



ISSN: 2663-5909 (print)
2664-4231 (online)



Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine

EASTERN UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL

СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 10 № 1' 2022
Vol. 10 Iss. 1' 2022

Заснований у 1994 році
Founded in 1994

Суми, Сумський державний університет
Sumy, Sumy State University

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою
радою Сумського державного
університету протокол № 9 від
10.02.2022 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми,
Україна 40007

The address of the editorial board:

2 R.-Korsakova St., Sumy 40007
Ukraine

Tel. (0542) 662-318
e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано
як наукове видання з медичних наук

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор

Сміян О. І. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Науковий консультант

Зімба О. О. (Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна);

Редактор з питань наукової сумлінності

Бергілевич О. М. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Відповідальний редактор

Васильєва О. Г. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Редактор з питань розповсюдження в соціальних мережах

Чудаєва Ю. С. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

Редактор англomовного контенту

Алексахіна Т. О. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

Редактор з питань статистики

Васильєв Ю. К. (Сумський державний університет, Суми, Україна);

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Smiyan O. I. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Scientific Consultant

Zimba O. O. (Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine);

Research Integrity Editor

Berhilevych O. M. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Managing Editor

Vasiliyeva O. G. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Social Media Editor

Chudaieva Yu. S. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

English Language Editor

Aleksakhina T. O. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

Statistics Editor

Vasiliyev Yu. K. (Sumy State University, Sumy, Ukraine);

Атаман О. В. - д-р мед. наук, професор,
Сумський державний університет, Суми,
Україна;

Винниченко І. О. - канд. мед. наук,
Сумський обласний клінічний
онкологічний диспансер, Сумський
державний університет, Суми, Україна;

Волосовець О. П. - д-р мед. наук,
професор, чл.-кор. НАН України,
Національний медичний університет імені
О. О. Богомольця, Київ, Україна;

Каргіна К. - кандидат наук, кафедра
громадського здоров'я та клінічної
медицини, Університет Умео, Швеція;

Лобода А. М. - д-р мед. наук, доцент,
Сумський державний університет, Суми,
Україна;

Мошчич О. П. - д-р мед. наук, професор,
Національна медична академія
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м.
Київ, Україна;

Плудовський П. - канд. мед. наук, доцент,
відділ біохімії, радіоімунології та
експериментальної медицини Дитячого
меморіального інституту здоров'я,
Варшава, Польща;

Погорєлов М. В. - д-р мед. наук, доцент,
Сумський державний університет, Суми,
Україна;

Резніченко Ю. Г. - д-р мед. наук,
професор, Запорізький державний
медичний університет, Запоріжжя,
Україна;

Ataman O. V. – Doctor of Medical Sciences
(D.M.S), Professor, Sumy State University,
Sumy, Ukraine;

Vynnychenko I. O. - Doctor of Medical
Sciences (D.M.S), Professor, Sumy Regional
Oncology Center, Sumy State University,
Sumy, Ukraine.

Volosovets O. P. - Doctor of Medical
Sciences (D.M.S), Professor, Corresponding
Member of the NAS of Ukraine, Bogomolets
National Medical University, Kyiv, Ukraine;

Karhina K. - PhD in Public Health,
Department of Public Health and Clinical
Medicine, Umea University, Sweden;

Loboda A. M. - Doctor of Medical Sciences
(D.M.S), Associate Professor, Sumy State
University, Sumy, Ukraine;

Moshchych O. P. - M.D., Ph.D., D.M.Sc.,
Prof., Department of Pediatric
Otolaryngology, Shupyk National Healthcare
University of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

Pludowski P. - Assoc. Prof., Department of
Biochemistry, Radioimmunology and
Experimental Medicine, Children's
Memorial Health Institute, Warsaw,
Poland;

Pogorelov M. V. - Doctor of Medical
Sciences (D.M.S), Associate Professor, Sumy
State University, Ukraine;

Reznychenko Yu. H. - Doctor of Medical
Sciences (D.M.S), Professor, Zaporizhzhia
State Medical University, Zaporizhzhia,
Ukraine;

Романюк А. М. - д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сінгер Б. Б. - канд. мед. наук, Інститут анатомії Університету Дуйсбург-Ессена, Німеччина;

Сміянов В. А. - д-р мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сміян С. І. - д-р мед. наук, професор, Тернопільський медичний університет, Тернопіль, Україна;

Средкова М. П. - д-р мед. наук, професор, Медичний університет, м. Плевен, Болгарія;

Стефан П. - д-р філософії, професор, директор інституту гістології та ембріології, медичний факультет, Університет ім. Коменського, м. Братислава, Словачія;

Усоніс В. - д-р мед. наук, професор, Клініка дитячих хвороб, медичний факультет, Вільнюський університет, Вільнюс, Латвія;

Фал А. М. - д-р мед. наук, професор, відділ алергії, легеневих захворювань та внутрішньої медицини Центральної клінічної лікарні МВС, Варшава, Польща;

Циркунов В. М. - д-р мед. наук, професор, Гродненський державний медичний університет, Гродно, Білорусь

Romaniuk A. M. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Singer B. B. – PhD in Medical Sciences, University Duisburg-Essen, Institute of Anatomy, Essen, Germany;

Smijanov V. A. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Smijan S. I. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Ternopil Medical University, Ternopil, Ukraine;

Sredkova M. P. – Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Pleven Medical University, Pleven, Bulgaria;

Stefan P. - M.D., PhD, Professor, Head of Institute of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia;

Usonis V. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Clinic of Children Diseases, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

Fal A. M. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Department of Allergy, Lung Diseases and Internal Medicine, Central Clinical Hospital of Ministry of Interior, Warszawa, Poland;

Tsyркunov V. M. - Doctor of Medical Sciences (D.M.S), Professor, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

LITERATURE REVIEW

Анна В. Кравцова, Володимир О. Пятикоп, Юлія Г. Сергієнко	1	Anna V. Kravtsova, Volodymyr O. Pyatikop, Yuliya G. Sergiyenko
ПЛАСТИКА ТВЕРДОЇ МОЗКОВОЇ ОБОЛОНКИ – ОГЛЯД МАТЕРІАЛІВ ТА ТЕХНІК		DUROPLASTY: REVIEW OF MATERIALS AND TECHNIQUES

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Алла А. Конюшевська, Тетяна А. Пархоменко, Наталя В. Вайзер, Ольга В. Тимошина, Марія В. Кузеванова	17	Alla A. Koniushevska, Tatiana A. Parkhomenko, Natalia V. Vaizer, Olga V. Tymoshyna, Maria V. Kuzevanova
РІДКІСНИЙ ПЕРЕБІГ ЮВЕНІЛЬНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ У МЕШКАНКІ ДОНЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК		CLINICAL CASE: RARE COURSE OF JUVENILE SCLERODERMA IN RESIDENTS OF DONETSK REGION
Наталія М. Крещу, Олена К. Колоскова, Олексій М. Козьма	25	Natalia M. Kretsu, Olena K. Koloskova, Oleksiy M. Kozma
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАННЬОГО І ПІЗНЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ НА ЕТАПІ ПОЛОГОДОПОМІЖНИХ ЗАКЛАДІВ		CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF EARLY AND LATE NEONATAL SEPSIS COURSE AT THE STAGE OF OBSTETRIC INSTITUTIONS
Андрій Р. Сидорчук, Вікторія Ю. Гарбузова	33	Andriy R. Sydorchuk, Victoria Yu. Harbuzova
РИЗИК АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОПУЛЯЦІЇ МЕШКАНЦІВ ЗАХІДНОЇ УКРАЇНИ З УРАХУВАННЯМ КЛІНІЧНИХ, ГЕНДЕРНИХ І МОЛЕКУЛЯРНО- ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТІВ		RISK OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE POPULATION OF WESTERN UKRAINE DEPENDENT ON CLINICAL, GENDER, AND MOLECULAR-GENETIC PREDICTORS
Дмитро Ю. Нечитайло, Юрій М. Нечитайло, Тетяна М. Міхєєва	42	Dmytro Yu. Nechytailo, Yuriy M. Nechytailo, Tetiana M. Miheeva
ТЕРМОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ХОЛОДОВОЇ ПРОБИ У ШКОЛЯРІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ		THERMOGRAPHIC FEATURES OF FUNCTIONAL COLD TEST IN SCHOOLCHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION
Сергій І. Редько, Юрій В. Шкатула, Юлія А. Ткаченко, Діана А. Стебловська	50	Serhiy I. Redko, Yurii V. Shkatula, Yuliia A. Tkachenko, Diana A. Steblovskaya
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТІВ ДЕКСДОР ТА ДИПРИВАН ДЛЯ СЕДАЦІЇ ПРИ УРОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ В УМОВАХ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ		COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DEXDOR AND DIPRIVAN FOR SEDATION IN UROLOGICAL OPERATIONS UNDER SPINAL ANESTHESIA

Бен Отмен Мабрук, Юрій М. Нечитайло, Тетяна М. Міхєєва, Дмитро Ю. Нечитайло	57	Ben Otmen Mabrouk, Yuriy M. Nechytailo, Tetiana M. Mikheeva, Dmytro Yu. Nechytailo
ЗМІНИ ВЕНТИЛЯЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ТА РЕЗЕРВІВ ГАЗООБМІНУ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМ БРОНХІТОМ		CHANGES IN VENTILATION FUNCTION AND RESERVES OF GAS EXCHANGE IN CHILDREN WITH ACUTE BRONCHITIS
Юрій О. Атаман, Ліна В. Прийменко	64	Yuriy O. Ataman, Lina V. Pryimenko
ВИВЧЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ ПРОЯВІВ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ З СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ		STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MANIFESTATIONS OF AUTONOMIC DYSFUNCTION AND HYPERTENSION SEVERITY
Юлія В. Репчук, Лариса П. Сидорчук	71	Yuliia V. Repchuk, Larysa P. Sydorhchuk
КОРЕЛЯЦІЇ ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА З ОКРЕМИМИ КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА AGT (RS699)		CORRELATIONS OF BODY MASS INDEX WITH CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON AGT (RS699) GENE POLYMORPHISM
Ольга В. Ганчо, Тетяна Д. Бублій, Олексій П. Костиренко, Віра І. Федорченко	80	Olga V. Gancho, Tetiana D. Bublii, Oleksij P. Kostyrenko, Vira I. Fedorchenko
ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ КОМБІНАЦІЇ ЦИТРАТНОГО БУФЕРУ З АНТИБІОТИКОМ		ANTIMICROBIAL EFFECT OF CITRATE BUFFER WITH ANTIBIOTIC
Євген І. Слинько, Олександр О. Потапов, Юрій В. Деркач, Анатолій І. Пастушин	88	Yevgeniy I. Slynko, Olexandr O. Potapov, Yuriy V. Derkach, Anatoliy I. Pastushyn
НЕЙРОХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН СПИННОГО МОЗКУ ШИЙНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ		NEUROSURGICAL TREATMENT OF INTRAMEDULLAR TUMOR OF CERVICAL LOCATION

ТЕОРЕТИЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL & EXPERIMENTAL MEDICINE

Анастасія П. Денисенко, Роман А. Москаленко	98	Anastasiya P. Denysenko, Roman A. Moskalenko
БІБЛІОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ ПРО МЕНІНГІОМИ З КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ		BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF THE SCIENTIFIC LITERATURE ON MENINGIOMAS WITH CALCIFICATION
Юрій К. Васильєв	109	Yuriy K. Vasyliiev
ПРОФЕСОР ДЕРЖАВНОГО ЛІКАРОЗНАВСТВА УНІВЕРСИТЕТУ СВЯТОГО ВОЛОДИМИРА Ф. Ф. МЕРІНГ (1822–1887)		F. F. MERING (1822–1887) – PROFESSOR OF STATE MEDICAL SCIENCE AT THE UNIVERSITY OF ST. VLADIMIR

Антоніна В. Бережна, Анастасія О. Любченко, Маргарита С. Медведєва ОЦІНКА СТАВЛЕННЯ ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «СТОМАТОЛОГІЯ» ДО ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ: КРОС-СЕКЦІЙНЕ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ	116	Antonina V. Berezhna, Anastasiia O. Liubchenko, Marharyta S. Medvedieva ASSESSMENT OF DENTAL STUDENTS' ATTITUDE TO DISTANCE LEARNING: CROSS-SECTIONAL STUDY
---	-------------------	--

ABSTRACT

Anna V. Kravtsova

<http://orcid.org/0000-0002-9250-5262>

Volodymyr O. Pyatikop

<https://orcid.org/0000-0001-8572-7644>

Yuliya G. Sergiyenko

<https://orcid.org/0000-0002-1758-5987>

*Department of Neurosurgery,
Kharkiv National Medical University,
Kharkiv, Ukraine*

DUROPLASTY: REVIEW OF MATERIALS AND TECHNIQUES

In most cases, a dura mater defect is the result of a traumatic brain injury. Traumatic brain injury is an important issue, both medically and socio-economically, as it is accompanied by significant mortality and disability of patients of working age. Cerebrospinal fluid leakage is one of the most common causes of death in neurosurgical patients. Complications due to depressurization of dura mater and failure to close the defects of the membrane can be: cerebrospinal fluid leakage and cerebrospinal fluid fistula, infections and other complications that can lead to a longer period of hospitalization and treatment costs. Therefore, elimination of the dura mater defect is the most important element of surgical treatment and prevention of many intracranial complications, via preventive medical rehabilitation of neurosurgical patients.

Despite the significant historical experience and practice of neurosurgical clinics, the issue of reliable sealing of defects of the dura mater defect still remains relevant.

Over the past decades, various auto-, allo-, xenografts, and synthetic materials have been tested. Vitro studies investigated into the properties and compared the morphological characteristics of autografts: dura mater, supracranial aponeurosis and temporal fascia, xenografts: materials based on decellularized bovine and porcine pericardium, biomimetic differences between human dura mater, stretched polytetrafluoroethylene and materials made of bovine skin collagen and bovine pericardium.

With the constant progress of chemical technologies, new substitutes for dura mater will be created, and they will be closer in structure to normal dura mater, such that will cause minimal inflammatory reactions or their absence, easy to use and biodegradable.

Thus, the development and comprehensive research, including in-vitro and in-vivo experiments, as well as research on model animals, are an urgent issue of medical and biological nature, which aims to solve the problem of closing defects of dura mater without short-term and long-term postoperative complications and improve the quality of life of patients.

Key words: dura mater, duroplasty, autografts, allografts, xenografts, dural substitute.

Corresponding author: Yuliya G. Sergiyenko, Department of Neurosurgery, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
e-mail: yh.serhiienko@knu.edu.ua

РЕЗЮМЕ

Анна В. Кравцова

<http://orcid.org/0000-0002-9250-5262>

Володимир О. Пятикоп

<https://orcid.org/0000-0001-8572-7644>

Юлія Г. Сергієнко

<https://orcid.org/0000-0002-1758-5987>

Кафедра нейрохірургії, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

ПЛАСТИКА ТВЕРДОЇ МОЗКОВОЇ ОБОЛОНКИ – ОГЛЯД МАТЕРІАЛІВ ТА ТЕХНІК

У більшості випадків дефект твердої мозкової оболонки є результатом перенесеної черепно-мозкової травми. Черепно-мозкова травма – важлива проблема, як у медичному, так і в соціально-економічному плані, оскільки супроводжується значною летальністю та інвалідизацією пацієнтів працездатного віку. Саме лікворея одна з частих причин летальності нейрохірургічних хворих. Ускладненнями внаслідок дегерметизації ТМО та незакриття дефектів оболонки можуть бути: лікворея, та лікворна нориця, інфекції та інші ускладнення, які можуть призвести до більш тривалого періоду госпіталізації та витрат на лікування хворого. Тому заміщення дефекту ТМО є найважливішим елементом хірургічного лікування та профілактики багатьох внутрішньочерепних ускладнень, засобом превентивної медичної реабілітації нейрохірургічних хворих.

Не дивлячись на значний історичний досвід та практику нейрохірургічних клінік, проблема надійної герметизації дефектів ТМО все ще залишається актуальною.

За попередні десятиріччя випробовувалися різні ауто-, ало-, ксенотрансплантати, синтетичні матеріали. В *in vitro* дослідженнях вивчалися властивості та порівнювалися морфологічні характеристики ауто-трансплантатів: твердої мозкової оболонки, надчерепного апоневроза та скроневої фасції, ксенотрансплантатів: матеріалів на основі децелюляризованого бичачого та свинячого перикарду, біоміханічні відмінності між ТМО людини, розтягнутого політетрафторетилену та матеріалів, виготовлених з колагену бичачої шкіри та бичачого перикарду.

При постійному прогресі хімічних технологій будуть створені нові замітники ТМО, і вони будуть ближчими по структурі до нормальної твердої мозкової оболонки, такими, що викликать мінімальні запальні реакції або їх відсутність, зручними у використанні та біорозкладними.

Таким чином, розробка та всебічне дослідження, включаючи *in-vitro* та *in-vivo* експерименти, а також дослідження на модельних тваринах, являє собою актуальну проблему медико-біологічного напрямку, яка направлена на вирішення проблеми закриття дефектів ТМО без виникнення короткострокових та віддалених післяопераційних ускладнень і покращення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: тверда мозкова оболонка, пластика твердої мозкової оболонки, ауто-трансплантати, ало-трансплантати, ксенотрансплантати.

Автор, відповідальний за листування: Юлія Г. Сергієнко, кафедра нейрохірургії, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
e-mail: yh.serhienko@knmu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Kravtsova AV, Pyatikop VO, Sergiyenko YuG. [Duroplasty: review of materials and techniques]. EUMJ. 2022;10(1):1-16

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):1-16](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):1-16)



INTRODUCTION/ВСТУП

В більшості випадків дефект твердої мозкової оболонки (ТМО) – результат перенесеної черепно-мозкової травми. В сучасному світі кількість пацієнтів з цією патологією має тенденцію до збільшення, відповідно спостерігається ріст важкої черепно-мозкової травми та хірургічної активності при ній. За даними літературних джерел, частота ЧМТ приблизно складає 4–4,5 випадків на 1000 населення в рік. Приблизно 18,5 % з цих пацієнтів потребують хірургічного втручання, при цьому біля 80 % випадків підлягають декомпресійній трепанації черепа [1, 2, 3]. Не завжди вдається домогтися герметичного закриття твердої мозкової оболонки після операції на мозку через її ретракцію, велике травмування оболонки під час краніотомії [4]. Новоутворення головного мозку є другою за частотою причиною, що вимагає після хірургічного втручання відновлення цілісності ТМО.

