього проведення ангиографії і черезшкірного коронарного втручання у хворих, котрі потребують цих втручань після фібринолітичної терапії (особливо при безуспішній фібринолітичній терапії).

У даний час проводиться дослідження Strategic Reperfusion Early After Myocardial infarction (STREAM), яке дасть зрозуміти, чи збережуться позитивні результати догоспітальної фібринолітичної терапії (аналогічні чи кращі, чим у первинного черезшкірного коронарного втручання) у рано госпіталізованих пацієнтів.

Враховуючи переконливі докази ефективності ацетилсаліцилової кислоти, яку назначають у доповнення до фібринолітичної терапії, отримані в дослідженні Second International Study of Infarct Survival (IS IS-2), призначення цього препарату сумісно з фібринолітичним агентом, є обов'язковим. В дослідженні Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 28 (CLARITY-TIMI 28) клопідогрель доданий до ацетилсаліцилової кислоти знизив ризик серцево-судинних подій у пацієнтів молодших 75 років, котрі отримували фібринолітичну терапію, що дозволяє вважати підключення клопідогрелю до ацетилсаліцилової кислоти у хворих, котрі отримали фібринолітичну терапію, необхідною рутинною стратегією [4].

Аналіз досліджень, що проводяться, показав: текнептаза, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель і еноксипарин складають антитромботичну комбі-



націю, котра найбільш широко вивчається в теперішній час у дослідженнях як частина фармакоінвазивної стратегії у хворих з ІМ [5].

Пацієнтам з інфарктом міокарда, котрі з'явилися в полі зору лікарів упродовж 12 годин після появи симптомів, але з різних причин не пройшовши ревааскуляризацію, а також хворим госпіталізованим пізніше, ніж через 12 годин, після розвитку симптомів, необхідно якнайшвидше розпочати лікування з використанням ацетилсаліцилової кислоти, клопідогреля та одного із антикоагулянтів (нефракційований гепарин, еноксипарин, фондапаринокс). За даними, отриманими в дослідженні OASIS-6, у цієї категорії хворих можливості фондапаринокса пересягнуть ефекту нефракційованого гепарина, і саме тому при виборі антикоагулянта можна віддати перевагу фондапариноксу [6-10].

Аналізуючи всі ці дані констатуємо, що в теперішній час ми володіємо методами повного відновлення кровообігу при інфаркті міокарда. Але дискусії – який метод кращий – продовжуються досі. І механічна ревааскуляризація, і тромболізіс послідовно демонструють переваги, але без будь-якого домінування. Найбільш важливий показник пріоритетності – це показник смертності, не був доведений у більшості великих рандомізованих клінічних досліджень.

Очевидно, що тромболітична терапія поки не може бути «методом реперфузії другого ряду», – вона упевнено займає свою важливу нішу у веденні хворих інфарктом міокарда, особливо у країнах, де розвиток густої сітки стаціонарів, в яких проводять ЧШКА, масово поки не реально.

### Список використаної літератури

1. Франкова ЄІ. Настанови Європейського товариства кардіологів по веденню пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST: оновлення 2019 року. *Medicine review*. Кардіологія. 5(23):14-8
2. Зербіно ДД, Соколов МЮ, Беш ДІ. Зв'язок поміж віком інтракоронарних тромбів та прогнозом пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. *Український Кардіологічний Журнал*. Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України. 2017.1:104.
3. Скибчик ВА, Соломенчук ТМ. Практичні аспекти сучасної кардіології. Львів: МС; 2017. 416 с.
4. Нечипорук Н. Лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом без стійкого підйому сегмента ST. *Health-ua.com* [Internet]. 2021. Available from: <https://health-ua.com/article/63706-lkuvannya-pacntv-zgostrimkoronarnim-sindromom-bezstjkogo-pdjomu-segmenta-S>
5. Бичко МВ, Рішко МВ. Сучасні методи діагностики в кардіології. Ужгород: Ліра; 2019: 66 с.
6. Нетяженко ВЗ, Бичка ЯМ, Мальчевська ТЙ, винахідники; НМУ ім. О.О.Богомольця, патентовласник. Спосіб оцінки ефективності тромболізісу у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда. Патент України № 119326. 2017
7. Бичка ЯМ, Бичко МВ, Рішко МВ, винахідники; Ужгородський національний університет, патентовласник. Спосіб оцінки ефективності тромболізісу тенектеплазою у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда. Патент України на корисну модель № 130703. 2018.
8. Бичка ЯМ, Бичко МВ, Рішко МВ, винахідники; Ужгородський національний університет, патентовласник. Спосіб оцінки ефективності тромболізісу альтеплазою у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда. Патент на корисну модель № 1349273. 2019.
9. Швед МІ, Швед ОВ, Бичко МВ, винахідники; Ужгородський національний університет, патентовласник. Спосіб оцінки ефективності тромболізісу альтеплазою у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда з супутнім пілоричним гелікобактеріозом. Патент на корисну модель № 135934. 2019
10. Швед МІ, Швед ОВ, Бичко МВ, винахідники; Ужгородський національний університет, патентовласник. Спосіб оцінки ефективності тромболізісу урокіназою у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда з супутнім пілоричним гелікобактеріозом. Патент на корисну модель № 135938. 2019.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**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:

**Матчук М.Ф.** – розробка концепції і дизайну дослідження, аналіз отриманих даних;

**Бичко М.В.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тексту статті;

**Балінт Л.І.** – аналіз отриманих даних, редагування;

**Когутич І.І.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тексту статті, статистична обробка даних;

**Цьока С.А.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних;

**Куцин О.О.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних,

**Бичка Я.М.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних;

**Курах А.В.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних.

Стаття надійшла до редакції: 15.03.2021 р.

# НЕВРОЛОГІЯ

© М.В. Малець, Ю.Ю. Чомоляк, 2021

УДК 616.853-009.24

## Оцінка неврологічного розвитку у дітей із гідроцефалією

М.В. Малець, Ю.Ю. Чомоляк

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, Ужгород*

### Реферат

**Вступ.** На сьогоднішній день у світі активно розвивається напрямок мультидисциплінарного підходу до дітей із гідроцефалією за допомогою оцінки елетрофізіологічних, радіологічних та клінічних показників когнітивного та моторного розвитку дітей. Прогресуюча гідроцефалія є одним із невідкладних станів, який може загрожувати життю дитини, особливо у ранньому дитячому віці. Нерідко даний процес супроводжується виникненням епілептичних нападів. Поширеність останніх у дітей із гідроцефалією становить від 20 до 50%. Виявлено, що наявність епілептичних нападів призводить до погіршення прогнозу когнітивного та моторного розвитку у дітей.

Згідно з сучасними даними світової літератури, для оцінки прогнозу розвитку дітей із гідроцефалією важливими є показники даних електроенцефалограми. Реєстрація відео – ЕЕГ моніторингу під час сну дітей із гідроцефалією дозволяє виявити субклінічні епілептичні напади, визначити наявність електричного статусу повільнохвильового сну (ЕСЕС) та розрахувати спайк-хвильовий індекс (SWI-індекс), за допомогою якого можна спрогнозувати ступінь когнітивного дефіциту у дітей. Доведено, що наявність ЕСЕС сприяє значному регресу когнітивних навичок та призводить до важкого когнітивного дефіциту. Встановлено, що раннє хірургічне лікування прогресуючої гідроцефалії із встановленням лікворо-шунтуючої системи дозволяє покращити прогноз психо-моторного розвитку дітей, а наявність повторних ревізій шунта корелює із важкістю психо-моторного розвитку дітей.

**Мета дослідження** – оцінити психо-моторний розвиток дітей з гідроцефалією та епілепсією; виявити зв'язок між електрофізіологічними, радіологічними та клінічними даними дітей із гідроцефалією для можливості оцінки прогнозу когнітивного та моторного розвитку.

**Матеріали та методи.** У дане дослідження включено дітей із унілатеральною та білатеральною вентрикуломегалією.

71 дитина обстежена ретро та проспективно на базі Закарпатської ОДЛ протягом 3 років (з 2018 по 2021 рік). Діагнози підтверджено даними ультразвукового обстеження (нейросонографія) та нейровізуалізації (МРТ головного мозку 1,5 тесла, МСКТ ГМ).

Наявність епілептичних нападів підтверджено за допомогою даних відео ЕЕГ моніторингу з використанням міжнародної моделі накладання електродів «10-20» та оцінкою електроенцефалограми у 3 монтажах: «common average», «double banana», «transversal». Записи ЕЕГ здійснено в активному стані дітей та під час сну. Середня тривалість сну 2,5 год. Всім пацієнтам проведено пробу із фотостимуляцією. 43% дітей проведено пробу із гіпервентиляцією. Електроенцефалограма проводилась пацієнтам кожні 3 місяці протягом 3 років. Усього проведено 620 ЕЕГ моніторингів протягом 3 років.

Пацієнтів поділено на 2 групи: група А – діти з прогресуючою гідроцефалією та епілепсією; група Б – діти із прогресуючою гідроцефалією без епілепсії.

Хірургічне лікування гідроцефалії із встановленням лікворо-шунтуючої системи проведено 31 пацієнту із прогресуючою гідроцефалією.