Після багатьох нейрохірургічних операцій з видалення менінгіом необхідна реконструкція твердої мозкової оболонки [5]. Тверду мозкову оболонку слід ретельно закрити після краніотомії (Protasoni et al., 2011), але первинне ушивання може бути ускладнене через втрату рідної тканини оболонки (наприклад, при конвексимальній менінгіомі). Іноді є необхідність збільшити дуральний простір (прикладом є неоперабельні інтрамедулярні пухлини, хірургічне лікування аномалії Кіарі [6]), або коли герметичне ушивання утруднене, оскільки краї твердої мозкової оболонки скоротились, і їх неможливо безпосередньо зашити [7]. Ще більш актуальною темою постає при вивченні епідеміологічної ситуації щодо ЧМТ, при якій може спостерігатися витікання ліквору.

За медико-соціальними та економічними збитками ЧМТ займає перше місце у структурі захворюваності та смертності від травм [8] та третє місце в структурі травматизму [9]. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини [10, 11, 12]. Травматичні пошкодження черепа та головного мозку складають 30–40 % усіх травм і займають перше місце за показниками летальності та інвалідизації серед осіб працездатного віку. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я щорічно у світі отримують ЧМТ понад 10 млн осіб, 250–300 тис. із цих випадків завершуються летально [7] [10], а 2,4 млн стають інвалідами [13].

В Україні частота ЧМТ щорічно становить у різних регіонах від 2,3 до 6 випадків (в середньому 4–4,2) на 1000 населення (Є.Г. Педаченко, А.М. Морозов) [14]. Щорічно в Україні від ЧМТ помирає 10–11 тис. громадян (І.П. Шлапак та співавт.), тобто смертність становить 2,4 випадку на 10 тис. населення (в США – 1,8–2,2) [15].

За прогнозом ВООЗ, до 2030 року ЧМТ ставатиме основною причиною інвалідності та смерті в усьому світі. Цей ріст обумовлений, перш за все, зростанням частоти дорожньо-транспортних пригод в країнах, що розвиваються, і старінням населення в розвинених країнах, та пов'язаною з цим збільшенням частоти падінь [1].

Серед усіх ЧМТ переважає закрыта травма (82–91 %), рідше – відкрита (9–15,1 %), при важкій ЧМТ частота відкритих і проникаючих травм зростає, у 47,5 % постраждалих з забоями головного мозку важкого ступеня ЧМТ носить відкритий характер [16, 17]. При проникаючій ЧМТ порушена цілісність твердої та павутинної оболонок головного мозку. До цієї групи пошкоджень відносяться проникаючі поранення черепа, відкриті вдавнені переломи скелі черепа і переломи основи черепа, що супроводжуються витіканням спинномозкової рідини (СМР). Вірогідність розвитку менінгіту при проникаючій травмі коливається в межах 0,38–2,03 % (Begum S.N., 2005), а при ЧМТ з базальною ліквореєю становить 7–35 % [18].

Саме лікворея одна з частих причин летальності нейрохірургічних хворих. Ускладненнями в наслідок дегерметизації ТМО та незакриття дефектів оболонки можуть бути: лікворея (20 %), та лікворна нориця (10 %), інфекції (менінгіт (14 %), енцефаліт), гіпертонічна пневмоцефалія, псевдоменингоцеле (23 %), грижі головного мозку, хронічний головний біль, формування оболонково-мозкових рубців, що може призвести до післятравматичної епілепсії [19, 20], та інші ускладнення, які можуть призвести до більш тривалого періоду госпіталізації та витрат на лікування хворого [7].

За добу СМР оновлюється від 5 до 10 разів, тому навіть при незначному порушенні цілісності мозкових оболонок втрата ліквору становить близько 1 л. Тому заміщення дефекту ТМО є найважливішим елементом хірургічного лікування та профілактики багатьох внутрішньочерепних ускладнень, засобом превентивної медичної реабілітації нейрохірургічних хворих.

Не дивлячись на значний історичний досвід та практику нейрохірургічних клінік, проблема надійної герметизації дефектів ТМО все ще залишається актуальною.

Історичний досвід пластики дефектів твердої мозкової оболонки. Принаймні з другої половини XIX сторіччя були запропоновані різні методики щодо пластики дефектів ТМО. В попередні роки нейрохірургами були використані різні типи трансплантатів з метою отримання оптимального результату (Warren et al., 2000). Серед них в 1893 Beach використав золоту фольгу з метою попередження розвитку адгезії між мозковою тканиною та оболонкою при хірургії післятравматичної епілепсії [21]. В подальшому використання цього матеріалу було описано Oliver (1896), Estes (1896), Summers (1897) and Woolsey (1897), а також подібні роботи були виконані, але вже зі срібною фольгою Ray (1901), Harris (1904), Prime (1909) та платиновою Morehead (1896) і McCosh (1898). Chao, Humphreys та Penfield (1940) повідомили про свій досвід роботи зі срібною фольгою, алюмінієвою фольгою, нікелевою та пластиною з нержавіючої сталі [22]. Вже перші публікації вказували на незадовільні результати використання цих замінників через досить серйозні ускладнення, серед яких крововиливи, запальні реакції та реакції на чужорідне тіло [7]. Однією спільною рисою використання всіх цих металів було утворення капсули та формування щільних спайок між мозком і твердою мозковою оболонкою.

Наприкінці першого десятиліття XX століття відмовилися від використання металевих пластин на користь мембран біологічного походження.

Серед біологічних матеріалів були спроби використання яєчної плівки. В 1898 р. Freeman описав експерименти на собаці та на кроликах, в яких плівка курячого яйця була розміщена над травмованою корою головного мозку. Greer (1901) and Prime (1909) провели подібні роботи. Однак, результати вказували на формування адгезії до мозкової речовини, а також виникнення реакції організму на чужорідний трансплантат, що призводило до розвитку інфекції в деяких випадках [23].

Серед інших досліджуваних мембран біологічного походження були амніотична оболонка людини (Chao et al. 1940, Odom 1940), яловичий алантоїс (Chao et al), очерешина вівці (Hanel 1909), литкова артерія (Hitter 1910). Ці біологіч-

ні мембрани показали непогану перспективу, особливо амніотична та алантоїс. Хоча обидва матеріали сприяли клітинній реакції і інкапсулювалися, ці реакції, як правило, були мінімальними.

Різні матеріали рослинного та мінерального походження на кшталт листка гуми (Robert Abbe, 1895) [24], пергаменту (Oberniedermayer, 1928), целулоїда (Hantsch, 1922), целофана (Chao et. al) [22] в експериментах показали незадовільні результати з інкапсуляцією та формуванням рубців практично у всіх випадках.

Таким чином, заміщення дефектів ТМО проводиться з використанням матеріалів біологічного та небіологічного походження, органічної та неорганічної природи.

Відповідно до сучасної класифікації, існуючі методи пластики поділяються на аутопластику (для пластики використовуються тканини хворого), алопластику (консервовані, біологічної природи матеріали), ксенопластику (матеріали, взяті від тварин) і експлантати (матеріали небіологічного характеру органічної та неорганічної природи).

В цьому питанні не можна не звернути увагу на аутопластику, яка займає значне місце в хірургічній практиці [25]. З точки зору антигенного навантаження, профілактики реакції відторгнення трансплантату, абсолютної біосумісності, вважається виправданим використання власних тканин тіла для аутоотрансплантації [26, 27, 28].

Ще однією позитивною рисою є те, що аутоотрансплантати не передають інфекційні захворювання, але інколи розмірів та якості тканини недостатньо, особливо при значному розмірі дефекту чи скороченні оболонки. Крім того, для аутоотрансплантації потрібен додатковий розріз, що призводить до збільшення часу хірургічного втручання з подальшим збільшенням часу анестезії [29], а гіпоксія трансплантата потенційно викликає запальну відповідь нижче розташованої кори головного мозку (Islam et al., 2004) [7].

Серед аутопластичних матеріалів, що випробовували, були широка фасція стегна (Kirshner 1909), тверда мозкова оболонка (Bruning 1911), окістя (Rohde 1933, Buns 1933), жирова тканина (Rehn 1913, Denk 1914, Chao et al. 1940) та інші. Використання описаних біологічних трансплантатів було досить ефективним, але при пошкодженій мозковій речовині спостерігався розвиток менінго-церебральної адгезії.

Історично відомим є приклад закриття дефекту ТМО аутоматеріалом по методу Бурденко–

Брюнинга (запропоновано в 1912 р.), який полягає в розщепленні ТМО хворого на два листки і пластику дефекту відсепарованим, зазвичай поверхневим листком [30]. Але за даними багатьох авторів, такий трансплантат може некротизуватися частково, або повністю, призводить до запалення, розвитку спайок з мозковою тканиною. Таке розщеплення оболонки технічно складне та можливе лише при невеликих дефектах і коли наявна достатня ділянка непошкодженої ТМО [23, 31]. Також недоліком є додаткове травмування непошкодженої ТМО та необхідність утворення значного кісткового дефекту.

Сучасний стан проблеми пластики дефектів твердої мозкової оболонки. Аутоотрансплантати для заміщення дефектів твердої мозкової оболонки.

На теперішній час серед аутоотрансплантатів для заміщення дефекту ТМО найчастіше використовують апоневроз скроневого м'яза, клапоть окістя на ніжці з сусідньої ділянки черепа, широку фасцію стегна, надчерепний апоневроз (galea aponeurotica) [28] [32]. Також описане використання аутологічного м'язового клаптя [31].

В наш час багато нейрохірургів вважають пластику надчерепним апоневрозом трудомістким, технічно вимогливим або неадекватним втручанням [28].

Застосування апоневрозу та окістя можливе лише для закриття невеликих дефектів та може ускладнювати загоювання післяопераційної рани. Використання окістя [33, 34, 35], що покриває зовнішню поверхню черепа не потребує проведення додаткової операції [36], до того воно є більш стійким до інфекцій, ніж синтетичні трансплантати, але тонке, легко рветься і важке в використанні. Ці труднощі можна дещо подолати, використовуючи одночасно з окістям фібриновий клей (Ito та ін., 2011) [37, 38].

Широка фасція стегна дозволяє замінювати значні дефекти ТМО, зручна у використанні, проте для її отримання потрібно проводити додаткову операцію, що травмує хворого та подовжує час оперативного втручання [39].

Вперше аутологічну широку фасцію стегна для закриття дефекту оболонки у собак в 1909 році використав Kirshner, а вже в 1910 році провів першу операцію на людині. Пізніше С.П. Федоровим в 1913 р. в експериментальних роботах на собаках та кроликах було встановлено, що широка фасція стегна є оптимальним аутоотрансплантатом. До теперішнього часу застосу-

вання широкої фасції стегна є досить ефективним та поширеним [40, 41].

Серед інших фасцій, що застосовуються можна зазначити фасції найширшого м'яза спини, переднього зубчастого м'яза та шиї, але наразі використання їх досить обмежено, що стосується з більш складною технічною складовою виконання [42, 43, 44].

Треба зазначити, що ще в 1978 р. Р.У. Умаханов в експериментальних працях вказував на виникнення рубцевих зрощень після використання фасції, що призводить до зростання ризику виникнення післятравматичної епілепсії.

Для профілактики післяопераційних мозково-оболонкових спайок можливе використання власної жирової тканини, що відзначилась непоганими результатами [45]. Аутологічний жир непроникний для води, не адгезується до навколишніх тканин і може реваскуляризуватися (Black, 2010, цитоване у Mayfield, 1980); його використання доречно для відновлення розриву або дефектів оболонки, при яких є неможлива стандартна техніка накладання швів. Однак аутологічний жир не рекомендується застосовувати при супратенторіальних краніотоміях, окрім ринореї після трансфеноїдального доступу [46] [7]. Але значного поширення цей матеріал не набув тому, що жировою тканиною можна закрити лише невеликі дефекти, є певна незручність у використанні, відсутність повної герметизації, ризик ускладнень. Рідкісними, але найважчими ускладненням, пов'язаними з аутологічною трансплантацією жиру, є ранній некроз та розрідження жиру (Hwang et al., 1996), дисемінація жиру в субарахноїдальному просторі (McAllister et al., 1992) та подальший ліпоїдний менінгіт (Ricaurte et al., 2000) [47, 48]. До теперішнього часу невідомі причини раннього некрозу жиру, але вважають, що він виникає через початкову транзиторну ішемію з подальшим розрідженням жиру. Розрідження виникає частіше із більш серйозними наслідками в присутності патогена, при підтіканні спинномозкової рідини, ліквореї та після опромінення хірургічної рани в післяопераційному періоді (Taha et al., 2011) [7]. Асептичний ліпоїдний менінгіт є наслідком поширення зрідженого жиру в субарахноїдальний простір, спричиненого розривом пухлини або будь-чим, що розриває тверду мозкову оболонку та створює зв'язок між епідуральним та субдуральним просторами. Диференціальна діагностика з менінгітами, що викликані іншими хімічними чинниками, базується на кі-

льких клінічних параметрах, завдяки яким ліпоїдний менінгіт легко відрізнити від інших варіантів. Ліпоїдний менінгіт відрізняється тим, що виникає принаймні через 1 тиждень після операції, не реагує на стероїди та має хронічний та періодичний клінічний перебіг [7].

В останні десятиріччя серед алогенних матеріалів для пластики ТМО випробовувались ліофілізована тверда мозкова оболонка, амніотична та плацентарна мембрани, перикард, багато з яких зараз не використовують [7].

Серед алотрансплантатів довгий час провідне місце в заміщенні дефектів ТМО займала ліофілізована трупна оболонка [49], яку почали використовувати у 1950-х рр. [4]. Етичне питання щодо застосування даного матеріалу викликало суперечки. Трупна оболонка дозволяла закривати дефекти великих розмірів, створюючи при цьому достатню герметичність, мала гомологічну структуру, адгезувалася з оточуючими тканинами та мозком. Але водночас могла викликати імунітопосередковані запальні реакції та атрофію алотрансплантата навіть при добре виконаній хірургічній операції, що продемонстрували повторні операції [26]. Також, не дивлячись на можливі способи стерилізації, ризик таких інфекційних захворювань, як СНІД та хвороба Крейтцфельда–Якоба залишався від 1:10000 до 1:100000 [50, 51, 52].

Негативним прикладом використання подібного матеріалу є трансплантати Lyodura, виготовлені з людських трупів німецькою компанією (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Німеччина), які доказово були джерелом хвороби Крейтцфельда–Якоба. У 1987 році в США було зареєстровано перший випадок хвороби, пов'язаний з трансплантацією трупної твердої мозкової оболонки [53]. З тих пір до 2012 р. у всьому світі було зареєстровано 228 випадків захворювання, пов'язаних із використанням Lyodura. Серед цих випадків 142 (62 %) мали місце в Японії [54, 55]. Останній випадок був зареєстрований у Кореї в 2011 році, але трупну ТМО пацієнту було трансплантовано ще 23 роки до того [56]. Інкубаційний період хвороби Крейтцфельда–Якоба, пов'язаного з трансплантатом трупної ТМО, коливається від 1,3 до 30,0 років (у середньому 12,0 років) [54]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендувала заборонити використання трупної мозкової оболонки в 1997 р. [57], після чого повідомлення про хвороби Крейтцфельда–Якоба зменшилися. З цим зменшенням очікується, що більшість

випадків хвороби, пов'язаних з твердою мозковою оболонкою, відбудеться протягом десяти років [58].

Висушена амніотична оболонка плоду людини була визначена одним із цікавих джерел алотрансплантата [59, 60, 61], який успішно застосовується в численних операціях з дурапластики супра-, субтенторіальної локалізації дефектів, а також основи черепа та ендоскопічної трансфеноїдальної хірургії для запобігання витоку ліквору та інфікуванню [60]. Амніотичну оболонку отримують відразу після народження плода та проводять її фіксацію, очищення та стерилізацію. Вона являє собою напівпрозору мембрану, яка складається з шару епітеліоцитів, що знаходяться на базальній мембрані та в своїй основі має сітку колагенових волокон. Амніотична оболонка має хорошу біосумісність, досить непогано запобігає розвитку рубцевих змін, має задовільні біомеханічні якості. Вона вважається досить перспективною для майбутніх досліджень у програмах заміни твердої мозкової оболонки [62, 60], але через специфіку свого отримання не може претендувати на широке поширення в нейрохірургії. В своєму дослідженні Turchan та співавт. порівнювали використання фасції скроневого м'яза та висушену амніотичну оболонку, остання була визнана більш вдалою для закриття твердої мозкової оболонки і водночас сприяла інфільтрації фібробластів [62]. Ця концепція була підтверджена клінічними дослідженнями Eichberg та співавт. Вони визначають матеріал як безпечний, такий, що не викликає побічних реакцій та має кілька корисних властивостей, що сприяють загоєнню ран, включаючи сприяння епітелізації, тобто розвитку неодури, профілактику рубцевих тканин та пригнічення росту бактерій [60, 61, 63].

Зневоднений людський перикард, стерилізований γ -опроміненням, є ще одною альтернативою алотрансплантатів: адгезії до кори не спостерігалось, а замітник зберігався і виглядав як тверда мозкова оболонка з розвитком васкуляризації та фібробластичної інфільтрації, з хорошим включенням у навколишню тверду мозкову оболонку (Caroli et al., 2004). Більше того, його фізичні та механічні властивості є додатковим фактором для обрання в якості замітника оболонки [7].

Матрикси біологічної природи можна розділити на клітинні та безклітинні. У першій живі клітини зберігаються, і можна очікувати певного ступеня антигенності. З цієї причини клітинні

трансплантати можна отримати лише від алогенного (людського трупного) донора, тоді як безклітинні трансплантати можна отримати від алогенного або ксеногенного (тваринного) джерела [64].