Когнітивний та моторний розвиток оцінювався у всіх пацієнтів із гідроцефалією та епілепсією з використанням шкал MMSE (The Mini-Mental State Examination) відповідно до віку та GMFCS (Gross Motor Function Classification System)

**Результати досліджень та їх обговорення.** Середній вік пацієнтів у групі А склав 6 міс., у групі Б – 2,2 року. Співвідношення за статтю у групі А склало 65%/35% (20 хлопців/11 дівчинка), у групі Б – 80%/20% відповідно (32 хлопців/8 дівчат).

Оцінка когнітивного розвитку пацієнтів згідно з модифікованими шкалами MMSE виявила такі зміни:

У групі А (31 пацієнт із гідроцефалією та епілепсією):

- нормальний когнітивний розвиток виявлено у 5 дітей;
- легка затримка когнітивного розвитку виявлена у 9 дітей;
- затримка середнього ступеня важкості – у 12 пацієнтів;
- важкий когнітивного дефіциту – у 7 пацієнтів.

Виявлено залежність між змінами електроенцефалограми та важкістю когнітивного дефіциту.

У дітей із гідроцефалією, в яких виявлено електричний статус сну згідно з даними тривалого відео ЕЕГ моніторингу, спостерігалось значне погіршення даних оцінки когнітивного рівня згідно з шкалами MMSE.

Найгірші показники когнітивного розвитку дітей із гідроцефалією виявлено у дітей із SWI індексом більше 90%.

Оцінка моторних здібностей виявила таке: здатність ходити без додаткових засобів пересування (GMFCS  $\leq 2$ ) виявлена лише у 9 дітей із 31 пацієнта з гідроцефалією та епілепсією. Інші пацієнти мали обмеження у пересуванні: 12 дітей спостерігались із геміпарезом (GMFCS  $>2$ , GMFCS  $>3$ ), 7 дітей із нижнім парапарезом ((GMFCS  $>4$ ) та 3 дітей із спастичною тетраплегією (GMFCS =5).

Хірургічне лікування гідроцефалії із встановленням лікворо-шунтуючої системи проведено 28 пацієнтам із прогресуючою гідроцефалією та епілепсією.

Виявлено зв'язок між повторними ревізіями шунта та несприятливим когнітивним та моторним прогнозом у пацієнтів із гідроцефалією. Важка післяопераційна вентрикуломегалія з наступними ревізіями шунта асоційована із несприятливим прогнозом (Evans index  $> 0,37$ ; odds ratio: 0,16, P=0,03).

У групі Б (40 пацієнтів із гідроцефалією без епілептичних нападів) виявлено такі зміни:

- нормальний когнітивний розвиток виявлено у 25 дітей;
- легка затримка когнітивного розвитку виявлена у 9 дітей;
- затримка середнього ступеня важкості у 6 пацієнтів;
- важкий когнітивний дефіцит не виявлено у жодного пацієнта із даної групи.

Виявлено залежність між даними тривалого відео ЕЕГ моніторингу та станом когнітивного розвитку дітей із гідроцефалією. Зареєстровано наявність субклінічних епілептичних нападів під час сну та електричного статусу сну у 6 пацієнтів із групи Б. SWI індекс корелював у межах від 85 до 90%. У даних дітей спостерігався когнітивний дефіцит середнього ступеня важкості.

У дітей із відсутніми патологічними змінами згідно з даними ЕЕГ, не виявлено негативного прогнозу у когнітивному розвитку дітей із гідроцефалією.

Оцінка моторних здібностей виявила таке: здатність ходити без додаткових засобів пересування (GMFCS  $\leq 2$ ) виявлена у 36 дітей із гідроцефалією, в яких не виникало епілептичних нападів. Інші пацієнти мали обмеження у пересуванні: 4 дітей спостерігались із геміпарезом (GMFCS  $>2$ , GMFCS  $>3$ ). Дітей із вираженими обмеженнями в пересуванні (GMFCS  $>4$  GMFCS  $>5$ ) не виявлено у групі Б.

Хірургічне лікування гідроцефалії із встановленням лікворо-шунтуючої системи проведено 3 пацієнтам із прогресуючою гідроцефалією із групи Б. Повторних ревізій шунта в даній групі не виявлено.

**Висновки.** Пацієнти із гідроцефалією, в яких виявлено епілептичні напади та електричний статус сну, мають гірший прогноз в когнітивному та моторному розвитку. Наявність електричного статусу сну із SWI індексом більше 90% сприяє розвитку важкого когнітивного дефіциту у дітей із гідроцефалією.

**Ключові слова:** прогресуюча гідроцефалія, електричний статус повільнохвильового сну, SWI-індекс (спайк-хвильовий індекс), MMSE (The Mini-Mental State Examination), GMFCS (Gross Motor Function Classification System), електроенцефалографія, магнітно-резонансна томографія, лікворо-шунтуюча система.

#### **Assessment of neurological development in children with hydrocephalus**

Malets M.V., Chomolyak Yu.Yu.

State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University»

#### **Abstract**

Today, the world is actively developing a multidisciplinary approach to children with hydrocephalus by assessing the electrophysiological, radiological and clinical indicators of cognitive and motor development of children.

Progressive hydrocephalus is one of the urgent conditions that can be life threatening, especially in early childhood [1-3].

Often this process is accompanied by epileptic seizures. The prevalence of the latter in children with hydrocephalus is from 20 to 50% [3].

It was found that the presence of epileptic seizures leads to a worsening of the prognosis of cognitive and motor development in children [2-10].

According to current data in the world literature, the indicators of electroencephalogram data are important for assessing the prognosis of children with hydrocephalus [4, 5]. Video recording – EEG monitoring during sleep of children with hydrocephalus allows to detect subclinical epileptic seizures, determine the presence of electrical status of slow-wave sleep (ESES) and calculate the spike-wave index (SWI-index), which can predict the degree of cognitive deficit [6-10]. It has been proven that the presence of ESES contributes to a significant regression of cognitive skills and leads to severe cognitive deficits [10-16].

It was found that early surgical treatment of progressive hydrocephalus with the establishment of the cerebrospinal fluid shunt system can improve the prognosis of psycho-motor development of children, and the presence of repeated revisions of the shunt correlates with the difficulty of psycho-motor development of children [10-12].

The purpose of our study was to assess the psycho-motor development of children with hydrocephalus and epilepsy; identify the relationship between electrophysiological, radiological and clinical data of children with hydrocephalus to assess the prognosis of cognitive and motor development

**Materials and methods.** Children with unilateral and bilateral ventriculomegaly were included in this study.

71 children were examined retroactively and prospectively on the basis of the Transcarpathian ODL for 3 years (from 2018 to 2021). These diagnoses were confirmed by ultrasound (neurosonography) and neuroimaging (MRI of the brain 1.5 Tesla, MSCT GM).

The presence of epileptic seizures was confirmed with the help of EEG monitoring video data using the international model of electrode application "10-20" and evaluation of the electroencephalogram in 3 installations: "common average", "double banana", "transversal". EEG recordings were performed in the active state of children and during sleep. The average sleep duration is 2.5 hours. All patients underwent a trial with photostimulation. 43% of children were tested for hyperventilation. Electroencephalogram was performed in patients every 3 months for 3 years. A total of 620 EEG monitoring was performed over 3 years.

Patients are divided into 2 groups: group A – children with progressive hydrocephalus and epilepsy; group B – children with progressive hydrocephalus without epilepsy.

Surgical treatment of hydrocephalus with the establishment of the cerebrospinal fluid shunt system was performed in 31 patients with progressive hydrocephalus.

Cognitive and motor development was assessed in all patients with hydrocephalus and epilepsy using the MMSE (The Mini-Mental State Examination) age and GMFCS (Gross Motor Function Classification System) scales.

**Results.** The average age of patients in group A was 6 months, in group B – 2.2 years.

The sex ratio in group A was 65% / 35% (20 boys / 11 girls), in group B – 80% / 20%, respectively (32 boys / 8 girls).

Assessment of cognitive development of patients according to the modified MMSE scales revealed the following changes:

In group A (31 patients with hydrocephalus and epilepsy):

- normal cognitive development was found in 5 children;
- slight delay in cognitive development was found in 9 children;
- moderate delay in 12 patients;
- severe cognitive deficits in 7 patients.

The relationship between electroencephalogram changes and the severity of cognitive deficit was revealed.

In children with hydrocephalus, in whom the electrical status of sleep was detected according to the data of long-term EEG monitoring data, a significant deterioration of the data of cognitive level assessment according to MMSE scales was observed.

The worst indicators of cognitive development of children with hydrocephalus were found in children with SWI index more than 90%.

Assessment of motor skills revealed the following: the ability to walk without additional means of transportation (GMFCS  $\leq$  2) was found in only 9 children out of 31 patients with hydrocephalus and epilepsy. Other patients had limited mobility: 12 children with hemiparesis (GMFCS > 2, GMFCS > 3), 7 children with lower paraparesis (GMFCS > 4) and 3 children with spastic tetraplegia (GMFCS = 5).

Surgical treatment of hydrocephalus with the establishment of the cerebrospinal fluid shunt system was performed in 28 patients with progressive hydrocephalus and epilepsy.

A link between repeated shunt revisions and poor cognitive and motor prognosis in patients with hydrocephalus has been identified. Severe postoperative ventriculomegaly with subsequent shunt revisions is associated with an unfavorable prognosis (Evans index > 0.37; odds ratio: 0.16, P = 0.03).

In group B (40 patients with hydrocephalus without epileptic seizures) the following changes were detected:

- normal cognitive development was found in 25 children;
- slight delay in cognitive development was found in 9 children;
- moderate delay in 6 patients;
- severe cognitive deficits were not detected in any patient in this group.

The relationship between the data of long-term EEG monitoring and the state of cognitive development of children with hydrocephalus was revealed. The presence of subclinical seizures during sleep and electrical sleep status were registered in 6 patients from group B. The SWI index correlated in the range from 85 to 90%. These children had cognitive deficits of moderate severity.

In children with no pathological changes according to EEG data, no negative prognosis was found in the cognitive development of children with hydrocephalus.

Assessment of motor abilities revealed the following: the ability to walk without additional means of transportation (GMFCS  $\leq$  2) was found in 36 children with hydrocephalus who did not have epileptic seizures. Other patients had limited mobility: 4 children were observed with hemiparesis (GMFCS > 2, GMFCS > 3). Children with severe mobility limitations (GMFCS > 4 GMFCS > 5) were not detected in group B.

Assessment of motor abilities revealed the following: the ability to walk without additional means of transportation (GMFCS  $\leq$  2) was found in 36 children with hydrocephalus who did not have epileptic seizures. Other patients had limited mobility: 4 children were observed with hemiparesis (GMFCS > 2, GMFCS > 3). Children with severe mobility limitations (GMFCS > 4 GMFCS > 5) were not detected in group B.

Surgical treatment of hydrocephalus with the establishment of the cerebrospinal fluid shunt system was performed in 3 patients with progressive hydrocephalus from group B. Repeated revisions of the shunt in this group were not detected.

**Conclusion.** Patients with hydrocephalus who have epileptic seizures and electrical sleep status have a worse prognosis in cognitive and motor development. The presence of electrical sleep status with a SWI index of more than 90% contributes to the development of severe cognitive deficits in children with hydrocephalus.

**Key words:** progressive hydrocephalus, electrical status of slow-wave sleep, SWI-index (spike-wave index), MMSE (The Mini-Mental State Examination), GMFCS (Gross Motor Function Classification System), electroencephalography, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid shunt system.

**Вступ.** На сьогоднішній день у світі активно розвивається напрямок мультидисциплінарного підходу до дітей із гідроцефалією за допомогою оцінки елетрофізіологічних, радіологічних та клінічних показників когнітивного та моторного розвитку дітей.

Прогресуюча гідроцефалія є одним із невідкладних станів, який може загрожувати життю дитини, особливо у ранньому дитячому віці [1–3].

Захворюваність на гідроцефалію серед дітей становить 1,1 на 1000 новонароджених [1], у дітей у віці до 28 днів цей показник становить 2,5–8,2 на 10 000 новонароджених [1–3]. Значне збільшення розмірів шлуночкової системи на тлі зростання тиску ліквору призводить до атрофічних змін мозкової паренхіми, наслідком чого є моторний та когнітивний дефіцит з інвалідизацією дітей [3–6].

Нерідко даний процес супроводжується виникненням епілептичних нападів. Поширеність останніх у дітей із гідроцефалією становить від 20 до 50% [3].

Виявлено, що наявність епілептичних нападів призводить до погіршення прогнозу когнітивного та моторного розвитку у дітей [2–10].

Згідно з сучасними даними світової літератури, для оцінки прогнозу розвитку дітей із гідроцефалією важливими є показники даних електроенцефалограми [4, 5]. Реєстрація відео – ЕЕГ моніторингу під час сну дітей із гідроцефалією дозволяє виявити субклінічні епілептичні напади, визначити наявність електричного статусу повільнохвильового сну (ЕСЕС) та розрахувати спайк-хвильовий індекс (SWI-індекс), за допомогою якого можна спрогнозувати ступінь когнітивного дефіциту у дітей [10–12]. Доведено, що наявність ЕСЕС сприяє значному регресу когнітивних навичок та призводить до важкого когнітивного дефіциту [10–16].

Встановлено, що раннє хірургічне лікування прогресуючої гідроцефалії із встановленням лікворо-шунтуючої системи дозволяє покращити прогноз психо-моторного розвитку дітей, а наявність повторних ревізій шунта корелює із важкістю психо-моторного розвитку дітей [10–12].

**Мета дослідження** – оцінити психо-моторний розвиток дітей з гідроцефалією та епілепсією; виявити зв'язок між електрофізіологічними, радіологічними та клінічними даними дітей із гідроцефалією для можливості оцінки прогнозу когнітивного та моторного розвитку.

**Матеріали та методи.** В дане дослідження включено дітей із унілатеральною та білатеральною вентрикуломегалією.

71 дитина обстежена ретро та проспективно на базі Закарпатської ОДЛ протягом 3 років (з 2018 по 2021 рік). Діагнози підтверджено даними ультразвукового обстеження (нейросонографія) та нейровізуалізації (МРТ головного мозку 1,5 тесла, МСКТ ГМ).

Наявність епілептичних нападів підтверджено за допомогою даних відео ЕЕГ моніторингу з використанням міжнародної моделі накладання електродів «10-20» та оцінкою електроенцефалограми у 3 монтажах: «common average», «double banana», «transverse». Записи ЕЕГ здійснено в активному стані дітей та під час сну. Середня тривалість сну 2.5 год. Усім пацієнтам проведено пробу із фотостимуляцією. 43% дітей проведено пробу із гіпервентиляцією. Електроенцефалограма проводилась пацієнтам кожні 3 місяці протягом 3 років. Усього проведено 620 ЕЕГ моніторинрів.

Пацієнтів поділено на 2 групи: група А – діти з прогресуючою гідроцефалією та епілепсією; група Б – діти із прогресуючою гідроцефалією без епілепсії.

Хірургічне лікування гідроцефалії із встановленням лікворо-шунтуючої системи проведено 31 пацієнту із прогресуючою гідроцефалією.

Клінічними критеріями для хірургічного лікування гідроцефалії стали такі показники:

- інтенсивне збільшення розмірів голови;
- надмірне блювання та порушення свідомості;
- у дітей старшого віку: набряк диску зорового нерву, блювання та інтенсивний головний біль.

Нейровізуалізаційними критеріями для хірургічного лікування гідроцефалії є такі: збільшення скроневих рогів головного мозку, наявність трансепідимального набряку навколо бокових шлуночків головного мозку (гіперінтенсивний сигнал T2, гіподенсивний сигнал МСКТ), збільшення третього шлуночку головного мозку. Незважаючи на це, декомпенсації гідроцефалії лише за даними нейровізуалізації є недостатньо для хірургічного лікування.

Когнітивний та моторний розвиток оцінювався у всіх пацієнтів із гідроцефалією та епілепсією з використанням шкал MMSE (The Mini-Mental State Examination) відповідно до віку та GMFCS (Gross Motor Function Classification System).

Середній вік пацієнтів у групі А склав 6 міс., у групі Б – 2,2 року.

Співвідношення за статтю (чоловіча/жіноча) у групі А склало 65%/35% (20 хлопців/11 дівчат), у групі Б – 80%/20% відповідно (32 хлопців/8 дівчат).

Оцінка когнітивного розвитку пацієнтів, згідно з модифікованими шкалами MMSE, виявила такі зміни:

У групі А (31 пацієнт із гідроцефалією та епілепсією):

- нормальний когнітивний розвиток виявлено у 5 дітей;
- легка затримка когнітивного розвитку виявлена у 9 дітей;
- затримка середнього ступеня важкості – у 12 пацієнтів;
- важкий когнітивний дефіцит – у 7 пацієнтів.

Оцінка моторних здібностей виявила таке: здатність ходити без додаткових засобів пересування (GMFCS  $\leq 2$ ) виявлена лише у 9 дітей із 31 пацієнта з гідроцефалією та епілепсією. Інші пацієнти мали обмеження у пересуванні: 12 дітей спостерігались із геміпарезом (GMFCS  $> 2$ , GMFCS  $> 3$ ), 7 дітей із нижнім парапарезом ((GMFCS  $> 4$ ) та 3 дітей із спастичною тетраплегією (GMFCS =5).

Хірургічне лікування гідроцефалії із встановленням лікворо-шунтуючої системи проведено 31 дитині із прогресуючою гідроцефалією, в тому числі 28 пацієнтам із групи А.

Виявлено зв'язок між повторними ревізіями шунта та несприятливим когнітивним та мотор-

ним прогнозом у пацієнтів із гідроцефалією у групі А. Важка післяопераційна вентрикуломегалія з наступними ревізіями шунта асоційована із несприятливим прогнозом (Evans index  $>0,37$ ; odds ratio: 0,16,  $P=0,03$ ).