Позаклітинний матрикс (ПКМ), який можна знайти у всіх типах тканин, різниться за кількістю ПКМ в залежності від клітинного складу тканини та типом колагену в ПКМ в залежності від місця розташування. Підслизові та шкірні форми ПКМ рясні і мають тенденцію до хорошої васкуляризації. Вони містять насамперед колаген I типу, еластин, ламінін, специфічні для певного розташування глікозаміноглікани та фактори росту, що являють собою основні будівельні блоки, загальні для всіх безклітинних дермальних матриць. Їх позаклітинна структура сприяє зниженню їх антигенності, аж до того, що вони можуть бути імунологічно інертними (Chaplin et al., 1999). Безклітинні дермальні матриці (БДМ) вбудовуються в тканини хазяїна, і через 1–2 тижні після імплантації можна оцінити ревазуляризацію за даними фотонної та фотоакустичної мікроскопії [65]. Ендотеліальні клітини, а в подальшому і фібробласти, які з'являються на матриці, вивільняють додаткові хемоаттрактанти, які є сигналом для міграції інших структурних клітин. Цикл ремоделювання складається з деградації біоматеріалу та відновлення структури колагенової матриці із тканиною організму.

Безклітинний дермальний трансплантат, отриманий із трупної шкіри людини, широко застосовується для різних реконструктивних хірургічних втручань [63, 66]: він міцний, гнучкий, легко зшивається, добре переноситься та імунологічно інертний, не адгезується з навколишніми тканинами та мозковою речовиною і утворює водонепроникність бар'єр, що запобігає витоку ліквору [7]. Експериментальне дослідження з використанням 6 собак продемонструвало, що трансплантація безклітинного дермального трансплантата не супроводжується інфекцією, ліквореєю та адгезією (Islam et al., 2004) та може бути розумною альтернативою наявним матеріалам для твердої трансплантації. Гістологічно описана клітинна інфільтрація трансплантата з переважанням незрілих фібробластів, також нейтрофілів, зрідка моноцитів та лімфоцитів [7].

Тоді як синтетичні матеріали використовувалися протягом багатьох років, їх застосування призводило до утворення адгезії з паренхімою

мозку, запалення, а також гострих та хронічних інфекцій. Використання ПКМ відповідає всім необхідним вимогам щодо використання в якості дурального трансплантата [29]: можливо досягнути герметичного закриття без адгезії до мозкової речовини імунологічно інертним, біосумісним матеріалом, що стійкий до інфекцій [66].

Результати кількох ретроспективних оглядів щодо використання безклітинного дермального трансплантата AlloDerm, як для пластики дефектів ТМО після краніотомії [67, 68], так і для ендоскопічної реконструкції передньої черепної ямки (дефекти > 2 см) [69], показали багатообіцяльні результати. Окрім того ПКМ може бути використаний не тільки для дураластики, а також при реконструкції деформацій з залученням кісток та м'яких покривів голови [63, 70, 71].

Використання ксенотрансплантатів для заміщення дефектів твердої мозкової оболонки.

На протязі багатьох років такі ксенотрансплантати, як бичачий та свинячий перикард, ахілове сухожилля коня використовувались для заміщення ТМО [72, 73].

Серед ксенотрансплантатів виділяють два типи: 1) оброблені цілі тканини; 2) високотехнологічна колагенова матриця. Прикладами першого типу є перикард великої рогатої худоби або свині, вони міцні, гнучкі, прості в використанні, економічно вигідні, але вимагають герметичного накладання швів [7].

Ксеногенна тверда мозкова оболонка з часом поступово деградує, і між імплантатом та паренхімою мозку не розвивається запальної клітинної реакції (Shi et al., 2009). Вони є достатньо біосумісними, щоб забезпечити епітелізацію його внутрішньої поверхні без адгезії до мозкової тканини (Shi et al., 2009). Як джерело твердої мозкової оболонки використовувались телячий, свинячий, овечий, конячий та бичачий перикард (Centonze et al., 2016; Griessenauer et al., 2015; Parizek et al., 1989, 1996; Shi et al., 2009) [74].

Centonze et al повідомили про результати використання нового матеріалу, виготовленого з перикарду коня для відновлення твердої мозкової оболонки після операції з видалення менингіоми (Centonze, Agostini, Massacesi, Toninelli, & Morabito, 2016). У цьому дослідженні у жодного з восьми пацієнтів не виявлено витікання ліквору, контузії головного мозку, крововиливу або інфекції рани, а також ознак псевдоменинго-

целі після проведеного через місяць радіологічного обстеження (Centonze et al., 2016), підтверджуючи, що мембрана ксенотрансплантата є хорошим штучним замінником твердої мозкової оболонки [74, 75].

На додаток до перикарду різних видів тварин, для відновлення твердої мозкової оболонки використовувались інші тканини, наприклад, підслизова оболонка тонкої кишки свиней (Bejjani & Zabramski, 2007) [74, 76].

Перикард великої рогатої худоби переноситься добре, з низькою частотою післяопераційних ускладнень (2 %) (Laun, 1990); однак серед найпоширеніших ускладнень при цьому типі трансплантата є реакція на стороннє тіло, асептичний менінгіт та передача хвороби Крайцфельда–Якоба [7].

Більшість матеріалів взятих від тварин проходять хімічну стерилізацію, це обмежує їх біосумісність та терапевтичну довговічність [77]. Але при цьому залишається небезпека передачі зоонозних інфекцій, особливо губчастої енцефалопатії великої рогатої худоби. Ксенотрансплантати твердої мозкової оболонки потенційно можуть мати пріонне забруднення. Пріони представляють групу білків з унікальною здатністю складатися в різні конформації. Встановлено, що патогенні пріони викликають летальні нейродегенеративні захворювання у людей та тварин. (Norrbu, 2011) [74, 78]. Крім того, хімічна стерелізація призводить до накопичення матеріалом токсичних хімічних сполук (глутаральдегід) [79], що створює небезпеку отруєння та токсичного ураження головного мозку.

Для запобігання небажаних наслідків сьогодні проводять очищення трансплантатів взятих від тварин таким чином, що отримують за хімічним складом безклітинний колаген, без будь якого іншого тваринного білка, зберігаючи вихідний позаклітинний матрикс [77, 80].

Тваринні трансплантати піддають децелюляризації, оснований на використанні осмотичного шоку, миючих засобів та обробки нуклеазами, що призводить до ефективного видалення клітин та збереженні архітекτονіки матрикса зі збереженням колагену та еластину [77].

Безклітинна колагенова матриця (БКМ) – це високодинамічна структура, яка постійно перебуває в процесі реконструкції, де компоненти БКМ накопичуються, деградує або іншим чином модифікуються. Динаміка БКМ є необхідною під час перебудови архітектоніки тканин. Ремоделювання ECM є важливим меха-

нізмом, за допомогою якого можна регулювати диференціювання клітин, їх морфо- та ангіогенез [81]. Децелюляризація не впливає на біоактивність БКМ, підтримуючи можливість проліферації людських мезенхімальних стовбурових клітин та ендотеліальних клітин [77]. Така БКМ має ряд переваг: це інертний, еластичний, легкий у використанні матеріал з адгезивними властивостями, який не викликає запальної реакції або реакції стороннього тіла. Вона виконує роль підмостки та за кілька місяців повністю замінюється твердою мозковою оболонкою пацієнта (Narotam et al., 1995) [7, 77, 82].

БКМ складається з великої кількості біохімічно та структурно різноманітних компонентів. Біохімічно ці компоненти можна розділити на білки, протеоглікани та глікопротеїни, кожен з яких має різні фізичні та біохімічні властивості. Деякі білки БКМ, включаючи фібрилярні колагени та еластин, утворюють фібрили з білкових мономерів та сприяють хорошій міцності на розтяг та в'язкопружності тканини. Інші білки, такі як фібронектин, ламінін та нідоген, також беруть участь у побудові матричної сітки, формують зв'язки, в тому числі з білками (Vakonakis and Campbell 2007; Daley et al. 2008) [81]. Найчастіше в основі колагенових матриць є колаген I типу, дуже нерозчинний і слабо імуногенний матеріал (Narotam, 2009, цитовано з Ellingsworth, 1986); насправді імуногенність колагену погана через відсутність або дефіцит ароматичних амінокислот (Reddy et al., 2002) [7] [82]. Зменшення антигенного потенціалу повинне запобігати утворенню мозково-оболонкового рубця [80].

Колагенова матриця, маючи абсорбуючу поверхню, забезпечує умови для дифузії ліквору і таким чином прикріплюється до поверхні ТМО через поверхневий натяг. Це також допомагає утворенню згустків тромбоцитами, які відкладаються на колагені, а потім розпадаються і вивільняють фактори згортання, що в кінцевому рахунку сприяє утворенню фібрину. Цей фібрин відіграє важливу роль в утриманні трансплантата, доки фіброblastи, пов'язані з судинами, не проліферують у трансплантаті. Ця інфільтрація фіброblastів починається з 3–4 дня та встановлюється через 10–14 днів. Фіброblastи використовують пори на матриксі, щоб утворити ендогенний колаген. До 6–8 тижнів матрикс колагену резорбується і інтегрується в ендогенну тверду мозкову оболонку [7].

Реабсорбція цих мембран проходить під дією колагенази, яка розщеплює колаген на дві молекули при температурі 37 °C, желатиназ, і протеїназ, що розкладають її на олігопептиди і амінокислоти [83]. Найбільш значущими ферментами для деградації БКМ є металопротеїнази (Cawston and Young 2010) [81].

Матрикс колагену вбудовується в ендogenous тканину за відносно короткий проміжок часу і через 24 тижні ледь відрізняється від ендogenous твердої мозкової оболонки [7].

Біологічні трансплантати на основі тваринного колагену мають перевагу в тому, що вони повністю ремодельовані, – це природна сітка фібрил, яка відновлюється шляхом клітинної інфільтрації та ангиогенезу, що сприяє формуванню нової твердої оболонки. Однак швидкість, з якою біологічний трансплантат ремодельовується і реабсорбується, недостатньо контрольований, так що деградація трансплантата може відбутися передчасно. Це невідповідність між резорбцією трансплантата та регенерацією нативної тканини може призвести до наявності тонкої, слабкої тканини в зоні дефекту твердої мозкової оболонки [73, 84].

На сьогодні зареєстровано багато комерційних матеріалів створених на основі тваринного колагену. Прикладами матеріалів, які отримують з бичачих або свинячих джерел, і доступні у формі децелюляризованих тканин перикарда, підслизової оболонки тонкої кишки та дерми є Lyoplant™, Tutopatch™, Dura-guard™, Durasis™ та Durepair™, прикладами в формі оброблених матеріалів, синтезованих із багатих колагеном джерел, таких як бичаче ахіллове сухожилля є, наприклад, Duraform™, DuraMatrix™ та DuraGen™ [73], або ахіллове сухожилля коней, як TissuDura (TissuDura®; Baxter, Vienna, Austria) [85]. Проте застосування в клініці зазначених матеріалів обмежене через їх значну вартість [80].

Механічні властивості ксенотрансплантатів також сильно варіюються через різницю в виготовленні матеріалів, таку як кросслінкінг та денатурація білка [84]. Окремі вироби мають обмежену механічну міцність і придатні лише для використання в якості трансплантатів, що накладаються без можливості зшивання (наприклад, DuraGen™). Інші матеріали для ксенотрансплантації забезпечують стійкість до розриву та міцність на розтягування, необхідні для накладання швів (наприклад, Dura-Guard™, Durepair™ та DuraMatrix™).

Матеріали, отримані з бичачого колагену (наприклад, DuraMatrix™), зазвичай піддані кросслінкінгу в процесі виготовлення, щоб забезпечити механічну міцність, необхідну для накладання швів, але в той же час це призводить до небажаного зменшення піддатливості. Крім того, кросслінкінг бичачих колагенових матриць дещо перешкоджає деградації, яка притаманна колагену за біологічним складом, що призводить до тривалої присутності в місці імплантації з погано вираженою резорбцією матеріалу [86, 87]. Для біологічно отриманих замінників твердої мозкової оболонки бажані механічні властивості щодо можливості накладання швів та бажані резорбтивні властивості для ремодельовання тканин часто є взаємовиключними [73, 84].

При використанні колагенової матриці як накладного трансплантата без накладання швів зменшується час операції та ризик реакції на чужорідне тіло, що є частим ускладненням, коли накладається шов на тверду мозкову оболонку (Narotam, 2009, цитоване з Macfarlane, 1979). Одночасна багаторазова фіксація пов'язана з більш високим рівнем інфікування та витоком ліквору (Stendel et al., 2008). Підсумовуючи, безшовна пластика ТМО з використанням колагенової матриці має ряд переваг: скорочення часу хірургічного втручання, можливість використання у важкодоступних хірургічних місцях та при наявності тендітної або осифікованої твердої мозкової оболонки [7].

Однією із суттєвих переваг колагенових матриць є можливість їх поєднання з антибіотиками, наприклад ванкомицином [88]. Таке поєднання зменшує ризик виникнення післяопераційних гнійних ускладнень. Більшість з існуючих антибіотиків не проходить через гематоенцефалічний бар'єр, ті, що мають таку здатність, часто при терапевтичних дозах у крові пацієнта не створюють відповідної концентрації в лікворі. Колагенові матриці імпрегновані антибіотиками дозволяють місцево застосовувати антибіотики при герметично ушитій операційній рані. За рахунок поступової біодеградації колагену певний час підтримується потрібна концентрація.

Синтетичні трансплантати також широко використовуються в нейрохірургії [7]. За останні роки в хірургічну практику було впроваджено кілька матеріалів, які різняться за своїм складом, такі як, фіброїн шовку (Kim et al., 2011) [89], гідрогель поліетиленгліколю (Jito, Nitta, & Nozaki, 2014; Osbun et al., 2012; Than, Baird, &

Olivi, 2008), політетрафторетилен (Matsumoto et al., 2013; Wang et al., 2015; Yamagata, Goto, Oda, & Kikuchi, 1993) та інші [74, 90, 91, 92, 93].

Теоретично це були б ідеальні трансплантати через доступність та стандартизацію виробництва. Однак ці матеріали мають масу недоліків та стосовно деяких описані важкі ускладнення, через що вони відійшли на другий план [4, 74].

Одним з прикладів використання мембрани з розтягнутого політетрафторетилену є мембрана GORE PRECLUDE (WL Core & Associates, США) (Chappell et al., 2009). Незважаючи на теоретично рівномірну товщину, близьку до ТМО, та відсутність ризику передачі інфекції, політетрафторетилен та інші синтетичні трансплантати часто мають ригідну структуру, часто не можуть бути замінені твердою мозковою оболонкою та викликають численні реакції на чужорідне тіло та запалення [4]. Ці реакції можуть спричинити запалення навколишніх тканин та мозку, надмірне вироблення фібрину з інкапсуляцією трансплантата, субарахноїдальний крововилив, відторгнення трансплантата, рубцювання, інфекції, відтерміновані кровотечі, через які часто виникає необхідність в реоперації [94]. Міцність синтетичних трансплантатів, що абсорбуються, гарантується лише протягом перших 2 тижнів: ці матеріали часто крихкі, через що може виникати лікворея та запальні реакції (Yamada et al., 1997). Іншими недоліками політетрафторетилену є його сильний поверхневий натяг та травма підлеглої мозкової речовини через тертя, що може спричинити кровотечу та запалення (Islam, 2004, цитовано з Yamagata, 1993), а також дані про утворення неопластичних тканин (El Majdoub et al., 2009) [7, 74]. За даними різних авторів, недоліки зберігаються навіть через 14 років після пластики ТМО [4, 95].

Прикладом іншого за будовою матеріалу є «Реперен» («Айкон Лаб ГмбХ, Н. Новгород») – просторово зшитий полімер з олігомерів метакрилового ряду [96]. Ще в 1995 р. Bathia та інш. описували використання гідрогельгексиметил-метакрилатних гідрогелів як потенційного замітника ТМО; експериментальні дослідження цього матеріалу були багатообіцяльними, але без клінічного використання [7]. За технологією «Реперен» виготовляється шляхом фронтальної фотополімеризації у квазізамкнених формах, які задають геометрію і розміри формованого виробу. Дана технологія дозволяє здійснити одно-

тадійне виробництво (мономер → виріб), що виключає попадання чужорідних домішок (у традиційних технологіях це відбувається на стадії полімер → виріб), а також технологія фронтальної полімеризації з гранично-малим кроком хвилі дозволяє провести повну полімеризацію мономера в полімер без залишкової кількості. Реперен для ТМО є м'якою, еластичною прозорою плівкою, на зовнішній поверхні якої нанесена сітка (ребра жорсткості для запобігання прорізування нитки при підшиванні), а внутрішня поверхня її ідеально гладка (ступінь шорсткості – порядку нанометрів) [96, 97].

Кілька синтетичних дуральних трансплантатів використовуються на теперішній час з хорошими результатами [4]. Синтетичні мембрани найчастіше формуються з полімолочної, полігліколевої кислот і складних ефірів лимонної кислоти, щоб зменшити швидкість всмоктування і збільшити їх податливість [98]. Частина цих мембран включає в себе колаген штучного походження. Реабсорбція синтетичних мембран відбувається через цикл Кребса: гліколеві полімери розбиті на молочну та піровиноградну кислоти, які безпосередньо індуковані в циклі лимонної кислоти і тому виключені через утворення вуглекислого газу і води [98].

Деякі нещодавно розроблені біоматеріали виявляють себе багатообіцяльними [74]. J. Suwanprateeb та співавт. провели *in vitro* та *in vivo* дослідження з нового двошарового матеріала з окисленої відновленої целюлози (ORC), просоченої розчином полі-ε-капролактону (PCL). Біомеханічні властивості матеріалу за характеристиками близькі до трупної ТМО [99], вивчення цитотоксичності матеріалу показало гарну біосумісність, з можливістю проростання фібробластів [100]. Експериментальне дослідження на кролях терміном до 6 місяців показало відсутність ліквореї та інфекційних ускладнень, можливість підтримувати регенерацію ТМО, порівнянну з використанням аутологічного матеріалу [101].