У групі Б (40 пацієнтів із гідроцефалією без епілептичних нападів) виявлено такі зміни:

- нормальний когнітивний розвиток виявлено у 25 дітей;
- легка затримка когнітивного розвитку – у 9 дітей;
- затримка середнього ступеня важкості – у 6 пацієнтів;
- важкий когнітивний дефіцит не виявлено у жодного пацієнта із даної групи.

Оцінка моторних здібностей групи Б виявила таке: здатність ходити без додаткових засобів пересування (GMFCS  $\leq 2$ ) виявлена у 36 дітей із гідроцефалією, в яких не виникало епілептичних нападів. Інші пацієнти мали обмеження у пересуванні: у 4 дітей спостерігались із геміпарезом (GMFCS  $>2$ , GMFCS  $>3$ ). Дітей із вираженими обмеженнями в пересуванні (GMFCS  $>4$  GMFCS  $>5$ ) не виявлено у групі Б.

Хірургічне лікування гідроцефалії із встановленням лікворо-шунтуючої системи проведено 3 пацієнтам із прогресуючою гідроцефалією із групи Б. Повторних ревізій шунта в даній групі не виявлено.

Таблиця 1

Основні характеристики 71 дитини із гідроцефалією

Незалежні показники	Кількість n-71
Етіологія	
Внутрішньошлуночкові крововиливи	15 пацієнтів (20%)
Мальформації (стеноз акведуки)	45 пацієнтів (63,3%)
Інфекції	9 пацієнтів (12,6%)
Пухлини	3 пацієнти (4,2%)
Хірургічні маніпуляції	
Вентрикуло-перитонеальний шунт	31 (43,6%)
Ендоскопічно	0
Ускладнення	
Механічні дисфункції	4 пацієнти (5,6%)
Інфекції	1 пацієнт (1,4%)
Оцінка моторних вмінь	
GMFCS 1	45 пацієнтів (63,3%)
GMFCS 2	16 пацієнтів (22,5%)
GMFCS 3	7 пацієнтів (9,8%)
GMFCS 4	3 пацієнти (4,2%)
Епілепсія	31 пацієнт (43,6%)

Таблиця 2

Оцінка когнітивних здібностей дітей із гідроцефалією

IQ	
IQ $>85$	48 пацієнтів (67,7%)
IQ $<85$	25 пацієнтів (35,2%)
Не доступні для тестування	10 пацієнтів (23,2%)

Додаткова оцінка (10 дітей)	
Імітація	8±4,6
Звуконаслідування	8±4,1
Вербальне розуміння	7±4,4
Тест з кубом	7±3,8
Тест з символами	7±4,4
Неврологічна затримка	
Поведінкові порушення	15 пацієнтів (34,8%)
Затримка мови	22 пацієнти (51,2%)
Фізична затримка	23 пацієнти (53,5%)

Виявлено залежність між даними тривалого відео ЕЕГ моніторингу та станом когнітивного розвитку дітей із гідроцефалією.

Зареєстровано наявність субклінічних епілептичних нападів під час сну та електричного статусу сну у 6 пацієнтів із групи А та у жодного пацієнта із групи Б. SWI індекс корелював у межах від 85 до 90%. У даних дітей спостерігався когнітивний дефіцит середнього та важкого ступеня важкості.

У дітей із гідроцефалією, в яких виявлено електричний статус сну, згідно з даними тривалого відео ЕЕГ моніторингу спостерігалось значне погіршення даних оцінки когнітивного рівня згідно зі шкалами MMSE.

Найгірші показники когнітивного розвитку дітей із гідроцефалією виявлено у дітей із SWI індексом більше 90%.

У дітей із відсутніми патологічними змінами згідно даних ЕЕГ не виявлено негативного прогнозу у когнітивному розвитку дітей із гідроцефалією.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Обстеження 71 дитини із гідроцефалією виявило сприятливий когнітивний розвиток у 48 дітей (67,7%) та здатність ходити без додаткових засобів (GMFCS<2) у 45 дітей (63%).

Аналіз останнього дослідження оцінки довготривалого прогнозу психо-моторного розвитку дітей, яким проведено оперативне встановлення ЛШС, тривало 10 років і включало 115 дітей із спадковою гідроцефалією. В результаті дослідження виявлено нормальний когнітивний розвиток у 62,8% дітей при ранньому встановленні ЛШС [18–20]. Термін встановлення ЛШС, згідно з підрахунками є найсприятливішим в перші 10 днів з моменту діагностики прогресуючої гідроцефалії. Терміни вчасного встановлення ЛШС у дітей із гідроцефалією та виявлення чітких предикторів потреби у встановленні ЛШС є справжніми викликами для нейрохірургів та неврологів усього світу. Обстеження дітей на базі міжнародних нейрохірургічних

центрів виявило, що при збільшенні терміну встановлення ЛШС до 30 днів призводить до негативного прогнозу психо-моторного розвитку дітей [20–24]. Відповідно до останніх публікацій, 47% дітей з гідроцефалією потребують встановлення ЛШС протягом перших 2-ох років життя [20].

Ми не виявили відмінності когнітивного або фізичного прогнозу розвитку дітей в залежності від причини гідроцефалії. Найбільше дослідження дітей із гідроцефалією, яке включало 233 дитини, також не повідомляє про чітку кореляцію причини гідроцефалії та впливу на психо-моторний розвиток дітей у майбутньому [24, 25].

Наявність епілептичних нападів виявлено у 31 дитини із гідроцефалією (43,6%). Численні наукові дослідження дітей із гідроцефалією виявляють епілепсію від 20 до 60% дітей [5–25]. Взаємозв'язок між раннім виявленням субклінічних та клінічних епілептичних нападів у дітей та ранніми ознаками декомпенсації гідроцефалії недостатньо вивчені. Одне з найбільших досліджень епілепсії дітей з гідроцефалією проведено американською командою спеціалістів і включало 817 пацієнтів з гідроцефалією. Протягом 15 років спостережень епілептичні напади виявлено у 308 з 817 пацієнтів. Це дослідження не враховує проспективний аналіз ЕЕГ даних в залежності від прогресування гідроцефалії.

Діти, в яких виник хоча б один епілептичний напад, мають удвічі вищий ризик негативного прогнозу психо-моторного розвитку ніж діти без епілепсії.

Зареєстровано наявність субклінічних епілептичних нападів під час сну та електричний статус сну у 6 пацієнтів із групи А та у жодного пацієнта із групи Б. SWI індекс корелював в межах від 85 до 90%. У даних дітей спостерігався когнітивний дефіцит середнього та важкого ступеня важкості.

Наукові дослідження дітей із епілепсією підтверджують кореляцію між наявністю електричного статусу сну та важкістю когнітивного дефіциту у дітей.

Найгірші показники когнітивного розвитку дітей із гідроцефалією виявлено у дітей із SWI індексом більше 90%.

У дітей із відсутніми патологічними змінами, згідно з даними ЕЕГ, не виявлено негативного прогнозу у когнітивному розвитку дітей із гідроцефалією.

Згідно з останніми дослідженнями, SWI індекс є чітким прогностичним фактором для виявлення когнітивної затримки у дітей з епілептичними нападами [21, 22]. Дані дослідження не враховують можливість наявності електричного статусу сну у дітей з прогресуванням гідроцефалією та не враховують динаміку наростання ЕСЕС в залежності від наростання внутрішньочислуночкового тиску.

Ми виявили, що повторні ревізії шунта незначно корелюють із психо-моторним погіршенням.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

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

**Особистий внесок автора:**

**Малець М.В.** – аналізувала та інтерпретувала дані відео ЕЕГ моніторингу, оформила та затвердила остаточні дані.

**Чомоляк Ю.Ю.** – аналізував дані нейровізуалізації (МРТ ГМ), проводив оперативне лікування дітей із прогресуючою гідроцефалією.

Автори провели аналіз всіх даних обстежень та динамічно спостерігали за пацієнтами.

**Список використаної літератури**

1. Tully HM, Dobyns WB. Infantile hydrocephalus: a review of epidemiology, classification and causes. *Eur J Med Genet.* 2014;57(8):359–368. doi:10.1016/j.ejmg.2014.06.002 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4334358/>.
2. Munch TN, et al. Familial aggregation of congenital hydrocephalus in a nationwide cohort. *Brain.* 2012;135(Pt 8):2409–15. [PubMed] [Google Scholar].
3. Sato OI, Yamguchi T, Kittaka M, Toyama H. /Hydrocephalus and epilepsy./ *Childs Nerv Syst.* 2001 Jan;17(1-2):76-86.
4. Anna-Liisa Saukkonen Electroencephalographic findings in hydrocephalic children prior to initial shunting *Child's Nerv Syst* (1988) 4:339-343
5. Gupta N, Park J, Solomon C, Kranz DA, Wrensch M, Wu YW. Long-term outcomes in patients with treated childhood hydrocephalus. *J Neurosurg* 2007;106:334–9. 6. Mori K, Shimada J, Kurisaka M, Sato K, Watanabe K. Classification of hydrocephalus and outcome of treatment. *Brain Dev* 1995;17:338–48
6. Vinchon M, Baroncini M, Delestret I. Adult outcome of pediatric hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 2012;28:847–54.
7. Brouwer A, Groenendaal F, van Haastert IL, Rademaker K, Hanlo P, de Vries L. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage and therapy for post-hemorrhagic ventricular dilatation. *J Pediatr* 2008;152:648–54.
8. Nelson JS. Principles and Practice of Neuropathology. Oxford University Press, USA. (2003) ISBN:0195125894. <https://radiographia.info/article/obstruktivnaya-nesoobshchayushchayasya-gidrocefaliya>
9. Gibbs FA, Gibbs EL (1958) Atlas of electroencephalography. I. Methodology and controls, 3rd edn. Addison-Wesley, Cambridge, Mass
10. Dumermuth G (1972) Elektroencephalographie im Kindesalter. Einführung und Atlas, 2nd edn. Thieme, Stuttgart
11. Bogacz J, Rebello MA (1962) Electroencephalographic abnormalities in nontumor hydrocephalus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 14:123-125
12. Dr Daniel J Bell and Assoc Prof Frank Gaillard / Hydrocephalus/ <https://radiopaedia.org/users/doctordj?lang=us>
13. Charles L. Yeager and John S. Guerrant / Subclinical epileptic seizures – Impairment of Motor Performance and Derivative Difficulties / *Calif Med.* 1957 Apr; 86 (4): 242–247. / PMID: PMC151188



14. Johnson D.L., Contry J. Epileptic Seizure as Cerebrospinal Fluid malfunction // *Pediatric Neurosurgery*. 1996;24:223-228. — <https://www.karger.com/Article/Abstract/121043>.
15. Dincer A, Ozek MM. Radiologic evaluation of pediatric hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(10):1543–62. doi: 10.1007/s00381-011-1559-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Pople IK. Hydrocephalus and shunts: what the neurologist should know. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(Suppl 1):i17–22. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Hughes JR. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. *Epilepsy Behav*. 2011;20:247–53.
18. Veggiotti P, Beccaria F, Papalia G, Termine C, Piazza F, Lanzi G. Continuous spikes and waves during sleep in children with shunted hydrocephalus. *Childs Nerv Syst*. 1998;14:188–94. [PubMed] [Google Scholar]
19. Ben-Zeev B, Kivity S, Pshitizki Y, Waternberg N, Brand N, Kramer U. Congenital hydrocephalus and continuous spike wave in slow-wave sleep: A common association? *J Child Neurol*. 2004;19:129–34. [PubMed] [Google Scholar]
20. Battaglia D, Acquafondata C, Lettori D, Tartaglione T, Donvito V, Staccioli S, et al. Observation of continuous spike-waves during slow sleep in children with myelomeningocele. *Childs Nerv Syst*. 2004;20:462–7. [PubMed] [Google Scholar]
21. Battaglia D, Pasca MG, Cesarini L, Tartaglione T, Acquafondata C, Randò T, et al. Epilepsy in shunted posthemorrhagic infantile hydrocephalus owing to pre- or perinatal intra- or periventricular hemorrhage. *J Child Neurol*. 2005;20:219–25. [PubMed] [Google Scholar]
22. Caraballo RH, Bongiorni L, Cersósimo R, Semprino M, Espeche A, Fejerman N. Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep in children with shunted hydrocephalus: A study of nine cases. *Epilepsia*. 2008;49:1520–7.
23. Gupta N, Park J, Solomon C, Kranz DA, Wrench M, Wu YW. Long-term outcomes in patients with treated childhood hydrocephalus. *J Neurosurg* 2007;106:334–9
24. Futagi Y, Suzuki Y, Toribe Y, Nakano H, Morimoto K. Neurodevelopmental outcome in children with posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatr Neurol* 2005;33:26
25. Hoppe-Hirsch E, Laroussinie F, Brunet L, Sainte-Rose C, Renier D, Cinalli G, et al. Late outcome of the surgical treatment of hydrocephalus. *Childs Nerv Syst* 1998;14:97–9.

**Стаття надійшла до редакції: 31.03.2021 р.**

# ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

© І.М. Рогач, А.І. Палко, О.В. Феґер, М.В. Віраґ, 2021

УДК 613.955-057.874(477.87):37.018.43

## Аналіз фізичної активності школярів Закарпатської області в умовах дистанційного навчання

І.М. Рогач, А.І. Палко, О.В. Феґер, М.В. Віраґ

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра соціальної медицини та гігієни, Ужгород*

### Реферат

**Вступ.** Збереження та зміцнення здоров'я дітей шкільного віку, формування в них навичок здорового способу життя є головним завданням держави та системи освіти. Одним із складових здорового способу життя для школярів є оптимальний рівень.

**Мета дослідження.** Вивчити та оцінити рівень фізичної активності та стан здоров'я дітей середнього і старшого шкільного віку Закарпатської області в умовах дистанційного навчання.

**Матеріали та методи.** Протягом січня 2021 року з використанням анкетно-опитувального методу он-лайн проведено вивчення фізичної активності школярів.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У 2018 році, під час очної форми навчання, нами були проведені дослідження фізичної активності дітей середнього та старшого шкільного віку. Результати опитування показали, що 76,0% респондентів ведуть малорухливий спосіб життя і тільки 26,0% дотримуються оптимальних величин рухової активності – 3,5–4,8 години на добу. Виявлено, що менше 2 годин свого вільного часу перед комп'ютером проводять 38,0% школярів, а 19,0% – більше двох годин. У спортивних секціях займаються тільки 20,0% опитаних, в основному діти середнього шкільного віку, причому 33,0% щодня роблять прогулянки на свіжому повітрі, нерегулярно – 11,0%, взагалі не виконують фізичні вправи – 56,0% опитаних [1].

Однак з березня 2020 року, перебуваючи в умовах карантину, школи перейшли в основному на дистанційну або змішану форму навчання, тож у дітей суттєво змінився звичайний спосіб життя – зменшилась рухова активність, оскільки спортивні секції не працюють, можливість перебувати на свіжому повітрі обмежена.

Нами було встановлено, що в умовах дистанційного навчання в залежності від розкладу та об'єму заданого домашнього завдання більшість учнів проводить 2-4 години (47,5%), та більше 6 годин – 16,8%. Під час або після дистанційних уроків 66,3% учнів відчувають втому, 44,6% – біль у спині, 13,9% – біль у кистях, 50,5% – біль в очах. При дистанційному навчанні більшість дітей відчуває зниження уваги (58,4%), зниження концентрації (49,5%). У 50,5% з'являється сонливість, а у 41,6% – дратівливість.

У 34,7% достатньо вільного часу залишається на відпочинок, при цьому 67,3% опитаних проводять його активним відпочинком. Рухова активність під час карантину змінилась у 72,2% дітей, причому у більшості зменшилась (45,5%).

За суб'єктивними відчуттями свого здоров'я вважають міцним 34,7%. Під час карантину на простудні захворювання хворіли 55,4% та 32,7% опитаних звертались за медичною допомогою.

**Висновки.** На основі проведених досліджень можна констатувати, що дистанційне навчання та умови карантину негативно вплинули на рівень фізичної активності та спосіб життя школярів.

**Ключові слова:** фізична активність, дистанційне навчання, стан здоров'я.

### Analysis of the physical activity of schoolchildren of Transcarpathian region in terms of distance learning

I.M. Rohach, A.I. Palko, O.V. Feher, M.V. Virah

*Uzhhorod National University, Medical Faculty, Department of Social Medicine and Hygiene, Uzhhorod*

### Abstract

**Introduction.** Maintaining and strengthening the health of school-age children, developing their healthy lifestyle skills is the main task of the state and the education system. One of the components of a healthy lifestyle for schoolchildren is the optimal level.

**Aim.** To study and assess the level of physical activity and health of children of middle and high school age in the Transcarpathian region in terms of distance learning.

**Material and research methods.** During January 2021, using a questionnaire-online method, a study of the physical activity of schoolchildren was conducted.

**Research results and their discussion.** In 2018, during the full-time form of education, we researched the physical activity of children of middle and high school age. The results of the survey showed that 76.0% of respondents lead a sedentary lifestyle and only 26.0% adhere to the optimal values of physical activity – 3.5-4.8 hours per day. It was found that 38.0% of

schoolchildren spend less than 2 hours of their free time in front of a computer, and 19.0% – more than two hours. Only 20.0% of respondents are engaged in sports sections, mostly middle-aged children, with 33.0% taking daily walks in the fresh air, irregularly – 11.0%, not exercising at all – 56.0% of respondents. [1].

However, since March 2020, while in quarantine, schools have switched mainly to distance or blended learning, so children's normal lifestyle has changed significantly – reduced physical activity, as sports sections do not work, the opportunity to be outdoors is limited.

We found that in the conditions of distance learning, depending on the schedule and the amount of homework, most students spend 2-4 hours (47.5%), and more than 6 hours – 16.8%. During or after distance lessons, 66.3% of students experience fatigue, 44.6% back pain, 13.9% hand pain, and 50.5% eye pain. In distance learning, most children experience decreased attention (58.4%), decreased concentration (49.5%). Drowsiness occurs in 50.5% and irritability in 41.6%.

34.7% have enough free time to rest, while 67.3% of respondents spend it on active recreation. Motor activity during quarantine changed in 72.2% of children, and in the majority, it decreased (45.5%).