Інший матеріал, що в своєму стані містить полі (гліколід-ко-лактид) / колаген I типу / хітозан в експериментальному дослідженні на кролях в порівнянні з аутологічною фасцією виявився безпечним, не викликає значної запальної реакції при вивченні цитокінової відповіді та є ефективним при заміщенні дефекту твердої мозкової оболонки [102].

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

За попередні десятиріччя випробовувалися різні ауто-, ало-, ксенотрансплантати, синтетичні матеріали. В *in vitro* дослідженнях вивчалися властивості та порівнювалися морфологічні характеристики аутоотрансплантатів: твердої мозкової оболонки, надчерепного апоневрозу та скроневої

фасції [103], ксенотрансплантатів: матеріалів на основі децелюляризованого бичачого та свинячого перикарду [77], біоміханічні відмінності між ТМО людини, розтягнутого політетрафторетилену та матеріалів, виготовлених з колагену бичачої шкіри та бичачого перикарду [104].

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Багато шкіл проводять попереднє оцінювання замінників твердої мозкової оболонки у тварин [7]: матриць з переробленого колагену [84], свинячого перекарду [76], матеріалу з окисленої відновленої целюлози (ORC), просоченої розчином полі-ε-капролактону (PCL) [101], шовк фіброїну [89], порівняння синтетичних трансплантатів та з бичачого колагену [73] та інші.

Проводився аналіз використання різних трансплантатів у людей, на кшталт порівняння аутологічних матеріалів з відомими комерційними замінниками [28], амніотичної мембрани та надчерепного апоневрозу [105], ало-, ксено- та синтетичних трансплантатів [26], використання біосинтетичної целюлози [93], [106], матеріалів з колагену бичачого перикарду [4, 74] та колагену коней [85], порівняння колагенової матриці та аутофасції стегна [39], використання ацелюлярної дермальної мембрани [66] [67, 87] та інші.

Багато трансплантатів ТМО випробовували на тваринах, але не на людях; інші, хоча і були в клінічному використанні, але недостатньо довго для оцінки довгострокових результатів [7]

Кожен нейрохірург наполегливо докладає зусиль, щоб знайти найкращий матеріал з осно-

вними ідеальними критеріями: 1) нетоксичний; 2) імунологічно інертний; 3) стерильний (не повинен поширювати збудників інфекції); 4) легко доступний, коли це необхідно; 5) не адгезується до тканин мозку та кісток; 6) недорогий; та 7) здатний стимулювати розвиток власної ТМО. В даний час жоден матеріал не відповідає всім критеріям [64]

При постійному прогресі хімічних технологій неминуче будуть створені нові замінники ТМО, і вони будуть навіть ближчими по структурі до нормальної твердої мозкової оболонки, такими, що викликать мінімальні запальні реакції або їх відсутність, зручні у використанні та біодеградуємі [7].

Таким чином, розробка та всебічне дослідження, включаючи *in-vitro* та *in-vivo* експерименти, а також дослідження на модельних тваринах, являє собою актуальну проблему медико-біологічного напрямку, яка направлена на вирішення проблеми закриття дефектів ТМО без виникнення короткострокових та віддалених післяопераційних ускладнень і покращення якості життя пацієнтів.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Pedachenko EG. *Standartyzatsiia v neirokhirurhii. Chastyna 1. Travmatychni ushkodzhennia tsentralnoi ta peryferychnoi nervovoi systemy* [Standardization in neurosurgery. Part 1. Traumatic injuries of the central and peripheral nervous system]. Kyiv: State Institution "INH NAMNU" Publ., 2019. 152 p.
2. Vieira E, Guimarães TC, Faquini IV, et al. Randomized controlled study comparing 2 surgical techniques for decompressive craniectomy: with watertight duraplasty and without watertight duraplasty. *J Neurosurg.* 2018;129(4):1017-1023. doi: [10.3171/2017.4.JNS152954](https://doi.org/10.3171/2017.4.JNS152954)



3. Costa BS, Cavalcanti-Mendes Gde A, de Abreu MS, de Sousa AA. Clinical experience with a novel bovine collagen dura mater substitute. *Asian J Neurosurg.* 2010;5(2):31-34. doi: [10.1590/s0004-282x2011000200015](https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000200015). PMID: 21537564.
4. Sade B, Oya S, Lee JH. Non-watertight dural reconstruction in meningioma surgery: results in 439 consecutive patients and a review of the literature. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(3):714-718. doi: [10.3171/2010.7.JNS10460](https://doi.org/10.3171/2010.7.JNS10460)
5. Yilmaz A, Kanat A, Musluman AM, et al. When is duraplasty required in the surgical treatment of Chiari malformation type I based on tonsillar descending grading scale? *World Neurosurg.* 2011;75(2):307-313. doi: [10.1016/j.wneu.2010.09.005](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2010.09.005)
6. Parlato C, Granata R, Moraci A, et al. Dural reconstruction in meningioma surgery. In: Monleon D, editor. *Meningiomas - management and surgery.* InTech; 2012. pp. 103–124. doi: [10.5772/29668](https://doi.org/10.5772/29668)
7. Majdan M, Plancikova D, Brazinova A, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. *Lancet Public Health.* 2016;1(2):e76-e83. doi: [10.1016/S2468-2667\(16\)30017-2](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30017-2)
8. Sabyrov DM, Rosstalnaia AL, Makhmudov MA. [Epidemiological features of traumatic brain injury]. *Vestnyk ekstremnoi meditsyny.* 2019;12(2):61-66.
9. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation.* 2007;22(5):341-353. PMID: 18162698
10. Andriessen, TMJC, Horn J, Franschman G, van der Naalt J, Haitsma I, Jacobs B, Steyerberg EW. Epidemiology, Severity Classification, and Outcome of Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Multicenter Study. *Journal of Neurotrauma.* 2011;28(10):2019-2031. doi: [org/10.1089/neu.2011.2034](https://doi.org/10.1089/neu.2011.2034)
11. Silver JM, McAllister TW, Yudofsky SC, editors. *Textbook of traumatic brain injury.* 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub.; 2011. pp. 3–22.
12. Faul M, Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol.* 2015;127:3-13. doi: [10.1016/B978-0-444-52892-6.00001-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52892-6.00001-5)
13. Huk AP. [Traumatic brain injury epidemiology in Ukraine]. *Materialy V zizdu neirokhirurhiv Ukrainy* [Abstracts Book of the V Congress of Neurosurgeons of Ukraine]. Uzhorod, 2013, p.30. (In Ukrainian).
14. Pedachenko EG, Shlapak IP, Huk AP, Pylypenko MM. (2007) *Cherepno-mozkova travma: suchasni pryntsyipy nevidkladnoi dopomohi* [Traumatic brain injury: modern principles of emergency care, standards of diagnosis and treatment]. Kyiv: VARTA Publ., 2007. 312 p.
15. Ovsyannikov DM, Chekhonatsky AA, Kolesov VN, Bubashvili AI. [Social and Epidemiological Aspects of Craniocerebral Trauma (review)] *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2012;8(3):777-785.
16. Kyrychenko AH. [Clinical and epidemiological aspects of primary disability due to traumatic brain injury]. *Problemy ekolohyy y medytsyny.* 2012;16(1-2):30-33.
17. Gulzatyan AA. Plastic defects of the dura mater of the skull base in patients with craniofacial injuries 14.01.18 - neurosurgery. Abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. St. Petersburg, 2017
18. Kalaev AA, Moldavskaia AA, Petrov VV. [Anatomical studies of the dura mater of the brain and its vascular system in humans with severe traumatic brain injury, not aggravated by alcohol history and in conditions of alcohol intoxication]. *Astrakhanskyi medytsynskyi zhurnal.* 2012;7(4):126-129.
19. Lichterman LB, Potapov AA, Kravchuk AD, Okhlopov VA. [Clinic and surgery of the consequences of traumatic brain injury]. *Consilium Medicum* 2014;16(9): 109-118.
20. Beach HHA. Gold foil in cerebral surgery. *The Boston Medical and Surgical Journal.* 1897;12:281-282.
21. Sharkey PC, Usher FC, Robertson RCL, Pollard C. Lyophilized Human Dura Mater as a Dural Substitute. *Journal of Neurosurgery.* 1958;15(2):192-198.
22. Danylova DA, Horbunova LY, Tsiubsov SN, Uspenskyi YV, Kravets LIa. [Materials for plastic surgery of dura mater: history and current state of the problem (review)]. *Sovremennye tekhnolohyy v meditsyne.* 2018;10(3):194-203. doi: [10.17691/stm2018.10.3.24](https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.24)
23. Abbe R. Rubber tissue for meningeal adhesions. *Trans Amer Surg Ass.* 1895;13: 490-491.
24. Zanaty M, Chalouhi N, Starke RM, Clark SW, Bovenzi CD, Saigh M, et al. Complications following cranioplasty: incidence and predictors in 348 cases. *J Neurosurg.* 2015;123:182–188. doi: [org/10.3171/2014.9.jns14405](https://doi.org/10.3171/2014.9.jns14405)
25. Azzam D, Romiyo P, Nguyen T, Sheppard JP, Alkhalid Y, Lagman C, Prashant GN, Yang I. Dural repair in cranial surgery is associated with moderate rates of complications with both autologous and nonautologous dural substitutes. *World Neurosurg.* 2018;113:244–248. doi: [org/10.1016/j.wneu.2018.01.115](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.115)
26. Kakhkharov RA, Flegontov AN, Mokhov NV. Using different duraplasty variants in the treatment of patients with Chiari malformation type I. *Bulletin of Russian State Medical University* 2016;4:56–61. doi: [org/10.24075/brsmu.2016-04-09](https://doi.org/10.24075/brsmu.2016-04-09)
27. Sabatino G, Della Pepa GM, Bianchi F, Capone G, Rigante L, Albanese A, et al. Autologous dural substitutes: a prospective study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 116:20–23. doi: [org/10.1016/j.clineuro.2013.11.010](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.11.010)



28. Lee JH, Choi SK, Kang SY. Reconstruction of chronic complicated scalp and dural defects using acellular human dermis and latissimus dorsi myocutaneous free flap. *Arch Craniofac Surg*. 2015;16(2):80–83. doi: [org/10.7181/acfs.2015.16.2.80](https://doi.org/10.7181/acfs.2015.16.2.80)
29. Gaivoronsky AI, Kondakov EN, Svitov DV, Gulyaev DA. *Operativnye dostupi v neirokhirurgii. Tom 1*. [Operative approaches in neurosurgery. Volume 1]. St. Petersburg: SpetsLit Litres Publ., 2017.
30. Yazdani N, Khorsandi-Ashtiani MT, Tashakorinia H, Anari MR, Mikaniki N. Cerebrospinal fluid leakage during temporal bone surgery: selecting intra-operative dural closure with a Dumbbell-shaped muscle graft as a surgical approach. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;70(1):92–97. doi: [org/10.1007/s12070-017-1165-7](https://doi.org/10.1007/s12070-017-1165-7)
31. Lam FC, Kasper E. Augmented autologous pericranium duraplasty in 100 posterior fossa surgeries--a retrospective case series. *Neurosurgery*. 2012;71(2):302–307. doi: [10.1227/NEU.0b013e31826a8ab0](https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31826a8ab0)
32. Brock RS, dos Santos JGRP, Taricco MA, de Oliveira M F, de Lima Oliveira M, Teixeira M J, Bor-Seng-Shu E. Dural Closure in Chiari I Malformation. Technique Description and Analysis of Results. *JBNC-Jornal Brasileiro de Neurocirurgia*. 2017;28(2):18–21 doi: [10.22290/jbnc.v28i2.1689](https://doi.org/10.22290/jbnc.v28i2.1689)
33. Sale D, Kache SA, Obadaki AM, Johnson A, Aghadi IK. Compound Elevated Skull Fracture: A Report of Two Cases and Literature Review. *Journal of Surgery*. 2017;5(4):68–71. doi: [10.11648/j.js.20170504.13](https://doi.org/10.11648/j.js.20170504.13)
34. Ahmed M K, Ehab A A, Hanan H. Surgical Management of Chiari Malformation Type One in Adults. *Tech Neurosurg Neurol*. 2018;1(3):1–6. doi: [10.31031/TNN.2018.01.000512](https://doi.org/10.31031/TNN.2018.01.000512)
35. Perrini P. Technical nuances of autologous pericranium harvesting for dural closure in Chiari malformation surgery. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2015;76(2):90–93. doi: [10.1055/s-0034-1389370](https://doi.org/10.1055/s-0034-1389370).
36. Ito H, Kimura T, Sameshima T, Aiyama H, Nishimura K, Ochiai C, et al. Reinforcement of pericranium as a dural substitute by fibrin sealant. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153:2251–2254. doi: [10.1007/s00701-011-1077-3](https://doi.org/10.1007/s00701-011-1077-3)
37. Giovanni S, Della Pepa GM, La RG, Lofrese G, Alba-nese A, Maria G, et al. Galea-pericranium dural closure: can we safely avoid sealants? *Clin Neurol Neuro-surg*. 2014;123:50–54. doi: [10.1016/j.clineuro.2014.05.005](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.05.005)
38. Almelesy A. Collagen Matrix Dural Substitute versus Auto-graft in Endoscopic Endonasal Sellar Reconstruction. *Al-Azhar International Medical Journal*. 2020; 1(3):54–57. doi: [10.21608/aimj.2020.23734.1141](https://doi.org/10.21608/aimj.2020.23734.1141)
39. Iqbal AK, Asim B, Samia S, Sajjad AP. Use of Large Fascia Lata Graft as Dural Substitute in Neurosurgical Procedures at Neurosurgery Department Teaching Hospital D G Khan *J. of Neurol. Surg*. 2017;21(2):109–115
40. Okochi Masayuki, Momiyama Masanori, Horikiri Masaru, Ueda Kazuku. Scalp and Dura Matter Complex Reconstruction Using Free Anterolateral Thigh Flap with Vascularized Fascia. *Surgical Science*. 2016;7:137–143. doi: [10.4236/ss.2016.73018](https://doi.org/10.4236/ss.2016.73018)
41. Girod A, Boissonnet H, Jouffroy T, Rodriguez J. Latissimus dorsi free flap reconstruction of anterior skull base defects. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(2): 177–179. doi: [org/10.1016/j.jcms.2011.01.023](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2011.01.023).
42. Soon Sung K, Hak C. Staged reconstruction of infected dura mater using vascularized rectus abdominis muscle. *J Craniofac Surg*. 2012;23(6):1741–1743. doi: [org/10.1097/scs.0b013e31825877ee](https://doi.org/10.1097/scs.0b013e31825877ee)
43. Dlouhy BJ, Menezes AH. Autologous cervical fascia duraplasty in 123 children and adults with Chiari malformation type I: surgical technique and complications. *J Neurosurg Pediatr*. 2018;22(3):297–305. doi: [10.3171/2018.3](https://doi.org/10.3171/2018.3).
44. Di Vitantonio H, De Paulis D, Del Maestro M, Ricci A, Dechordi SR, Marzi S, Millimaggi DF, Galzio RJ. Dural repair using autologous fat: Our experience and review of the literature. *Surg Neurol Int*. 2016;7(16):463–468. doi: [10.4103/2152-7806.185777](https://doi.org/10.4103/2152-7806.185777)
45. Kumar S, Nair R, Maddukuri S, Hasan R. Migrated autologous fat graft presenting as a ring enhancing lesion of brain: A novel complication of endoscopic transnasal duroplasty for posttraumatic cerebrospinal fluid rhinorrhoea. *Neurology India*. 2015;63:958–960. doi: [10.4103/0028-3886.170083](https://doi.org/10.4103/0028-3886.170083)
46. Ricaurte JC, Murali R, Mandell W. Uncomplicated postoperative lipoid meningitis secondary to autologous fat graft necrosis. *Clin Infect Dis*. 2000;30(3):613–615. doi: [10.1086/313732](https://doi.org/10.1086/313732)
47. Hwang PH, Jackler RK. Lipoid meningitis due to aseptic necrosis of a free fat graft placed during neurotologic surgery. *Laryngoscope*. 1996;106(12):1482–1486. doi: [10.1097/00005537-199612000-00007](https://doi.org/10.1097/00005537-199612000-00007).
48. Vanaclocha V, Saiz-Sapena N. Duraplasty with freeze-dried cadaveric dura versus occipital pericranium for Chiari type I malformation: Comparative study. *Acta neurochir*. 1997;139:112–119. doi: [org/10.1007/BF02747190](https://doi.org/10.1007/BF02747190)
49. Aguzzi A. Prion diseases of humans and farm animals: epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Jornal of neurochemistry*. 2006;97(6):1726–1733 doi: [org/10.1111/j.1471-4159.2006.03909.x23](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03909.x)
50. Kobayashi A, Matsuura Y, Mohri S. et al. Distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems. *Acta Neuropathol*. 2014;2:32. doi: [org/10.1186/2051-5960-2-32](https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-32).



51. Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, et al. Update: Dura Mater Graft–Associated Creutzfeldt-Jakob Disease – Japan, 1975–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:274–278. doi: [org/10.15585/mmwr.mm6709a3external icon](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6709a3external%20icon)
52. Rappaport EB. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 1987;37:1520-1522.
53. Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:901-907. doi: [10.3201/eid1806.120116](https://doi.org/10.3201/eid1806.120116)
54. Bonda DJ, Manjila S, Mehndiratta P, et al. Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission. *Neurosurg Focus*. 2016;41(1):E10. doi:[10.3171/2016.5.FOCUS15126](https://doi.org/10.3171/2016.5.FOCUS15126)
55. Kim HL, Do JY, Cho HJ, Jeon YC, Park SJ, Ma HI, et al. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: the first case in Korea. *J Korean Med Sci* 2011;26:1515-1517. doi: [10.3346/jkms.2011.26.11.1515](https://doi.org/10.3346/jkms.2011.26.11.1515)
56. Triendl R. CJD link prompts ban on brain tissue use. *Nature* 1997;387:5.
57. Tanaka S, Fukushima M. Size of Creutzfeldt-Jakob disease epidemic associated with cadaveric dura transplantation. *Neuroepidemiology*. 2010; 34: 232-237. doi: [10.1159/000297747](https://doi.org/10.1159/000297747)
58. Tomita T, Hayashi N, Okabe M, Yoshida T, Hamada H, Endo S, et al. New dried human amniotic membrane is useful as a substitute for dural repair after skull base surgery. *J. Neurol. Surg. B Skull. Base*. 2012;73:302–327. doi: [10.7759/cureus.2586](https://doi.org/10.7759/cureus.2586)
59. Eichberg DG, Ali SC, Buttrick SS, Komotar RJ. The use of dehydrated amniotic membrane allograft for augmentation of dural closure in craniotomies and endoscopic endonasal transphenoidal surgeries *Br. J. Neurosurg*. 2018;32:516-520. doi: [10.1080/02688697.2018.1490943](https://doi.org/10.1080/02688697.2018.1490943)
60. Eichberg DG, Richardson AM, Brusko GD et al. The use of dehydrated amniotic membrane allograft for augmentation of dural repair in transsphenoidal endoscopic endonasal resection of pituitary adenomas. *Acta Neurochir*. 2019;161:2117-2122. doi: [org/10.1007/s00701-019-04008-x](https://doi.org/10.1007/s00701-019-04008-x)
61. Turchan A, Rochman TF, Ibrahim A, Fauziah D, Wahyuhadi J, Parenrengi MA, Fauzi AA, et al. Duraplasty using amniotic membrane versus temporal muscle fascia: a clinical comparative study. *J. Clin. Neurosci*. 2018;50:272-276 doi: [org/10.1016/j.jocn.2018.01.069](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.01.069)
62. Tork T, Jefferson RC, Janis JE. Acellular Dermal Matrices: Applications in Plastic Surgery. *Semin Plast Surg*. 2019;33:173–184. doi: [org/10.1055/s-0039-1693019](https://doi.org/10.1055/s-0039-1693019). ISSN 1535-2188
63. Masang Ban H, Faried A, Laurens JT, Fuad WF, Zafrullah AM. (2020). The ideal selection criteria for duraplasty material in brain surgery: A review. *Interdisciplinary Neurosurgery*. 2020;22:100800. doi: [org/10.1016/j.inat.2020.100800](https://doi.org/10.1016/j.inat.2020.100800)
64. George BR Jr, Ning B, Salopek LS, et al. Advanced imaging techniques for investigation of acellular dermal matrix biointegration. *Plast Reconstr Surg* 2017;139(02):395–405. doi: [10.1097/PRS.0000000000002992](https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002992)
65. Shridharani SM, Tufaro AP. A systematic review of acellular dermal matrices in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2012;130(5):35-43. doi: [10.1097/PRS.0b013e31825eff7a](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31825eff7a)
66. Warren WL, Medary MB, Dureza CD, et al. Dural repair using acellular human dermis: experience with 200 cases: technique assessment. *Neurosurgery*. 2000;46(06):1391–1396. doi: [10.1097/00006123-200006000-00020](https://doi.org/10.1097/00006123-200006000-00020)
67. Costantino PD, Wolpoe ME, Govindaraj S, Chaplin, J, Sen C, Cohen M and Gnoy A. (2000) Human Dural Replacement with Acellular Dermis: Clinical Results and Review of the Literature. *Head and Neck*. 2000;22:765-771. doi: [org/10.1002/1097-0347\(200012\)22:8<765::AID-HED4>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0347(200012)22:8<765::AID-HED4>3.0.CO;2-7)
68. Germani RM, Viviero R, Herzallah IR, Casiano RR. Endoscopic reconstruction of large anterior skull base defects using acellular dermal allograft. *Am J Rhinol*. 2007;21(05):615–618. doi: [10.2500/ajr.2007.21.3080](https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.3080)
69. Singh M, Ricci JA, Dunn IF, Caterson EJ. AlloDerm covering over titanium cranioplasty may minimize contour deformities in the frontal bone position. *J Craniofac Surg*. 2016;27(05):1292–1294. doi: [10.1097/SCS.0000000000002796](https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002796)
70. Park JY, Lee TG, Kim JY, Lee MC, Chung YK, Lee WJ. Acellular Dermal Matrix to Treat Full Thickness Skin Defects: Follow-Up Subjective and Objective Skin Quality Assessments. *Arch Craniofac Surg*. 2014;15(1):14-21. doi: [10.7181/acfs.2014.15.1.14](https://doi.org/10.7181/acfs.2014.15.1.14)
71. Anson JA, Marchand EP. Bovine pericardium for dural grafts: clinical results in 35 patients. *Neurosurgery*. 1996; 39:764-768.
72. MacEwan MR, Kovacs T, Osburn J, Ray WZ. Comparative analysis of a fully-synthetic nanofabricated dura substitute and bovine collagen dura substitute in a large animal model of dural repair. *Interdiscip Neurosurg*. 2018;13:145–150. doi: [org/10.1016/j.inat.2018.05.001](https://doi.org/10.1016/j.inat.2018.05.001)
73. Sun H, Wang H, Diao Y, Tu Y, Li X, Zhao W, et al. Large retrospective study of artificial dura substitute in patients with traumatic brain injury undergo decompressive craniectomy. *Brain Behav*. 2018;8(5):e00907. doi: [10.1002/brb3.907](https://doi.org/10.1002/brb3.907)
74. Centonze R, Agostini E, Massaccesi S, Toninelli S, Morabito L. A novel equine-derived pericardium membrane for dural repair: A preliminary, short-term investigation. *Asian J Neurosurg*. 2016;11(3):201-205. doi: [10.4103/1793-5482.179645](https://doi.org/10.4103/1793-5482.179645)
75. Seo Y, Kim JW, Dho YS, Chowdhury T, Kim S, & Park CK. Evaluation of the safety and effectiveness of an alternative dural substitute using porcine pericardium for duraplasty in a large animal model.



- Journal of Clinical Neuroscience*. 2018;58:187-191. doi: org/[10.1016/j.jocn.2018.10.071](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.071)
76. Zouhair S, Dal Sasso E, Tuladhar SR, Fidalgo C, Vedovelli L, Filippi A, et al. A comprehensive comparison of bovine and porcine decellularized pericardial: New insights for surgical applications. *Biomolecules*. 2020;10(3):371. doi: [10.3390/biom10030371](https://doi.org/10.3390/biom10030371)
 77. Norrby E. Prions and protein-folding diseases: Review: Prions and protein-folding diseases. *J Intern Med*. 2011;270(1):1–14. doi: [10.1111/j.1365-2796.2011.02387.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02387.x)
 78. Maizato M, Higa O, Mathor M, Camillo M, Spencer P, Pitombo R, Zavaglia C, Leirner A. Glutaraldehyde-treated Bovine Pericardium: Effects of Lyophilization on Cytotoxicity and Residual Aldehydes. *Artificial Organs*. 2003;27:692 - 694. doi: [10.1046/j.1525-1594.2003.07275.x](https://doi.org/10.1046/j.1525-1594.2003.07275.x)
 79. Costa BS, Cavalcanti-Mendes Gde A, de Abreu MS, de Sousa AA. Clinical experience with a novel bovine collagen dura mater substitute. *Asian J Neurosurg*. 2010;5(2):31-4. doi: org/[10.1590/s0004-282x2011000200015](https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000200015)
 80. Lu P, Takai K, Weaver VM, Werb Z. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(12):a005058–a005058. doi: [10.1101/cshperspect.a005058](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005058)
 81. Pan T, Tao J, Meng Q, Zhao W, Song B, Qi S. Importance of the free amine groups in acellular scaffold during tissue repairing or regeneration process. *Journal of Biomaterials Applications*. 2019;34(1):25-35. doi:[10.1177/0885328219843195](https://doi.org/10.1177/0885328219843195)
 82. Meyer M. Processing of collagen based biomaterials and the resulting materials properties. *Biomed Eng Online*. 2019;18(1):24. doi.org/[10.1186/s12938-019-0647-0](https://doi.org/10.1186/s12938-019-0647-0)
 83. Zerris VA, James KS, Roberts JB, Bell E, Heilman CB. Repair of the dura mater with processed collagen devices. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007;83B(2):580–588. doi: [10.1002/jbm.b.30831](https://doi.org/10.1002/jbm.b.30831)
 84. Parlato C, di Nuzzo G, Luongo M, Parlato RS, Accardo M, Cuccurullo L, Moraci A. Use of a collagen biomatrix (TissuDura) for dura repair: A long-term neuroradiological and neuropathological evaluation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(1):142-147. doi: [10.1007/s00701-010-0718-2](https://doi.org/10.1007/s00701-010-0718-2)
 85. Cole PD, Stal D, Sharabi SE, Hicks J, Hollier LH Jr. A comparative, long-term assessment of four soft tissue substitutes. *Aesthet Surg J*. 2011;31(6):674–681. doi: org/[10.1177/1090820X11415393](https://doi.org/10.1177/1090820X11415393)
 86. Wise DM. Histologic proof that acellular dermal matrices (ADM)--Enduragen, DermaMatrix, and DuraMatrix--are not repopulated or nonviable and that AlloDerm may be repopulated but degraded synchronously. *Aesthet Surg J*. 2012;32(3):355–358. doi: org/[10.1177/1090820X12438587](https://doi.org/10.1177/1090820X12438587)
 87. Kaplan M, Akgun B, Demirdag K, Akpolat N, Kozan SK, Cagasar O, Yakar H. Use of antibiotic-impregnated DuraGen® to reduce the risk of infection in dura repair: an in vitro study. *Cent Eur Neurosurg*. 2011;72(2):75-77. doi: [10.1055/s-0030-1267246](https://doi.org/10.1055/s-0030-1267246)
 88. Kim DW, Eum WS, Jang SH, Park J, Heo D-H, Sheen S-H, et al. A transparent artificial dura mater made of silk fibroin as an inhibitor of inflammation in craniotomized rats: Laboratory investigation. *J Neurosurg*. 2011;114(2):485–490 doi: [org/10.3171/2010.9.JNS091764](https://doi.org/10.3171/2010.9.JNS091764)
 89. Terasaka S, Taoka T, Kuroda S, Mikuni N, Nishi T, Nakase H, et al. Efficacy and safety of non-suture dural closure using a novel dural substitute consisting of polyglycolic acid felt and fibrin glue to prevent cerebrospinal fluid leakage—A non-controlled, open-label, multicenter clinical trial. *J Mater Sci Mater Med*. 2017;28(5):69. doi: [10.1007/s10856-017-5877-8](https://doi.org/10.1007/s10856-017-5877-8).
 90. Hutter G., von Felten S., Sailer M.H., Schulz M., Mariani L. Risk factors for postoperative CSF leakage after elective craniotomy and the efficacy of fleece-bound tissue sealing against dural suturing alone: a randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 2014;121(3):735–744. doi: [org/10.3171/2014.6.jns131917](https://doi.org/10.3171/2014.6.jns131917)
 91. Salgado CL, Sanchez EMS, Zavaglia CAC, Granja PL. Biocompatibility and biodegradation of polycaprolactone-sebacic acid blended gels. *J Biomed Mater Res A*. 2012;100A(1):243–251. doi: [org/10.1002/jbm.a.33272](https://doi.org/10.1002/jbm.a.33272)
 92. Rosen CL, Steinberg GK, DeMonte F, Delashaw JB Jr, Lewis SB, Shaffrey ME, et al. Results of the prospective, randomized, multicenter clinical trial evaluating a biosynthesized cellulose graft for repair of dural defects. *Neurosurgery*. 2011;69(5):1093–103. doi: [org/10.1227/neu.0b013e3182284aca](https://doi.org/10.1227/neu.0b013e3182284aca)
 93. Yoshioka N. Cranial reconstruction following the removal of an infected synthetic dura mater substitute. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2014;2(4):e134. doi: [org/10.1097/gox.0000000000000087](https://doi.org/10.1097/gox.0000000000000087)
 94. Matsumoto Y., Aikawa H., Tsutsumi M., Narita S., Yoshida H., Etou H., Sakamoto K., Kazekawa K. Histological examination of expanded polytetrafluoroethylene artificial dura mater at 14 years after craniotomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2013; 53(1):43–46. doi: [org/10.2176/nmc.53.43](https://doi.org/10.2176/nmc.53.43)
 95. Tikhomirov SE, Tsybusov SN, Kravets LJ, Fraerman AP, Balmasov AA. [Plastic surgery of defects of the calvaria and dura mater with a new polymeric material Reperen]. *Sovremennye tekhnologii v meditsyne*. 2010;2:6-11.
 96. Treushnikov VM, Viktorova EA. [Fundamentals of creating biocompatible and biostable polymer implants (review)]. *Sovremennye tekhnologii v meditsyne*. 2015;7(3):149-171.



97. Lipsa R, Tudorachi N, Vasile C. Poly(α -hydroxyacids) in biomedical applications: synthesis and properties of lactic acid polymers. *E-polymers*. 2010;10(1):461-471. doi: [10.1515/epoly.2010.10.1.946](https://doi.org/10.1515/epoly.2010.10.1.946)
98. Hemstapat R, Suvannapruk W, Thammarakcharoen F, Chumnanvej S, Suwanprateeb J. Performance evaluation of bilayer oxidized regenerated cellulose/poly ϵ -caprolactone knitted fabric-reinforced composites for dural substitution. *Proc Inst Mech Eng H*. 2020;234(8):854-863. doi: [10.1177/0954411920926071](https://doi.org/10.1177/0954411920926071)
99. Suwanprateeb J, Luangwattanawilai T, Theeranattapong T, Suvannapruk W, Chumnanvej S, Hemstapat W. Bilayer oxidized regenerated cellulose/poly ϵ -caprolactone knitted fabric-reinforced composite for use as an artificial dural substitute. *J Mater Sci Mater Med*. 2016;27(7):122. doi: [10.1007/s10856-016-5736-z](https://doi.org/10.1007/s10856-016-5736-z)
100. Chumnanvej S, Luangwattanawilai T, Rawiwet V, Suwanprateeb J, Rattanapinyopituk K, Huaijantug S, et al. In vivo evaluation of bilayer ORC/PCL composites in a rabbit model for using as a dural substitute. *Neurol Res*. 2020;42(10):879-889. doi: [10.1080/01616412.2020.1789383](https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1789383)
101. Bai W, Wang X, Yuan W, et al. Application of PLGA/type I collagen/chitosan artificial composite dura mater in the treatment of dural injury. *J Mater Sci: Mater Med*. 2013;24: 2247-2254. doi: [10.1007/s10856-013-4964-8](https://doi.org/10.1007/s10856-013-4964-8)
102. Morales-Avalos R, Soto-Domínguez A, García-Juárez J. et al. Characterization and morphological comparison of human dura mater, temporalis fascia, and pericranium for the correct selection of an autograft in duraplasty procedures. *Surg Radiol Anat*. 2017;39:29-38. doi: [10.1007/s00276-016-1692-z](https://doi.org/10.1007/s00276-016-1692-z)
103. Kizmazoglu C, Aydin HE, Kaya I, Atar M, Husemoglu B, Kalemci O, Sozer G, Havitcioglu H. Laboratory Investigation Comparison of Biomechanical Properties of Dura Mater Substitutes and Cranial Human Dura Mater: An In Vitro Study. *J. Korean Neurosurg Soc*. 2019;62:635-642. doi: [10.3340/jkns.2019.0122](https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0122).
104. Tahami SA, Afshar-Fereydonian N, Kazemi F, Taheri M. Comparing the results of duraplasty using amniotic membrane versus pericranium as dural graft; concerning CSF leakage and pseudomeningocele. *Br J Neurosurg*. 2020 Feb;34(1):51-54. doi: [10.1080/02688697.2019.1680797](https://doi.org/10.1080/02688697.2019.1680797)
105. Mello LR, Alcantara BB, Bernardes CI, Boer VH. Late favorable results of duroplasty with biocellulose: Clinical retrospective study of 20 cases. *Arq Bras Neurocir*. 2012;31(3):128-134 doi: [10.1055/s-0038-1625695](https://doi.org/10.1055/s-0038-1625695)

(received 14.01.2022, accepted 20.01.2022)

(одержано 14.01.2022, затверджено 20.01.2022)

Information about the authors/Відомості про авторів

Пятикоп Володимир Олександрович – завідувач кафедри нейрохірургії Харківського національного медичного університету, професор, д.м.н.

E-mail: vo.pyatikop@knmu.edu.ua, тел. +380503035092,

пр. Науки 4, м. Харків, 61022

<https://orcid.org/0000-0001-8572-7644>

Кравцова Анна Віталіївна – асистент кафедри нейрохірургії ХНМУ

E-mail: av.kravtsova@knmu.edu.ua, тел. +38 0509478939,

пр. Науки 4, м. Харків, 61022

<http://orcid.org/0000-0002-9250-5262>

Сергієнко Юлія Геннадіївна – асистент кафедри нейрохірургії ХНМУ, к.м.н.

E-mail: yh.serhienko@knmu.edu.ua, тел. +380509603676

<https://orcid.org/0000-0002-1758-5987>

пр. Науки 4, м. Харків, 61022



ABSTRACT

Alla A. Koniushkevskaya

ORCID ID: [0000-0002-1056-7137](https://orcid.org/0000-0002-1056-7137),

Donetsk National Medical University, Mariupol, Ukraine; Mariupol Territorial Medical Association "Child and Woman Health", Mariupol, Ukraine;

Tatiana A. Parkhomenko

ORCID ID: [0000-0002-4021-6872](https://orcid.org/0000-0002-4021-6872),

Donetsk National Medical University, Mariupol, Ukraine;

Natalia V. Vaizer

ORCID ID: [0000-0002-3896-6260](https://orcid.org/0000-0002-3896-6260),

Mariupol Territorial Medical Association "Child and Woman Health", Mariupol, Ukraine;

Olga V. Tymoshyna

ORCID ID: [0000-0001-8636-8532](https://orcid.org/0000-0001-8636-8532),

Donetsk National Medical University, Mariupol, Ukraine;

Maria V. Kuzevanova

ORCID ID: [0000-0002-1383-5555](https://orcid.org/0000-0002-1383-5555),

Donetsk National Medical University, Mariupol, Ukraine

CLINICAL CASE: RARE COURSE OF JUVENILE SCLERODERMA IN RESIDENTS OF DONETSK REGION

The article presents a clinical case of a rare onset and a special clinical course of juvenile scleroderma. A clinical case of a child who was born and lives in the ecologically unfavorable industrial Donetsk region is described.