According to subjective feelings, 34.7% consider their health strong. During quarantine, 55.4% of patients fell ill with colds and 32.7% of respondents sought medical help.

**Conclusions.** Based on the research, it can be stated that distance learning and quarantine conditions have negatively affected the level of physical activity and lifestyle of schoolchildren.

**Key words:** Physical activity, distance learning, health status.

**Вступ.** Збереження та зміцнення здоров'я дітей шкільного віку, формування в них навичок здорового способу життя є головним завданням держави та системи освіти. Одним із складових здорового способу життя для школярів є оптимальний рівень фізичної активності, що впливає на рівень та гармонійність фізичного розвитку. Фізична активність є головним стимулятором практично всіх фізіологічних функцій організму, запорукою нормального розумового і фізичного вдосконалення дитини. Фізичні вправи сприяють розвитку опорно-рухового апарату, центральної нервової системи та внутрішніх органів, збагачують дитину новими відчуттями, сприяють психологічному розвитку. Вони зміцнюють здоров'я і загартовують організм, сприяють розвитку дисциплінованості та цілеспрямованості дітей.

Результати наукових досліджень свідчать про значні відхилення у стані здоров'я, рівня та гармонійності фізичного розвитку, фізичної підготовки і психологічної зрілості школярів, в тому числі і на регіональному рівні, що пояснюється, насамперед, різким зниженням у дітей рівня інтересу до занять фізичними вправами [1, 2, 3, 4, 5].

Так, дослідження В.М. Хахулі і G. Graham, S.A. Holt. показують, що сільські діти, у яких рухова активність є більшою, володіють вищим рівнем фізичної працездатності, у порівнянні з міськими школярами [6, 7, 8].

Результатами досліджень стану здоров'я дітей (як у сільській місцевості, так і у містах) доведено, що ситуація наближається до критичної: збільшується рівень загальної захворюваності окремих органів і систем; погіршуються показники фізичного і нерво-психічного розвитку; з'являються захворювання, які раніше були не характерними для дитячого віку (гіпертонія, остеопороз, онкологічні захворювання). За даними МАН України, абсолютно здорових учнів початкових класів на сьогодні лише 5%. За період навчання в школі кількість здорових дітей знижується в 4-5 разів [3, 4, 5].

З весни 2020 року карантинні заходи, спрямовані на зупинення пандемії COVID-19, викликали

ряд суттєвих змін у способі життя населення, в тому числі дитячого. Змінились і умови навчання. Перехід на дистанційне навчання школярів та карантинні заходи наклали певні обмеження і на рівень фізичної активності дітей.

**Мета дослідження.** Вивчити та оцінити рівень фізичної активності та стан здоров'я дітей середнього і старшого шкільного віку Закарпатської області в умовах дистанційного навчання.

**Матеріали та методи.** Протягом січня 2021 року з використанням анкетно-опитувального методу он-лайн проведено вивчення фізичної активності школярів. Проведено анкетування 101 учня Закарпатської області, віком 10–17 років. Із них хлопців – 43,6%, а дівчаток – 56,4%. Місце проживання у 68,3% село, у 6% селище міського типу та у 25,7% місто.

Статистична обробка даних досліджень проводилась із використанням статистичної програми Microsoft Office EXCEL.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У 2018 році, під час очної форми навчання, нами були проведені дослідження фізичної активності дітей середнього та старшого шкільного віку. Результати опитування показали, що 76,0% респондентів ведуть малорухливий спосіб життя і тільки 26,0% дотримуються оптимальних величин рухової активності – 3,5–4,8 години на добу (ранкова гімнастика, дорога до школи, рухливі перерви, самостійне заняття фізичними вправами, активний відпочинок). Виявлено, що менше 2 годин свого вільного часу перед комп'ютером проводять 38,0% школярів, а 19,0% – більше двох годин. У спортивних секціях займаються тільки 20,0% опитаних, в основному діти середнього шкільного віку, при чому 33,0% щодня роблять прогулянки на свіжому повітрі, нерегулярно – 11,0%, взагалі не виконують фізичні вправи – 56,0% опитаних. Ранкову гімнастику виконують регулярно 14,0%, а інколи – 42%. Школярі, особливо старших класів, багато часу проводять перед екраном, внаслідок чого зменшується їх рухова активність, розвивається гіподинамія [4].

Однак із березня 2020 року перебуваючи в умовах карантину, школи перейшли в основно-

му на дистанційну або змішану форму навчання, тож у дітей суттєво змінився звичайний спосіб життя – зменшилась рухова активність, оскільки спортивні секції не працюють, можливість перебувати на свіжому повітрі обмежена. Соціальна ізоляція у свою чергу, впли-

ває на психоемоційний та загальний стан дітей.

Нами було встановлено, що в умовах дистанційного навчання учні шкільного віку в залежності від розкладу, за екраном проводять набагато більше часу, ніж при очній формі навчання (рис.1).

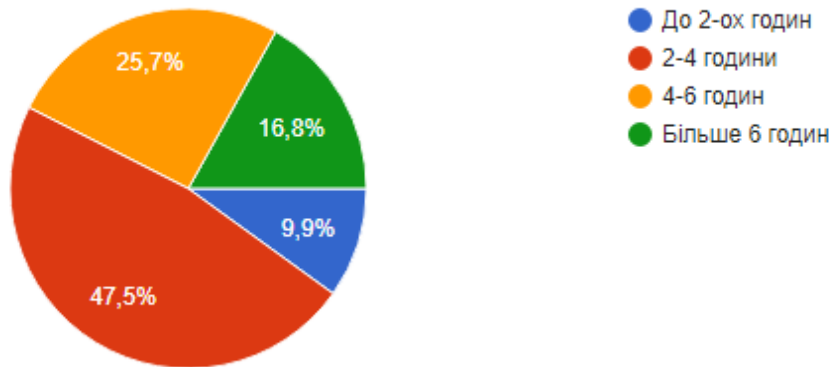


Рис. 1. Кількість часу проведеного школярами перед екраном комп'ютера (планшету).

Встановлено, що до 82–85 % денного часу більшість респондентів знаходяться у статичному положенні, сидячи за робочим столом, що негативно впливає на розвиток опорно-рухового апарату, обмежує вдосконалення функціональних можливостей серцево-судинної і дихальної систем організму дитини. Може сповільнюватись моторний розвиток, розвиток фізичної та розумової працездатності. Ранкову гімнастику регулярно роблять лише 11,9% респондентів, інколи – 41,6% та взагалі не виконують 46,5% опитаних. Між уроками розминку виконують лише 8,9% респондентів. Протягом дня фізичні вправи виконують регулярно 41,6%, інколи 44,6% та зовсім не роблять 13,9% опитаних. Це, у свою чергу, впливає на психоемоційний та загальний стан організму, може призвести до зниження імунітету та загострення хронічних та інших психосоматичних захворювань. Під час або після дистанційних уроків 66,3% учнів відчувають втому, 44,6% – біль у спині, 13,9% – біль у кистях, 50,5% – біль в очах. Не всі учні при дистанційному навчанні дотримуються правильної пози, а лише 25,7%. При дистанційному навчанні більшість дітей (58,4%) відчуває зниження уваги, 49,5% опитаних – зниження концентрації. У 50,5% школярів з'являється сонливість, а у 41,6% – дратівливість.

У 37,4% достатньо вільного часу лишається на відпочинок, а у 53,5% дещо не вистачає. На свіжому повітрі до 1 години проводять діти, котрі в основному проживають в містах, а 1–3 години – в сільських місцевостях. Вільний час проводять активним відпочинком 67,3% опитаних. Рухова активність під час карантину змінилась у 72,2% дітей, причому у більшості зменшилась (45,5%), не зважаючи на те, що 35,6% респондентам відо-

мі наслідки гіподинамії, причому ставлення до рухової активності у 81,5% респондентів позитивне. У 12% респондентів виявлена надлишкова вага. Позитивний вплив фізичної активності на стан здоров'я відомо 92,0% опитаним і більшості з них подобається займатися спортом (41,6%), причому 28,7% до карантину займалися у спортивних секціях.

За суб'єктивними відчуттями своє здоров'я вважають міцним 34,7%, задовільним – 18,8% та 34,7% опитаних слабким. Під час карантину на простудні захворювання хворіли 44,6%, причому більшість дітей середнього шкільного віку. З приводу змін у стані здоров'я за надання медичної допомоги до лікарів звертались 32,7% опитаних. Покращити своє здоров'я шляхом виконання фізичних вправ згодні 30,0%. Перевагу фітнес-аеробіці та танцям надають в основному дівчата, а легкій атлетиці, тенісу – хлопці.

**Висновки.** На основі проведених досліджень можна констатувати, що дистанційне навчання та умови карантину негативно вплинули на рівень фізичної активності та спосіб життя школярів: збільшився час, який школярі проводять у сидячому положенні перед екраном, зменшилась фізична активність та час для активного відпочинку. Ці зміни сприяли виникненню змін як у фізичному, так і у психічному стані, зниженню опірності організму до несприятливих чинників довкілля та у більшості школярів виникненню простудних захворювань, які потребували звернення за медичною допомогою.