The literature review of influence of unfavorable environment on morbidity and features of autoimmune pathology course in patients of Donetsk region is offered. In particular, the literature indicates that negative environmental factors lead to an increase in the progression of systemic scleroderma; over the past 20 years, there has been a tendency to increased mortality of children suffering from it, which is associated with deteriorating environmental conditions in industrial regions. The growing incidence and prevalence of scleroderma, the variety of clinical manifestations, and difficulties in early diagnosis of the disease make it important to study the options for the course of this pathology in children and adolescents in the early stages of the disease.

A feature of this clinical case was the onset of juvenile scleroderma with severe convulsive syndrome at the age of 8 years, which required Finlepsin at a dose of 200 mg daily. Further course was also uncharacteristic: within 2 years, there was a linear indentation in the forehead on the right side; the patient was diagnosed with linear "saber-shaped" limited scleroderma, Parry-Romberg facial hemiatrophy syndrome, and further developed manifestations of systemic involvement, lesions of internal organs: pneumofibrosis and scleroderma esophagitis. The management and observation of the patient are presented here. It was emphasized that early aggressive intervention led to the prevention of severe organ pathology and death.

The described clinical case expands the knowledge of physicians on the clinical polymorphism of the onset and course of the disease, which allows faster and more accurate identification of the disease, timely and adequate therapy, and will lead to earlier stabilization and remission of the disease.

Key words: systemic scleroderma, children, clinic, diagnosis, treatment.

Corresponding author: Alla A. Koniushkevskaya, Donetsk National Medical University; Mariupol Territorial Medical Association "Child and Woman Health", Mariupol, Ukraine
e-mail: konyshkevskaya63@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Алла А. КонюшевськаORCID ID: [0000-0002-1056-7137](https://orcid.org/0000-0002-1056-7137),

Донецький національний медичний університет, м. Маріуполь, Україна; Маріупольське територіальне медичне об'єднання «Здоров'я дитини та жінки», м. Маріуполь, Україна

Тетяна А. ПархоменкоORCID ID: [0000-0002-4021-6872](https://orcid.org/0000-0002-4021-6872),

Донецький національний медичний університет, м. Маріуполь, Україна

Наталія В. ВайзерORCID ID: [0000-0002-3896-6260](https://orcid.org/0000-0002-3896-6260),

Маріупольське територіальне медичне об'єднання «Здоров'я дитини та жінки», м. Маріуполь, Україна

Ольга В. ТимошинаORCID ID: [0000-0001-8636-8532](https://orcid.org/0000-0001-8636-8532),

Донецький національний медичний університет, м. Маріуполь, Україна

Марія В. КузевановаORCID ID: [0000-0002-1383-5555](https://orcid.org/0000-0002-1383-5555),

Донецький національний медичний університет, м. Маріуполь, Україна

РІДКІСНИЙ ПЕРЕБІГ ЮВЕНІЛЬНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ У МЕШКАНКИ ДОНЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

У статті висвітлюється клінічний випадок рідкісного дебюту та особливого клінічного перебігу ювенільної склеродермії. Описаний клінічний випадок хвороби дитини, яка народилася та мешкає в екологічно несприятливому промисловому Донецькому регіоні.

Дано літературний огляд впливу несприятливого середовища на захворюваність та особливості перебігу аутоімунної патології пацієнтів Донецької області. У тому числі наведено літературні дані, що вказують на те, що негативні фактори довкілля призводять до посилення темпів прогресування системної склеродермії та за останні 20 років виявлено тенденцію до збільшення смертності дітей, які страждають на неї, що пов'язують з погіршенням екологічної ситуації в промислових регіонах. Зростання захворюваності та поширеності склеродермії, різноманіття клінічних проявів, труднощі у ранній діагностиці захворювання, робить актуальним вивчення варіантів перебігу цієї патології дітей та підлітків на ранніх етапах розвитку хвороби.

Особливістю наведеного клінічного випадку є дебют ювенільної склеродермії з тяжкого судомного синдрому у віці 8 років, який вимагав призначення фінлепсину в дозі 200 мг щодня. Подальший перебіг також носить дуже рідкісний характер: протягом 2 років з'явилося лінійне вдавнення в області чола справа; встановлено діагноз лінійної «шаблеподібної» обмеженої склеродермії, синдрому геміатрофії обличчя Паррі–Ромберга, розвинулися прояви системності, ураження внутрішніх органів – пневмофіброз та склеродермічний езофагіт. Наведено тактику лікування та спостереження за пацієнткою. Підкреслено, що раннє агресивне втручання призводить до запобігання розвитку тяжкої органної патології та смерті.

Описаний клінічний випадок розширює знання лікарів з питань клінічного поліморфізму дебюту та перебігу захворювання, що дозволяє швидше та точніше ідентифікувати хворобу, своєчасно назначати адекватну терапію, та призведе до більш ранньої стабілізації та ремісії хвороби.

Ключові слова: системна склеродермія, діти, клініка, діагностика, лікування.

Автор, відповідальний за листування: Алла А. Конюшевська, Донецький національний медичний університет; Маріупольське територіальне медичне об'єднання «Здоров'я дитини та жінки», м. Маріуполь, Україна

e-mail: konyshvskaya63@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Koniushavska AA, Parkhomenko TA, Vaizer NV, Tymoshyna OV, Kuzevanova MV. [Clinical case: rare course of juvenile scleroderma in residents of Donetsk region]. *EUMJ*. 2022;10(1):17-24

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):17-24](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):17-24)

INTRODUCTION/ВСТУП

Зоною екологічного лиха з наявністю величезної кількості шкідливих факторів можна вважати Донецьку область, де мешкає приблизно

10 % населення України, на якій сконцентровано 2000 промислових підприємств чорної та кольорової металургії, коксохімічної, машинобудівної та інших галузей промисловості. Сума-

рне техногенне антропогенне навантаження на одиницю території в 4 рази вище за середнє по державі, а щорічний валовий викид шкідливих речовин усіх джерел забруднення в атмосферу становить 4 млн тонн. Ось чому на Донеччині дорослі та діти хворіють частіше, захворювання протікають важче і мають свої особливості перебігу [1, 2].

Маються численні літературні дані, що негативні фактори довкілля є пусковим механізмом розвитку ревматологічних захворювань [1, 3, 4], у т.ч. при системній склеродермії (ССД) у дітей вони виявлені у 10–15 % випадків дебюту захворювання [5–9]. Особливо широко вивчається взаємодія екологічних та генетичних складових у патогенезі ревматологічних захворювань [10, 11]. Інші автори вказують, що негативні фактори довкілля призводять до посилення темпів прогресування ССД [5, 12, 13]. За останні 20 років виявлена тенденція до збільшення смертності дітей, які страждають на ССД, це пов'язують з погіршенням екологічної ситуації в промислових регіонах [5, 14].

Склеродермія (СД) – хронічне захворювання, неясної етіології, характеризується розвитком поступального фіброзно-склеротичного ураження шкіри, опорно-рухового апарату, внутрішніх органів (легень, серця, нирок, травного тракту) та розвитком поширеного дистонусу мікросудин (синдром Рейно), в основі якого лежить ураження судин з переважанням фіброзу та часто - за типом облітеруючого ендартеріїту [15–19].

Виділяють три основні ланки у патогенезі СД [20–23]. Перша – це розвиток аномалії синтетичної активності фібробластів. Підвищення колагено- та фіброутворення посідає центральне місце в патогенезі ССД, що призводить до розвитку регіонального або генералізованого фіброзу. Друга ланка – патологія ендотелію судин, результатом є їхній спазм, склерозування, стаз крові, порушення мікроциркуляції. Третя – імунна активація, стимуляція та посилення синтезу специфічних аутоантитіл (АТ) до компонентів сполучної тканини (антицентромірні (АЦА) та антипоізомерні (ScL-70), антинуклеарні (ANA). Імунні порушення запускають патологічний процес, сприяють перемодельованню сполучної тканини, порушують метаболізм колагену, викликають гіперфункцію фібробластів. Надмірна кількість синтезованого колагену депонується в шкірі і прилеглих тканинах, у внут-

рішніх органах, зумовлюючи розвиток клінічних проявів хвороби.

Терміном «ювенільна склеродермія» (ЮСД) прийнято позначати всі випадки СД як системної, так і обмеженої СД, які дебютували до 16-річного віку пацієнта. ЮСД відокремлена в окрему форму, що свідчить про особливості клінічного перебігу даної патології у дитячому віці. Так у клінічній картині переважає підгострий перебіг хвороби, ураження шкіри має обмежений характер. Переважають геміформи СД зі схильністю до утворення контрактур. Вісцеральна патологія виражена помірно та виявляється головним чином при інструментальному обстеженні. Активність хвороби низька. Обмежена СД у дітей зустрічається у 5–10 разів частіше, ніж системна СД. Діти з діагнозом обмеженої СД повинні обов'язково бути ретельно обстежені для ранньої діагностики ураження внутрішніх органів та виявлення ознак системності захворювання [24–26].

Зростання захворюваності та поширеності склеродермії (СД), збільшення числа хворих з перехресним (overlap) синдром, різноманіття клінічних проявів, чисельність етіологічних та патогенетичних компонентів, прогресивний перебіг ССД, що призводить до розвитку незворотних фіброзних змін шкіри та внутрішніх органів з порушенням їх функцій, труднощі у ранній діагностиці захворювання, робить актуальним вивчення цієї патології дітей та підлітків на ранніх етапах розвитку СД. Незважаючи на характерний шкірний синдром, поставити діагноз ЮСД не завжди вдається своєчасно. Ранні симптоми СД у дітей можуть бути неспецифічними. Діагностика СД, коли першими проявами хвороби є системні ураження, досить тривала і включає великий спектр лабораторних і інструментальних методів обстеження.

Наводимо випадок власного клінічного спостереження дитини з ЮСД, яка мешкає в несприятливому промисловому Донецькому регіоні.

Дівчинка Катерина, 04.05.2008 року народження, пред'являє скарги на асиметрію обличчя, ділянку облісіння справа в лобній області та на верхній частині голови, випадіння волосся з правої брови, постійне бажання запивати тверду їжу.

Анамнез захворювання: хворіє з літа 2016 року, коли з'явилися судоми на тлі підвищення температури тіла у зв'язку з ГРВІ. До 2018 року зазначалося 5–6 епізодів судом, які виникали в

стресовій ситуації на емоційному тлі. Неодноразово лікувалась у дитячому неврологічному відділенні КНП Маріупольського територіального медичного об'єднання «Здоров'я дитини та жінки». В квітні 2018 року встановлено діагноз: криптогенна епілепсія з фокальними судомними нападами. Призначено фінлепсин 200 мг на добу, який хвора отримує й досі. У 2017 році з'явилося випадіння волосся з правої брови і ділянка alopecії в правій лобній області та на верхній частині голови. В кінці 2018 року з'явилося лінійне вдавнення в області чола справа. При обстеженні в грудні 2020 року встановлено діагноз: лінійна склеродермія «шаблеподібна», синдром геміатрофії обличчя Паррі–Ромберга. Дитина була направлена для обстеження в дитяче відділення кардіоревматології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України м. Харкова, де знаходилась на стаціонарному лікуванні з 21.12.2020 року по 05.01.2021 року.

Із анамнезу життя: дитина від 2-ї вагітності, що протікала без патології. Пологи перші, фізіологічні, маса при народженні – 2600 г. Зростала та розвивалась згідно з віком. Перенесла вітряну віспу. Спадковий анамнез не обтяжений.

При надходженні до відділення об'єктивно: стан дівчинки за захворюванням середньої тяжкості, самопочуття задовільне. Достатнього хар-

чування, постава кифозна. Зріст 157,5 см, вага 49 кг, індекс маси тіла 20,4 кг/м². Шкірні покриви бліді, aspe vulgaris. Кисті вологі. Видимі слизові блідо-рожеві, чисті. Визначається асиметрія правої сторони обличчя. Зменшено розмір кісток лицьового скелета праворуч. Підшкірна клітковина і м'язи на стороні поразки зменшені в обсязі. Вертикально через праву брову визначається лінійне вогнище з ефектом «мінус тканина» за типом удару шаблею, що розповсюджується на волосяну частину лобової області (рис. 1). Шкіра в ділянці вогнища стоншена, спаяна, не береться у складку, виражена alopecія, деформація форми ока та брови, носа справа. Суглоби інтактні. Лімфатичні вузли дрібні, безболісні. Язик вологий. Мигдалини не збільшені, чисті. Перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук, аускультативно дихання везикулярне, значно послаблене у базальних областях. Частота дихання – 18 за хвилину. Межі відносної серцевої тупості не розширені. Аускультативно тони серця ритмічні, 78 ударів за хвилину, систолічний шум на верхівці. Артеріальний тиск 120/70 мм рт. ст. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Симптом Ортнера негативний. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін. Фізіологічні відправлення в нормі.



Рисунок 1 – Фото 1: стан до хвороби, 2016 рік. Фото 2–3: стадія розгорнутих клінічних проявів ССД

Обстеження:

1. Загальний аналіз крові від 22.12.20: Нв – 138 г/л, Ер. – $4,5 \times 10^{12}$, Тр. – 240×10^9 , Л – $8,45 \times 10^9$, паличкоядерні – 4 %, сегментоядерні

нейтрофіли – 48 %, еозінофіли – 6 %, лімфоцити – 35 %, моноцити – 7 %, ШОЕ – 2 мм/г;

2. Загальний аналіз сечі: колір жовтий, помірно мутна, рН 6,0; питома вага 1015, без білка,

без цукру, лейкоцити 2–4 в п/з, слиз, солі – трохи.;

3. Аналіз сечі за Зимницьким: коливання відносно ваги від 1006 до 1014, діурез 490 мл (день) /460 мл (ніч);

4. Добовий білок сечі – 0,079 г/добу;

5. Вишкрібання для ентеробіозу: негативне;

6. Креатинін крові – 0,079 ммоль/л, сечовина 5,3 ммоль/л;

7. Фібриноген – 3,1 г/л, протромбіновий індекс – 98 %;

8. Загальний білірубін – 14,1 мкмоль/л; прямий – 2,8 мкмоль/л, непрямий – 11,3 мкмоль/л; холестерин – 3,9 ммоль/л; В-ліпопротеїди – 7,8 г/л; АСТ – 25 Е/л, АЛТ – 29 Е/л;

9. Гострофазові показники: серомукоїд – 0,130 од. опт. щ.; СРБ – 0, АСЛ-О – 200 МЕ/мл, ЦІК-1,02 г/л;

10. Обстеження на герпетичну інфекцію: Вірус Епштейн–Барр АТ IgG до капсидного антигену VCA – 11,4 (позитивно >1,0) ;

Вірус Епштейн–Барр АТ IgM до капсидного антигену VCA – 0,668 (позитивно >1,0) ;

Вірус Епштейн–Барр АТ IgG до раннього антигену EA – 0,32 (позитивно >1,0) ;

Вірус Епштейн–Барр АТ IgG до ядерного антигену NA – 91,9 (позитивно >1,0) ;

Герпес (Herpes simplex virus) 1,2 тип, АТ IgM – 0,40 (позитивно >1,0) ;

ДНК герпес вірус (HSV) 1,2 тип, кров (якісне дослідження) – не виявлено;

Цитомегаловірус (ЦМВ), АТ G – 8,45 (позитивно >1,0); ЦМВ АТ M – 0,434 (позитивно >1,0) ;

ДНК Епштейн–Барр, ДНК герпес 6 типу, ДНК ЦМВ (кількісне дослідження) – не виявлено.

11. Scl-70 (ANA-scrin) Ig G < 0,2 (норма<1), ANA – 1:320 (норма 1:100), ревматоїдний фактор (РФ) – 24 МЕ/мл (норма – не більше 12 МЕ/мл).

12. Електрокардіографія: ЧСС 62/хв, ритм синусовий, регулярний, нормокардія, положення електричної вісі серця нормальне, вольтаж у нормі, затруднення проведення по правій ніжці пучка Гіса.

13. ЕХО-кардіографія: камери серця не поширені, міокард не потовщений, скорочувальна і насосна функції в нормі. ФВ 64 %, УО 51 мл. Пропалс мітрального клапану ("-" 0,3) Іст, аномальні хорди лівого шлуночку.

14. Реовазограма кистей і стоп: пульсове кровонаповнення знижено, нестійкий судинний тонус, венозний відтік порушений.

15. Спірограма: вентиляційна функція легень у нормі.

16. Рентгенографія органів грудної порожнини з контрастуванням стравоходу: у базально-медіальних відділах посилення та збагачення легеневого малюнку, подекуди з ущільненням, мабуть, обумовлене пневмофіброзом. Коріння поширене. Пазухи вільні. Діафрагма рухома, амплітуда достатня. Праворуч – кардіодіафрагмальна спайка. Серце і аорта звичайного вигляду. При прийманні контрастної суміші стравохід вільно прохідний, у нижній половині помірно поширений, просування бар'єрової суміші на цій ділянці уповільнено, еластичність стінок знижена.

17. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини – структурних змін не виявлено.

18. Магнітно-резонансна томографія головного мозку – МР-даних за вогнищевої та дифузної зміни паренхіми головного мозку, мозочку, стоволових структур не виявлено.

19. Електроенцефалографія з депривацією сну: Сон диференційований на стадії. Мають місце поліфазні комплекси, вертексні хвилі. У всіх фазах сну реєструється фокальне уповільнення та епілептиформна активність у вигляді піків та комплексів гостро-повільна хвиля у лобно-центрально-скроневих відведеннях над правою півкулею.

20. Електроміографія: при проведенні поверхневої електроміографії виявлено ознаки вторинно-м'язового типу ураження (гіпотрофія) у m.frontalis dextra.

21. Дитина оглянута професором Богмат Л. Ф.: у дитини має місце ювенільна системна склеродермія, синдром Паррі–Ромберга. Рекомендована базисна терапія метотрексатом, судинна терапія, проведення курсу пульс-терапії солу-медролом у дозі 1000 мг/добу №3 з інтервалом у місяць.

22. Консультації фахівців: Психоневролог: Симптоматична епілепсія, вторинно-генералізовані напади, лікворно-гіпертензивний синдром внаслідок органічного ураження центральної нервової системи. Рекомендовано: фінлепсин 400 мг зранку та 600 мг ввечері. ЛОР: Скривлення носової перетинки. Окуліст: патології не виявлено.

Діагноз основний: ювенільна системна склеродермія, синдром Паррі–Ромберга, ураження шкіри, ураження легень (пневмофіброз), стравоходу (склеродермічний езофагіт), підгострий перебіг, активність 2 ступеню. Діагноз супутній:

симптоматична епілепія, вторинно-генералізовані напади, лікворно-гіпертензивний синдром внаслідок органічного ураження центральної нервової системи.

Проведено лікування: режим загальний. Стіл № 15, лікувальна фізкультура, метотрексат, фолієва кислота, солу-медрол 1000 мг/добу в/в 22, 23, 24 грудня 2020 року, амлодіпін, енам, фінлепсін.

Рекомендовано:

1. Відповідність раціональному режиму дня і харчування, дієта № 15, вживати достатню кількість води. Уникати переохолоджень, стресових ситуацій, контакту з вірусними хворими, вживання імуностимуляторів. Виключити інсоляції. Контроль клінічних досліджень крові і сечі один раз на тиждень до приймання метотрексату, печінкові проби 1 раз в місяць. При ГРВІ, інфекційних захворюваннях метотрексат не вживати. Профілактичні щеплення згідно з наказом МОЗ України № 2070 від 11.10.17 року. Реакція Манту показана двічі на рік.

2. Метотрексат 15 мг/тиж., щопонеділка о 20.00, фолієва кислота 7,5 мг/тиж. щовівторка (за 24 години після останнього приймання метотрексату) під контролем клінічного аналізу крові, печінкових проб.

3. Проведення пульс-терапії солу-медролом у дозі 1000 мг/добу №3 в/в крапельно (розчинивши 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду) у

січні і лютому 2021 року (з інтервалом у місяць після першого введення).

4. Карсил по 1 таб р/д, Кальцій-Д₃ нікомед по 1 таб. 1 р/д – курсами 1 місяць 1 раз у квартал.

5. Амлодіпін 5 мг на ніч, енам по 5 мг вранці – довготривало.

6. На ділянки ураження місцеве нанесення мазей 2 р/д (троксевазинової, траумель-гелю, кріпайн-ультрагелю, вітамінів А, С).

Дитина госпіталізувалася в КНП МТМО «Здоров'я дитини та жінки» з 21.01 по 27.01.2021 р., з 21.02 по 27.02.2021 р., з 16.05 по 21.05.2021 р. для проведення базисної терапії, отримала пульс-терапію солу-медролом у дозі 1000 мг на добу № 3 в/в крапельно, методжест 20 мг/тиж., фолієву кислоту, амлодіпін, енам, фінлепсін. Проведена базисна терапія дозволила досягти у дитини позитивної динаміки – симптоми відсутні, ознак епілептиформної активності, патологічних ЕЕГ-феноменів не зареєстровано, нових і розширення наявних вогнищ ураження немає, декілька зменшилася площа ураження, не прогресує ураження внутрішніх органів, досягнута стабілізація процесу.

Описаний нами клінічний випадок дозволить лікарям поширити знання з питань клінічного поліморфізму дебюту та перебігу захворювання, що дозволить швидше та точніше ідентифікувати хворобу, своєчасно призначити адекватну терапію, та призведе до більш ранньої стабілізації та ремісії хвороби.

тільки при багатоосередкових та поширених проявах СД, але й за наявності поодиноких обмежених бляшок.

4. Призначення агресивної терапії на ранніх етапах розвитку ССД у дітей є доцільним для попередження прогресування патологічного процесу.

5. Враховуючи прогресуючий у більшості випадків перебіг хвороби, важливо звернути увагу пацієнта на обов'язковість лікарського контролю та регулярне обстеження для раннього виявлення ознак прогресування хвороби та корекції терапії.

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

1. Ранні симптоми СД у дітей можуть бути неспецифічними - незрозуміла лихоманка, втома, артралгії, міалгії, м'язова слабкість, незрозумілий біль у животі, феномен Рейно, у нашому випадку – судомний синдром, що створює труднощі у діагностиці захворювання.

2. На ранній стадії захворювання можливо запобігти розвитку фіброзу та ускладнень, тяжкої ангіопатії, вісцеропатій, які визначають прогноз захворювання.

3. Необхідно виявляти настороженість щодо можливого розвитку системного процесу не

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Sinjachenko OV, Petrenko EA, Naumenko NV. [Zavisimost' techenija revmatoidnogo artrita ot jekologii atmosfery regionov prozhivaniya]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2011;4(04): <http://www.mif-ua.com/archive/issue-27743/>
2. Sinjachenko OV [Bolezni sustavov i jekologija]. *Novosti medicyny i farmacei*. 2012;12(422). <http://www.mif-ua.com/archive/article>.
3. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Geoeidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol* 2010;6(8):468-76.
4. Toboin GJ, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: *Rheumatoid arthritis*. 2010;35(1):10-4.
5. Mikukts VJa, Sinjachenko OV, Chernyshova OE. [Juvenil'naja sistemnaja sklerodermija i jekologija (obzor literatury i sobstvennye issledovanija)]. *Zdorov'e rebenka*. 2015;2(1):63-7. doi: [10.22141/2224-0551.12.1.2017.95028](https://doi.org/10.22141/2224-0551.12.1.2017.95028).
6. Wei P, Yang Y, Guo X. Identification of an association of TNFAIP3 polymorphisms with matrix metalloproteinase expression in fibroblasts in an integrative study of systemic sclerosis-associated genetic and environmental factors. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):749-60. doi: [10.1002/art.39476](https://doi.org/10.1002/art.39476).
7. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol*. 2017;14(1):223-9. doi: [10.1007/s10067-016-3533-1](https://doi.org/10.1007/s10067-016-3533-1).
8. Anan'eva LP. [New classification criteria for systemic scleroderma (lecture)]. *Nauch-prakt revmatol*. 2013;51(5):539-44. doi: [10.14412/1995-4484-2013-1546](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1546).
9. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, et al. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology*. 2006;45(5):614-20. doi: [10.1093/rheumatology/kei251](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei251)
10. Trenkmann M, Brock M, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2010;39 (1):10-9. doi: [10.1007/s12016-009-8166-6](https://doi.org/10.1007/s12016-009-8166-6).
11. Adams DD, Knight JG, Ebringer A. Autoimmune diseases: Solution of the environmental, immunological and genetic components with principles for immunotherapy and transplantation. *Autoimmun. Rev*. 2010;9 (8):525-30. doi: [10.1016/j.autrev.2009.12.012](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.12.012). Epub 2010 Jan 18.
12. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015;37(5):463-73. doi: [10.1007/s00281-015-0507-3](https://doi.org/10.1007/s00281-015-0507-3).
13. York MR. Novel insights on the role of the innate immune system in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(4):481-9. doi: [10.1586/eci.11.40](https://doi.org/10.1586/eci.11.40).
14. Kerneis S, Bolle PY, Grais RF, et al. Mortality trends in systemic sclerosis in France and USA, 1980-1998: an age-period-cohort analysis. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(1):55-61. doi: [10.1007/s10654-009-9403-2](https://doi.org/10.1007/s10654-009-9403-2).
15. Kiseleva LP, Savvo VM, Zajceva EN. [Juvenil'naja sklerodermija - mnogolikost' kozhnyh pojavlenij]. *Dermatologija ta venerologija*. 2014;2(64):45-52.
16. Anan'eva LP, Aleksandrova EN. [Autoantitela pri sistemnoj sklerodermii: spektr, klinicheskie asociacii i prognosticheskoe znachenie]. *Nauch-praktich revmatol*. 2016;54(1):86-99. doi: [10.14412/1995-4484-2016-86-99](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-86-99).
17. Baranov AA, Alekseeva EI. *Detskaja revmatologija. Revmaticheskie bolezni u detej. Klinicheskie rekomendacii dlja pediatrov*. [Pediatric rheumatology. Rheumatic diseases in children. Clinical guidelines for pediatricians.]. Moskva: Sojuz pediatrov Rossii Publ., 2016. 144 p.
18. Marushko TV, Taranenko TV. [Juvenil'na sistemna sklerodermija: optimizacija diagnostiki ta likuvannja na suchasnomu etapi]. *Zb. nauk. prac. spivrobit. NMAPO imeni P. L. Shupika, vipusk 28*; Kyiv: TOV "7BC" Publ., 2017, pp. 378-83. (in Ukrainian).
19. Burluckaja AV, Savel'eva NV, Statova AV. [Sluchaj debjuta sistemnoj sklerodermii u pacientki 10 let]. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018;25(3):162-6. doi: [10.25207/1608-6228-2018-25-3-162-166](https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-162-166).
20. Burluckaja AV, Savel'eva NV, Statova AV. [Sluchaj debjuta sistemnoj sklerodermii u pacientki 10 let. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik]. 2018;25(3):162-6. doi: [10.25207/1608-6228-2018-25-3-162-166](https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-3-162-166).
21. Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Isaeva KB, Denisova RV, Slepčova TV, i dr. [Opyt primenenija rituksimaba u bol'nogo juvenil'noj sklerodermie]. *Vopr. sovr. pediatrii*. 2012;1(3):131-7.
22. Marushko TV. [Juvenil'na sistemna sklerodermija]. *Zdorov'ja Ukraïni*. 2019;1(48):42-4. www.health-ua.com.



23. Mukvich OM. [Juvenil'na sistemna sklerodermija: diagnostika, likuvannja, profilaktika. Chastina 1] *Zdorov'ja Ukraini*. 2021;1(57):30-2. www.health-ua.com.
24. Osmirina MK, Geppe NA. [Voprosy klassifikacii, klinicheskaja kartina i bazisnaja terapija juvenil'noj sklerodermii]. *Nauch-prakt revmatol*. 2015;53(2):214-9. doi: [10.14412/1995-4484-2015-214-219](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-214-219).
25. Bajgbulova MS, Abdikadirova ZhB, Bulakbaeva AM, Dauleteldi A, Makenbaj A, Bajsultanova AE. [Osobennosti klinicheskikh variantov sklerodermii u detej]. *Vestnik KazNMU*. 2014;4:88-9. www.kaznmu.kz [in Russian].
26. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(2):165-70. doi: [10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8](https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8).

(received 30.11.2021, accepted 30.03.2022)

(одержано 30.11.2021, затверджено 30.03.2022)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS/ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Алла Анатоліївна Конюшевська, к. мед. н., доцент кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій, Донецький національний медичний університет; Маріупольське територіальне медичне об'єднання «Здоров'я дитини та жінки», м. Маріуполь, Україна; тел.: +38 (096)-56-64-385; +38 (066)-13-53-631; e-mail: konyshevskaya63@gmail.com

Тетяна Анатоліївна Пархоменко, к. мед. н., доцент, завідувача кафедри внутрішньої медицини №3, Донецький національний медичний університет, м. Маріуполь, Україна; тел.: +38 (096)-59-01-806, e-mail: parmeduniver@gmail.com

Наталя Валеріївна Вайзер, лікар кардіоревматолог дитячий, обласний, завідувача соматичного відділення, Маріупольське територіальне медичне об'єднання «Здоров'я дитини та жінки», м. Маріуполь, Україна; тел.: +38 (096)-93-30-619, e-mail: natavizer@gmail.com

Ольга Віталіївна Тимошина, асистент кафедри педіатрії, неонатології та дитячих інфекцій, Донецький національний медичний університет, м. Маріуполь, Україна; тел.: +38 (066)-47-63-999, e-mail: olechka88884@gmail.com

Марія Владленівна Кузеванова, к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини №3, Донецький національний медичний університет, м. Маріуполь, Україна; тел.: +38 (050)-32-64-909, e-mail: mari.kuzevanova@gmail.com

ABSTRACT

Natalia M. Kretsu¹

<http://orcid.org/0000-0003-0241-0700>

Olena K. Koloskova¹

<http://orcid.org/0000-0002-4402-8756>

Oleksiy M. Kozma²

¹Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine;

²Regional Municipal Non-Commercial Enterprise "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital", Chernivtsi, Ukraine

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF EARLY AND LATE NEONATAL SEPSIS COURSE AT THE STAGE OF OBSTETRIC INSTITUTIONS

Neonatal sepsis (NS) is the leading cause of morbidity and mortality in intensive care units. The issue of early diagnosis of a purulent-septic process in newborns using modern research methods that can be used as screening methods for verifying the diagnosis remains relevant.

Objective. To conduct a comparative analysis of clinical and laboratory features of the course of early and late neonatal sepsis to optimize the early diagnosis of infectious-inflammatory process at the stage of obstetric institutions.

Material and methods. To achieve this goal, retrospectively 26 medical records of newborns at the stage of obstetric institutions were analyzed, which were later transferred for treatment to the Regional Municipal Non-Profit Enterprise "Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital" in Chernivtsi with manifestations of generalized infectious-inflammatory process. The first group consisted of 14 (53.8%) newborns diagnosed with early neonatal sepsis; the second group included 12 (46.2%) newborns that were diagnosed with late neonatal sepsis ($p > 0.05$).

Research results. Peculiarities of the clinical manifestation of the infectious-inflammatory process should be recognized as a combination of several locus of infection, which occurred in group I in 57.1% of cases, in group II – in 16.6% of cases ($p < 0.05$). Muffled heart sounds at the initial examination and a tendency to thermolability were more common in newborns with early NS: OR – 6.1 (95% CI 2.71–13.92), RR – 1.97 (95% CI 0.97–3.97), AR – 0.39 and OR – 3.6 (95% CI 2.01–6.46), RR – 1.89 (95% CI 1.38–2.58), AR – 0.31.

Conclusion. The analysis revealed that in early neonatal sepsis the risk of detecting muffled heart sounds during auscultation (odds ratio – 6.1), unstable body temperature (odds ratio – 3.6) and absolute leukocyte count $> 20.0 \times 10^9/L$ is significantly higher (odds ratio – 2.79).

Key words: newborns, neonatal sepsis, cardiovascular dysfunction.

Corresponding author: Natalia M. Kretsu, Department of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
e-mail: knmn86@ukr.net

РЕЗЮМЕ

Наталія М. Крецу¹<http://orcid.org/0000-0003-0241-0700>Олена К. Колоскова¹<http://orcid.org/0000-0002-4402-8756>Олексій М. Козьма²

¹Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна;

²ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ РАНЬОГО І ПІЗЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО СЕПСИСУ НА ЕТАПІ ПОЛОГОДОПОМІЖНИХ ЗАКЛАДІВ

Неонатальний сепсис (НС) й надалі залишається основною причиною захворюваності і смертності у відділеннях інтенсивної терапії. Актуальним залишається питання ранньої діагностики септичного процесу у новонароджених із застосуванням сучасних методів дослідження, які можуть бути використані як скринінгові методи з метою верифікації діагнозу.

Мета роботи – провести порівняльний аналіз клініко-лабораторних особливостей перебігу раннього і пізнього неонатального сепсису для оптимізації ранньої діагностики інфекційно-запального процесу на етапі пологодопоміжних закладів.

Матеріал і методи дослідження. Для реалізації поставленої мети ретроспективно проведений аналіз 26 медичних карт новонароджених на етапі пологодопоміжних закладів, які в подальшому були переведенні для лікування в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу. І групу дослідження склали 14 (53,8 %) новонароджених, яким було виставлено діагноз «Раннього неонатального сепсису», до II групи увійшли 12 (46,2 %) новонароджених, яким верифіковано діагноз «Пізнього неонатального сепсису» ($p > 0,05$).

Результати дослідження. Особливостями клінічної маніфестації інфекційно-запального процесу слід визнати поєднання декількох локусів інфекції, яке траплялося у I групі у 57,1 % випадків, у II групі – у 16,6 % спостережень ($p < 0,05$). Приглушеність серцевих тонів при первинному огляді та схильність до термолабільності частіше проявлялись у новонароджених з раннім НС: ВШ – 6,1 (95 % ДІ 2,71–13,92), ВР – 1,97 (95 % ДІ 0,97–3,97), АР – 0,39 та ВШ – 3,6 (95 % ДІ 2,01–6,46), ВР – 1,89 (95 % ДІ 1,38–2,58), АР – 0,31

Висновок. Проведений аналіз виявив, що за раннього НС вірогідно вищими є ризик виявлення приглушення серцевих тонів при аускультації (відношення шансів – 6,1), нестійкої температури тіла (відношення шансів – 3,6) та абсолютного вмісту лейкоцитів $> 20,0 \times 10^9/\text{л}$ (відношення шансів – 2,79).

Ключові слова: новонароджені, неонатальний сепсис, серцево-судинна дисфункція.

Автор, відповідальний за листування: Наталія М. Крецу, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна
e-mail: knmn86@ukr.net

How to cite/ Як цитувати статтю: Kretsu NM, Koloskova OK, Kozma OM. [Clinical and laboratory features of early and late neonatal sepsis course at the stage of obstetric institutions]. *EUMJ*. 2022;10(1):25-32

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):25-32](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):25-32)

INTRODUCTION/ВСТУП

Незважаючи на сучасні дослідження та удосконалення підходів до діагностики та лікування, сепсис й надалі залишається основною причиною захворюваності і смертності в неонатальних відділеннях інтенсивної терапії [1].