Отже, пандемія COVID-19 та пов'язаний з нею карантин суттєво вплинули на рівень фізичної активності та стан здоров'я учнів загальноосвітніх шкіл Закарпатської області.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**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:**

**Рогач І.М.** – розробка концепції і дизайну дослідження, аналіз отриманих даних;

**Палко А. І.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тексту статті;

**Фегер О.В.** – аналіз отриманих даних, редагування;

**Віраг М.В.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних, підготовка тексту статті, статистична обробка даних.

#### **Список використаної літератури**

1. Rohach IM, Keretsman AO, Pohorilyak RY, Palko AI, Mykyta HI, Feher OV, Pishkovtsi A-MM. Faktychnyi stan kharchuvannia dytiachoho ta dorosloho naselennia Zakarpatskoi oblasti ta praktychni porady shchodo yoho korektsii. Uzhhorod: TVO» RIK-U. 2019;158. [In Ukrainian]
2. Rohach IM, Mykyta HI, Palko AI, Pishkovtsi A.-M.M. Struktura zakhvoriuvanosti pidlitkiv (15-17 rokiv) m.Uzhhorod ta Zakarpatskii oblasti v dynamitsi uprodovzh 2014-2018 rokiv. Ukraina. Zdorov'ia natsii. 2020;2(59):53-59. [In Ukrainian]
3. Tsyupak Yu, Tsyupak T, Vaskan I, Tsyupak Yu, Shvay O, Gnitetsky L. Rukhova aktyvnist u strukturі motyvatsiino-tsinnisnykh oriientsatsii pidlitkiv. Fizychnе vykhovannia, sport i kultura zdorov'ia u suchasnomu suspilstvi. 2019;2(46):48–54. [In Ukrainian]
4. Moskalenko NV, Hontarovskaya NB. Systema zakhodiv po formuvanniu znan z osnov zdorovoho sposobu zhyttia u zahalnoosvitnikh navchalnykh zakladakh. Pedahohika, psykhohohiia ta medyko-biolohichni problemy fizychnoho vykhovannia i sportu: zb. nauk. prats. Kharkiv. 2008;1:112–116. [In Ukrainian]
5. Amelichkina VV, Shevchuk TV. Rukhova aktyvnist shkoliariv – zaporuka zdorovoho sposobu zhyttia. studentska sportyvna nauka – 2015: Zbirnyk naukovykh prats, Zhytomyr: PP «RUTA». 2015; 8-11. [In Ukrainian]
6. Khakhulia VM., Burla OM. Pidvyshchennia efektyvnosti systemy fizychnoho vykhovannia ditei serednoho shkilnoho viku silskykh shkil. Visnyk Chernihivskoho Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni T.H. Shevchenka. 2011;86:T1:201–204. [In Ukrainian]
7. Graham G., Holt S.A., Parker M. Children moving: A reflective approach to teaching physical education. – 9th ed. – Nev York: McGraw-Hill. 2013.
8. Pangelova NE, Ruban Vyu. Fizychnyi stan i rukhova aktyvnist uchniv pochatkovykh klasiv silskoi zahalnoosvitnoi shkoly. Fizychna kultura, fizychnе vykhovannia riznykh hrup naselennia «Young Scientist». 2018;4.2(56.2):57. [In Ukrainian]

**Стаття надійшла до редакції: 3.04.2021 р.**

# ЗМІСТ

## ХІРУРГІЯ

І.К. Венгер, Д.В. Ковальський, С.Я. Костів, Б.П. Сельський, Н.І. Герасимюк, О.І. Пелешок ГІБРИДНІ ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНІЙ ОКЛЮЗІЇ ІНФРАІНГВІНАЛЬНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА В УМОВАХ СТЕНОТИЧНО- ОКЛЮЗИВНОГО ПРОЦЕСУ ГОМІЛКОВИХ АРТЕРІЙ .....	5
С.Й. Запорожан, О.В. Покришко, Н.В. Тузюк МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ КСЕНОТРАНСПЛАНТАНТІВ, НАСИЧЕНИХ НАНОКРИСТАЛАМИ СРІБЛА, ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОПІКОВИХ РАН .....	10
І.І. Пушкаш, С.С. Філіп, Л.Ю. Пушкаш, А.А. Шерегій, В.В. Стойка ЛІКУВАННЯ ПРОНИКАЮЧИХ ПЕРЕЛОМІВ ТІЛ ХРЕБЦІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ГІДРОКСИЛАПАТИТНОЇ КЕРАМІКИ .....	17
О.О. Тенкач, А.В. Русин, П.О. Болдіжар, Е.С. Палагонич ОЦІНКА ВПЛИВУ МЕТОДУ ЗНЕЧУЛЕННЯ НА СТУПІНЬ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО БОЛЮ У ХВОРИХ НА РАК ТОВСТОЇ КИШКИ.....	20

## СТОМАТОЛОГІЯ

Ю.Є. Локота, Ю.Є. Бряник, Є.Ю. Локота ВПЛИВ ОЗОНОТЕРАПІЇ В ОСТЕОІНТЕГРАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	25
--	----

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

В.В. Височанська, Г.М. Коваль КОМЕНСАЛІ, ПАТОГЕН ЧИ МУТУАЛІСТ? КИМ ДЛЯ НАС Є ГРИБИ <i>MALASSEZIA SPP</i> ? .....	28
V. Vysochanska, G. Koval BASIS FOR EMERGENCE OF SEBORRHEIC DERMATITIS.....	36
М.Т. Гук, М.А. Андрейчин, М.І. Шкільна, С.Й. Запорожан ТЕРМОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МІГРУЮЧОЇ ЕРИТЕМИ .....	43
О.І. Лях МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ДИСБАЛАНСУ ЦИТОКІНІВ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ ІЗ ПОЄДНАНОЮ ГЕРХ.....	49
М.Ф. Матчук, М.В. Бичко, Л.І. Балінт, І.І. Когутич, С.А. Цьока, О.О. Куцин, Я.М. Бичка, А.В. Курах ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ТА КОРОНАРОГРАФІЇ З НАСТУПНИМ СТЕНТУВАННЯМ, ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ РАННЬОЇ СМЕРТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ПІДЙОМОМ ST .....	53

## НЕВРОЛОГІЯ

М.В. Малець, Ю.Ю. Чомоляк ОЦІНКА НЕВРОЛОГІЧНОГО РОЗВИТКУ У ДІТЕЙ ІЗ ГІДРОЦЕФАЛІЄЮ .....	57
--	----

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

І.М. Рогач, А.І. Палко, О.В. Феґер, М.В. Віраґ АНАЛІЗ ФІЗИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ШКОЛЯРІВ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ В УМОВАХ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ .....	65
--	----

# CONTENTS

## SURGERY

- I.K. Venger, D.V. Kovalskiy, S.Y. Kostiv, B.P. Selskyy, N.I. Herasymiuk, O.I. Peleshok  
HYBRID SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC LIMB ISCHEMIA IN PATIENTS WITH STENOTIC-  
OCCLUSIVE PROCESS OF INFRAINGUINAL ARTERIAL SEGMENT..... 5
- S.Y. Zaporozhan, O.V. Pokryshko, N.V. Tuzyuk  
MICROBIOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE USE OF XENOTRANSPLANTS SATURATED WITH  
SILVER NANOCRYSTALS FOR THE TREATMENT OF BURN WOUNDS ..... 10
- I.I. Pushkash, S.S. Filip, L.Yu. Pushkash, A.A. Sheregiy, V.V. Stoyka  
TREATMENT OF PENETRATING FRACTURES OF VERTEBRAL BODIES WITH THE USE  
OF HYDROXYLAPATITE CERAMICS ..... 17
- O.O. Tenkach, A.V. Rusyn, P.O. Boldizhar, E.S. Palahonych  
ASSESSMENT OF THE INFLUENCE OF THE METHOD OF ANESTHESIA ON THE DEGREE OF POSTOP-  
ERATIVE PAIN IN PATIENTS WITH COLON CANCER .....20

## STOMATOLOGY

- U.Ye. Lokota, U.Ye. Bryanyk, Ye.U. Lokota  
THE IMPACT OF OZONE THERAPY IN OSSEOINTEGRATION (LITERATURE REVIEW) ..... 25

## INTERNAL MEDICINE

- V. Vysochanska, G. Koval  
COMMENSAL, PATHOGEN OR MUTUALIST? WHO FOR US ARE THE MUSHROOMS  
*MALASSEZIA SPP.* ..... 28
- B.B. Височанська, Г.М. Коваль  
ПЕРЕДУМОВИ ДЛЯ ВИНИКНЕННЯ СЕБОРЕЙНОГО ДЕРМАТИТУ ..... 36
- M.T. Huk, M.A. Andreychyn, M.I. Shkilna, S.Y. Zaporozhan  
THERMOGRAPHIC STUDY OF MIGRATING ERYTHEMA..... 43
- O.I. Lyakh  
POSSIBILITIES OF CORRECTION OF CYTOKINE IMBALANCE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION  
IN PATIENTS WITH COPD WITH COMBINED GERD .....49
- M. Matchuk, M. Bychko, L. Balint, I. Kohutych, S. Tsyoka, O. Kutsyn, Y. Bychka, A. Kurah  
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THERAPY AND CORONARY ANGIOGRAPHY FOLLOWED  
BY STENTING, REDUCING THE RISK OF EARLY MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE  
MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST ELEVATION ..... 53

## NEUROLOGY

- M.V. Malets, Yu.Yu. Chomolyak  
ASSESSMENT OF NEUROLOGICAL DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH HYDROCEPHALUS ..... 57

## HEALTH CARE

- I.M. Rohach, A.I. Palko, O.V. Feher, M.V. Virah  
ANALYSIS OF THE PHYSICAL ACTIVITY OF SCHOOLCHILDREN OF TRANSCARPATHIAN  
REGION IN TERMS OF DISTANCE LEARNING ..... 65

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

Збірник наукових праць «Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»» є науковим періодичним фаховим виданням у таких галузях, як фундаментальні медичні науки, клінічна і експериментальна медицина і стоматологія.

Редакція збірника наукових праць «Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»» в своїй роботі дотримується розділу II «Рекомендацій щодо проведення, звітності, редагування та публікації наукової роботи у медичних журналах» Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

Редакційна колегія приймає роботи українською та англійською мовами, які раніше не публікувалися та не подавалися до інших видань.

У збірнику наукових праць публікуються повнорозмірні оригінальні статті, огляди, лекції, короткі повідомлення, рекомендації практикуючим лікарям, опис випадків із практики, інформація про наукові форуми.

Усі рукописи анонімно рецензуються досвідченими фахівцями редколегії та редакційної ради журналу.

Авторський рукопис українською або англійською мовою надсилається до редакції в електронному варіанті, до якого додається один друкований примірник. У кінці статті автори ставлять свої підписи, дату.

Оформлення рукопису: формат сторінок – А4, шрифт Times New Roman, розмір шрифту – 14, інтервал між рядками – 1,5; поля: зліва, зверху та знизу – 20 мм, справа – 10 мм.

До рукопису додається:

- Офіційне направлення до редакції від установи, де працюють автори.

- Відомості про авторів. Послідовно вказати для всіх авторів рукопису: прізвище, ім'я, по батькові повністю, науковий ступінь, вчене звання, посада, місце роботи, навчання (найменування установи або організації, включаючи підрозділ, кафедру), адресу електронної пошти, ідентифікатор учасника ORCID (якщо наявний).

Обсяг статті – не менше 5 сторінок (включаючи таблиці, рисунки).

Обов'язкові складові статті та послідовність їх викладення:

1. УДК.

2. Ініціали та прізвища авторів. Ініціали і першу букву прізвища друкують великими літерами, інше – малими.

3. Адреса електронної пошти одного з авторів для листування.

4. Повна офіційна назва наукового чи навчального закладу, де працюють автори, факультет, кафедра, місто (курсивом). Якщо в дослідженні брали участь автори з різних установ, слід співвіднести назви установ і прізвища авторів за допомогою цифрових індексів у верхньому реєстрі.

5. Назва статті без аббревіатур та скорочень. Тільки першу літеру назви друкують великою, інше – малими.

6. Текст резюме двома мовами – українською та англійською. Обсяг – не менше 1800 знаків. Резюме повинні повністю відповідати одне одному і містити коротко викладені вступ, мету дослідження, матеріали та методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки. Першим друкують резюме мовою, якою написана стаття. Резюме англійською мовою (в разі статті англійською – українською) повинно повторити ініціали та прізвища авторів, повну назву наукового закладу чи установи, де працюють автори, факультет, кафедру, місто (курсивом), назву статті (без аббревіатур та скорочень). Прізвища авторів англійською повинні бути транслітеровані або за установленою транслітерацією, використаною для попередньо опублікованих робіт, або за транслітерацією згідно з постановою КМУ №55 від 27.01.2010 «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею» (<http://slovyk.ua/services/translit.php>). Географічні назви також транслітерувати відповідно до вимог законодавства.

7. Ключові слова.

8. Key words.

9. У тексті статті, якщо йдеться про викладення результатів наукових досліджень, необхідно виділити півжирним шрифтом такі пункти:

- Вступ.
- Мета дослідження.
- Матеріали та методи.
- Результати досліджень та їх обговорення.
- Висновки.

10. Інформація про конфлікт інтересів.

11. Інформація про фінансування.

12. Особистий внесок кожного автора у виконання роботи.

13. Список використаної літератури.

Конфлікт інтересів може виникати в тому випадку, якщо один з учасників процесу публікації та рецензування (автор, рецензент або редактор), має зобов'язання, які могли б вплинути на його думку. Причинами конфлікту інтересів можуть бути фінансові та особисті відносини, наукове суперництво, інтелектуальні пристрасті як безпосередньо учасників видавничої діяльності (авторів, рецензентів, редакторів), так і їх близьких родичів. Наявність конфлікту інтересів не може стати причиною відмови у



публікації. Виявлене редакцією приховування авторами потенційних або явних конфліктів інтересів може стати причиною відмови.

Автори повинні інформувати редакцію про джерело підтримки дослідження у вигляді грантів, обладнання, лікарських препаратів; гарантувати, що вони не отримували ніяких винагород ні в якій формі від фірм-виробників лікарських препаратів, медичного обладнання та матеріалів, у тому числі конкурентів, здатних вплинути на результати роботи. Зазначати розмір фінансування не потрібно.

Список використаної 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) (<http://guides.lib.monash.edu/citing-referencing/vancouver>).

У тексті рукопису посилання на використані джерела позначаються відповідно цифрами в квадратних дужках. На автореферати і дисертації – не посилатися.

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.

Відповідно оформлене за Ванкуверським стилем кириличне джерело можна транслітерувати на сайтах

• українська транслітерація: <http://slovyk.ua/services/translit.php>

• російська транслітерація: <http://ru.translit.net>

Назви англomовних журналів скорочують відповідно до вимог Національної медичної бібліотеки США (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals%2021>). Назви журналів кирилицею не скорочують.

Після транслітерованого кириличного джерела в квадратних дужках вказати [In Ukrainian] або [In Russian].

Якщо у публікації є DOI, то його необхідно вказати останнім. Перед DOI не ставиться крапка, або інші розділові знаки.

Подаємо приклади (<https://goo.gl/mzwzJ5>) оформлення списку посилань за Ванкуверським стилем.

Стаття з журналу (1–6 авторів): Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan 12;62(1):112-6.

Nemets AI, Vavriv DM. Vzaimodeistvie vysokochastotnykh i nizkochastotnykh kolebanii v sinkhroniziruemom generatore. Izvestiia vysshikh uchebnykh zavedenii. Radioelektronika. 2015;58(12):53-61. [In Russian].

Polshchikov KO, Lavrut OO. Matematichna model protsesu obminu informatsiyeu. Sistemi obrobki informatsiyi [Internet]. 2007;1(13):82–3. Available from: <http://sit.nuou.org.ua/article/view/39029>. [In Ukrainian] DOI 10.1109/25.966585

Стаття з журналу (7 і більше авторів): Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. J Am Coll Surg. 2005 Jun 12;200(6):869-75.

Baturyn SA, Diachenko NK, Lozhkin RN, Ilchenko AS, Kuriata LD, Shumko VH, et al. Rozrobka matematychnoi modeli vidkladannia sazhi u filtri vidpratsovanykh haziv avtomobilia. Visnyk Kharkivskoho derzhavnogo tekhnichnoho universytetu. Seriya tekhnichni nauky. 2013; 4(67):75-9. [In Ukrainian].

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.

Фотографії і діаграми надаються у електронному вигляді у тексті статті. Фотографії повинні бути чіткими із роздільною здатністю не менше 300 dpi, можуть бути як кольоровими, так і чорно-білими. Фотографії і діаграми у друкованому варіанті збірника будуть тільки чорно-білими. Відокремлення певних елементів діаграми або фотографії повинно забезпечити можливість їх відрізнення без використання кольорів.

Автор відповідає за зміст та достовірність матеріалу статті. Статті, що не відповідають Правилам, не публікуються.

Друкований варіант статті разом із CD/DVD диском просимо надсилати за адресою:  
88000, м. Ужгород, площа Народна, 1.

Деканат медичного факультету УжНУ: в редакцію журналу  
«Науковий вісник Ужгородського університету», серія «Медицина».  
E-mail: [visnikuznu@gmail.com](mailto:visnikuznu@gmail.com)

Телефон секретаря редколегії: +38050 9135074 (з 14.00 до 17.00)

#### **ВИМОГИ ДО ЕЛЕКТРОННОГО ВАРІАНТУ СТАТТІ**

Стаття надсилається на адресу редколегії: [visnikuznu@gmail.com](mailto:visnikuznu@gmail.com), набраною в текстовому редакторі «Word for Windows» 2007–2016. Шрифт – «Times New Roman».

**Не допускається:** розставлення переносів, застосування стилів, розривів розділів або сторінок. Для вставки символів використовується шрифт «Symbol».

**Вимоги до файлу:** файл називається за прізвищем першого автора українською мовою. Всі складові статті, включаючи таблиці та рисунки, повинні міститися в одному файлі. Таблиці виконуються лише у книжному форматі. Кожна стаття надсилається окремим файлом.