Традиційно виділяють ранній і пізній неонатальний сепсис (НС). Вважається, що ранній неонатальний сепсис (Early Onset Neonatal Sepsis, EONS) розвивається в перші 72 годин після народження внаслідок трансплацентарного або висхідного інфікування материнською умовно-патогенною мікрофлорою. Пізній не-

онатальний сепсис (Late Onset Neonatal Sepsis, LONS) розвивається в період між 4–90 днем життя, та по суті являється нозокоміальним [2]. Серед факторів ризику розвитку EONS на першому місці розташовуються хоріоамніоніт і вагінальні материнські інфекції причому, за даними G. J. Chan et al. (2013), лабораторно підтверджені материнські інфекції збільшують ризик розвитку раннього неонатального сепсису в 6,6 рази; лабораторно підтверджена колонізація піхви в 9,4 рази; EONS у дітей від матерів, які мають фактори ризику інфекцій – у 2,3 раза. Фактори ризику пізнього неонатального сепсису фактично ідентичні таким як для розвитку будь-якої іншої внутрішньолікарняної інфекції з урахуванням лише особливостей періоду новонародженості, особливо у передчасно народжених дітей [3, 4].

Найважливішими факторами ризику, що спричинюють розвиток сепсису в неонатальному періоді, є передчасні пологи та низька вага при народженні. Передчасно народжені діти з низькою вагою при народженні мають ризик розвитку сепсису в 3–10 разів вище, ніж доношені діти з нормальною вагою при народженні. Крім того, до факторів ризику слід віднести низький рівень трансплацентарного рівня материнського IgG у передчасно народжених дітей [5]. Дистрес плода, низький показник за шкалою Апгар, проведення реанімаційних заходів новонародженому та багатоплідна вагітність збільшують ризик раннього сепсису, тоді як інвазивні процедури, такі як часті забори крові, інтубація, механічна вентиляція легенів, введення катетера/зонда, недостатнє грудне вигодовування, тривалий термін парентеральне харчування, особливо підвищують ризик розвитку пізнього сепсису [6]. За наявності передчасного розриву плідних оболонок та хоріоамніоніту частота раннього сепсису становить 1–3 %, тобто ризик РНС збільшується в 10 разів [7].

Однією з об'єктивних причин, що визначає високу ймовірність несприятливого прогнозу, можна вважати відсутність чітких клініко-лабораторних критеріїв, що дозволяють вже на ранній стадії діагностувати розвиток септичного процесу [8]. Сучасні уявлення про діагностику сепсису тісно пов'язані з концепцією PIRO, сформульованої М. М. Lavy, М. Р. Fink, J. C. Marshall et al. в 2003 [9], яка враховує схильність (P), етіологію інфекційного процесу (I), системну реакцію організму (R) і наявність органної дисфункції (O). Своєчасна діагностика

неонатального сепсису має ключове значення для запобігання його прогресуванню до септичного шоку та поліорганної недостатності [10].

Таким чином, для підтвердження діагнозу «сепсис» необхідно одночасне виявлення пускового інфекційного процесу, синдрому системної запальної реакції (ССЗР) і поліорганної невідповідності (ПОН). У той же час синдром ПОН визначає тяжкість і нерідко прогноз захворювання, тому для ефективної терапії критично важливим параметром є діагностика сепсису саме на ранніх етапах розвитку захворювання [8]. Слід відмітити, що саме опосередкована сепсисом дисфункція міокарду є одним з найбільш поширених компонентів поліорганної невідповідності при важкому сепсисі та септичному шоці [11]. Максимальна тяжкість дисфункції міокарду трапляється переважно на 1–3 добу захворювання, а відновлення – з 7–10 доби хвороби [12].

Тому, одним з ключових питань боротьби з неонатальним сепсисом є якомога більш рання його верифікація, тобто виявлення чинників ризику розвитку інфекційно-запального процесу і значущих маркерів органної дисфункції.

Мета роботи. Провести порівняльний аналіз клініко-лабораторних особливостей перебігу раннього і пізнього неонатального сепсису для оптимізації ранньої діагностики інфекційно-запального процесу на етапі пологодопоміжних закладів.

Матеріал і методи. Для реалізації поставленої мети ретроспективно проведений аналіз 26 медичних карт новонароджених на етапі пологодопоміжних закладів, які в подальшому були переведенні для лікування в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці із проявами генералізованого інфекційно-запального процесу. Критерієм входження у дослідження було наявність у дитини проявів інфекційно-запального процесу. Критеріями виключення були: інші патологічні стани періоду новонародженості, які супроводжуються поліорганною дисфункцією, а також уроджені вади серця та міокардіопатія іншого (неінфекційного) генезу.

Так, проаналізувавши медичні карти новонароджених виявлено, що діагноз «Ранній неонатальний сепсис» виставлено 14 (53,8 %) новонародженим, які склали I групу дослідження, а діагноз «Пізнього неонатального сепсису» верифіковано у 12 (46,2 %) ($p > 0,05$) новонародже-

них, які увійшли до II групи. Загальна характеристика груп представлена в таблиці 1.

При порівнянні груп новонароджених з раннім та пізнім неонатальним сепсисом нами не встановлено статистично вірогідних розбіжностей.

тей також і за гестаційним терміном, антропометричними показниками при народженні, а також за методом пологокорозрішення, що, ймовірно, можна пов'язати з малим розміром груп дослідження.

Таблиця 1 – Загальна характеристика груп (M ± m)

Показник	Новонароджені I групи (n = 14)	Новонароджені II групи (n = 12)	p
Термін гестації, тиж.	33,0 ± 1,11	33,6 ± 0,91	p > 0,05
Стать:			
Хлопчики	7(50 %)	6(50 %)	p > 0,05
Дівчата	7(50 %)	6(50 %)	
Вага при народженні, г	2044,3 ± 235,4	1995,8 ± 182,4	p > 0,05
Довжина тіла при народженні, см	43,2 ± 1,92	43,0 ± 1,23	p > 0,05
Кесарський розтин	7(50 %)	6(50 %)	p > 0,05

Обстеження та лікування хворих на НС в пологодопоміжних закладах здійснювалося у відповідності до сучасних міжнародних настанов і рекомендацій [13]. Всім новонародженим проводився безперервний моніторинг життєво важливих функцій та призначено комплексне лікування, яке включало: інфузійну терапію, антибактеріальну терапію, дихальну підтримку, в окремих випадках здійснювалася корекція геморагічного синдрому та застосовували інотропні препарати.

Аналіз проводився в паралельних групах з використанням простої випадкової вибірки за поінформованої згоди батьків пацієнтів. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної величини (M) та стандартної похибки середньої (m). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінювалися за обчисленням відношення шансів події (ВШ) і відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95 % довірчих інтервалів (95 % ДІ), а також показника атрибутивного ризику (АР). Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою пакету статистичного аналізу Statistica 8.0 (StatSoft, США) при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «Р» при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні вважали при p < 0,05.

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 зі

змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. № 523, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Протокол обстеження дітей, обсяг обстеження, карта поінформованої згоди затвердженні етичною комісією БДМУ (Протокол № 7 від 19.04.2018).

Результати та обговорення. Для виявлення причинно-наслідкових зв'язків нами були проаналізовані характер і частота екстрагенітальної патології матерів та характер перебігу вагітності і пологів. Дані проведеного аналізу представлені в таблиці 2.

Дані акушерського анамнезу дозволили дійти висновку, що призначення антибактеріальної терапії вагітним в пологах частіше мало місце у групі новонароджених з раннім НС порівняно до дітей II групи порівняння: ВШ – 3,0 (95 % ДІ 1,28–7,08), ВР – 1,56 (95 % ДІ 0,74–3,31), АР – 0,26. Проте, нами не встановлено статистично вірогідних розбіжностей за частотою наведених у табл.2 патологічних станів та ускладнень перебігу вагітності у матерів дітей клінічних груп порівняння.

Серед соматичних станів, які обтяжували перебіг вагітності, переважали: вегето-судинна дистонія за різними типами (42,8 % у I групі та 41,6 % у II групі) (p > 0,05) та анемія (14,3 % у I групі та 33,3 % у II групі відповідно) (p > 0,05). У однієї вагітної I групи порівняння констатовано колонізацію пологових шляхів стрептококом групи В.

Таблиця 2 – Чинники ризику розвитку неонатального сепсису

Показник	I група (n = 14)	II група (n = 12)	p
Багатоводдя	14,3 %	16,6 %	p > 0,05
Хоріоамніоніт	14,3 %	-	
Передчасний розрив плідних оболонок	21,4 %	25 %	p > 0,05
Наявність меконіальних вод	14,3 %	25 %	p > 0,05
Інфекції сечо-статевої системи	21,4 %	16,6 %	p > 0,05
Призначення антибіотиків в пологах	21,4 %	8,3 %	p > 0,05

Важливим було проаналізувати клінічні характеристики, які відображали адаптацію хворих клінічних груп порівняння до позаутробних умов життя, а також обсяг терапії, яка протезувала основні вітальні функції. Так, після народження загальний стан хворих I групи оцінювався як середньої тяжкості – у 1 (7,1 %) і важкий – у 13 (92,9 %) новонароджених; відповідно у II групі 2 новонароджених (16,7 %) мали середню тяжкість порушення загального стану (p > 0,05) та у 10 (83,3 %) загальний стан був оцінений як важкий (p > 0,05). Оцінка за шкалою Апгар становила $5,9 \pm 0,27$ балів на 1-й хвилині та $6,4 \pm$

$0,46$ балів на 5-й хвилині у I групі та $5,3 \pm 0,39$ (p > 0,05) та $5,9 \pm 0,53$ (p > 0,05) балів у II групі порівняння. У 6 (42,8 %) новонароджених I групи та 83,3 % II групи відмічались прояви асфіксії (p < 0,05). Слід відмітити, що 8 (57,1 %) новонароджених із I групи у пологовій залі одразу після народження проводились реанімаційні заходи, і у середньому на $12,1 \pm 2,39$ хвилини діти були переведені під нагляд до відділення інтенсивної терапії (ВІТ), у II групі первинних реанімаційних заходів потребували 9 (75 %) (p > 0,05) немовлят з наступним переводом у ВІТ на $19,3 \pm 9,31$ хвилини (p > 0,05).

Таблиця 3 – Показники оцінки залучення кардіоваскулярної системи у септичний процес (при переводі у ВІТ)

Показник	I група (n = 14)	II група (n = 12)	p
Приглушеність серцевих тонів	35,7 %	8,3 %	p > 0,05
Схильність до термолабільності	64,3 %	33,3 %	p > 0,05
ЧСС, уд/хв	$141,5 \pm 2,69$	$141,7 \pm 2,15$	p > 0,05
Середній артеріальний тиск, мм рт.ст.	$41,08 \pm 1,18$	$41,8 \pm 1,16$	p > 0,05
SpO ₂ , %	$88,1 \pm 2,57$	$90,9 \pm 1,24$	p > 0,05
Кількість новонароджених на інотропній підтримці	35,7 %	50 %	p > 0,05
Доза добутаміну, мкг/кг/хв	$6,0 \pm 1,0$	$4,6 \pm 0,33$	p > 0,05
Тривалість інотропної підтримки, днів	$5,0 \pm 1,14$	$3,6 \pm 0,71$	p > 0,05

Особливостями клінічної маніфестації інфекційно-запального процесу слід визнати поєднання декількох локусів інфекції, яке траплялося у I групі у 57,1 % випадків, а у II – у 16,6 % спостережень (p < 0,05). Серед органних уражень переважно траплялася вроджена пневмонія: у I групі у 64,3 % новонароджених та лише у 25 % дітей II групи (p < 0,05) із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику даної події у хворих на ранній НС порівняно до представників II групи: ВІШ – 5,4 (95 % ДІ 2,94–

9,95), ВР – 2,23 (95 % ДІ 1,54–3,23), АР – 0,39. Частота виразково-некротичного ентероколіту новонароджених становила 21,4 % випадків у I групі та 25 % спостережень у II групі (p > 0,05), а бактеріального менінгіту відповідно 28,6 % та 16,6 % випадків (p > 0,05). Важливо відмітити, що тільки у 14,3 % новонароджених I групи та 8,3 % хворих II групи відмічалася субфебрильна лихоманка.

Оскільки, на нашу думку, ключова роль в прогнозі перебігу неонатального сепсису нале-

жиль стану кардіоваскулярної системи, нами проаналізовані показники залучення серцево-судинної системи до інфекційно-запального процесу в новонароджених. Отримані дані представлені в таблиці 3.

Незважаючи на відсутність статистично вірогідних міжгрупових відмінностей, показано, що такі клінічні симптоми, як приглушеність серцевих тонів при первинному огляді та схильність до термолабільності частіше проявлялись у новонароджених з раннім НС. Відносно представників II клінічної групи у хворих на ранній

НС новонароджених клініко-епідеміологічний ризик таких подій становив відповідно: ВІШ – 6,1 (95 % ДІ 2,71–13,92), ВР – 1,97 (95 % ДІ 0,97–3,97), АР – 0,39 та ВІШ – 3,6 (95 % ДІ 2,01–6,46), ВР – 1,89 (95 % ДІ 1,38–2,58), АР – 0,31 відповідно.

Серед лабораторних показників аналізувалися ті, які найчастіше застосовуються в рутинній практиці, а саме: показники загального аналізу крові (ЗАК) та рівень С-реактивного білку (СРБ) сироватки крові. Результати наведені в таблиці 4.

Таблиця 4 – Деякі лабораторні показники крові у новонароджених з інфекційно-запальним процесом

Показники	Новонароджені з раннім сепсисом (n = 14)	Новонароджені з пізнім сепсисом (n = 12)	p
Лейкоцити крові ($\times 10^9/\text{л}$), $m \pm d$	21,97 $\pm$ 4,71 (95 % ДІ = 11,83–32,13)	16,52 $\pm$ 2,73 (95 % ДІ = 10,52–22,53)	p > 0,05
Паличкоядерні нейтрофіли (%), $m \pm d$	18,57 $\pm$ 3,46 (95 % ДІ = 11,09–26,04)	11,58 $\pm$ 1,82 (95 % ДІ = 7,58–15,59)	p > 0,05
Тромбоцити, Г/л, $m \pm d$	165,12 $\pm$ 14,93 (95 % ДІ = 132,87–197,37)	227,08 $\pm$ 41,12 (95 % ДІ = 136,58–317,58)	p > 0,05
ЛІ (лейкоцитарний індекс)	0,28 $\pm$ 0,04	0,21 $\pm$ 0,03	p > 0,05
АЧН (абсолютне число нейтрофілів), ($\times 10^9/\text{л}$), $m \pm d$	14,57 $\pm$ 3,56	9,68 $\pm$ 1,72	p > 0,05
СРБ, мг/л	14,4 $\pm$ 3,25 (95 % ДІ = 7,05–21,75)	11,14 $\pm$ 2,42 (95 % ДІ = 5,21–17,07)	p > 0,05

Слід відмітити, що в новонароджених немає чітких рекомендацій, як оцінювати результати загального аналізу крові і за його допомоги припускати ймовірність інфекції. За даними різних досліджень межі норми широко варіюють. На ЗАК і формулу крові впливають, крім інфекції, вік дитини в годинах, метод взяття крові, спосіб пологів, наявність гіпертензії у матері і стать дитини [14]. Так, лейкоцитозом вважають абсолютний вміст лейкоцитів, що перевищує $20,0 \times 10^9/\text{л}$. Дане референсне значення верхньої межі норми вмісту лейкоцитів в периферичній крові було вибрано на підставі рекомендацій експертної ради з неонатального і педіатричного сепсису, організованого Європейським медичним агентством в 2010 р. [15]. Так, вміст лейкоцитів $> 20,0 \times 10^9/\text{л}$ констатовано у 35,7 % новонароджених I групи та 16,6 % у II групі (p > 0,05) із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику даної події при ранньому НС: ВІШ – 2,79 (95 % ДІ 1,43–5,43), ВР – 1,57 (95 % ДІ 1,0–2,61) і АР – 0,25.

Іншим параметром, який використовується для верифікації сепсису з урахуванням даних гемограми периферичної крові, є кількість нейтрофілів. Наявність нейтропенії є більш цінною, ніж нейтрофілія, особливо в перші постнатальні 48 години при діагностиці сепсису. Слід зазначити, що із зменшенням терміну вагітності знижується нижня межа абсолютного числа нейтрофілів. Крім того, гіпертонія, материнська лихоманка, асфіксія, синдром аспірації меконію, спосіб розродження, перивентрикулярні крововиливи, ретикулоцитоз, гемолітична хвороба і пневмоторакс здатні впливати і змінювати кількість нейтрофілів [16].

Тромбоцитопенія – це неспецифічна пізня знахідка за неонатального сепсису. Так, встановлено, що кількість тромбоцитів нижче $100000/\text{мм}^3$ протягом перших 10 днів постнатального періоду і нижче $150000/\text{мм}^3$ у пізніші періоди життя асоціюється з сепсисом [16]. Так, кількість тромбоцитів нижче $100000/\text{мм}^3$ констатовано при поступленні до ВІТ у 7,1 % дітей I

групи та у 8,3 % випадках у II групі порівняння ($p > 0,05$).

Стосовно значення СРБ у новонароджених, то його нормальні референтні рівні чітко залежать від гестаційного віку та часу взяття проби. Крім того, деякі неінфекційні перинатальні та материнські стани підвищують СРБ без його зв'язку з інфекцією, що може бути пов'язано з такими патологічними неінфекційними станами, як синдром аспірації меконію, травматичні або

ішемічні ушкодження тканин, гемоліз, гістологічно підтверджений хоріоамніоніт [17]. Це спричиняє низьку специфічність СРБ для виявлення раннього неонатального сепсису [18]. Хоч нами не були виявлені достовірні відмінності в показниках ЗАК у новонароджених з раннім і пізнім неонатальним сепсисом, все ж дослідження показують, що серійні нормальні показники загального аналізу крові можуть бути надійними для виключення септичного процесу [19].

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

1. Особливістю неонатального сепсису в сучасній практиці є відсутність чітких диференційних відмінностей і стосовно чинників ризику, і стосовно клініко-параклінічних маркерів, зокрема кардіоваскулярної дисфункції, у новонароджених з раннім та пізнім сепсисом, хоча за раннього НС вірогідно вищими є ризик виявлення приглушення серцевих тонів при аускультації (відношення шансів – 6,1), нестійкої тем-

ператури тіла (відношення шансів – 3,6) та абсолютного вмісту лейкоцитів $> 20,0 \times 10^9/\text{л}$ (відношення шансів – 2,79).

2. Наявність факторів ризику не вимагає негайного призначення антибактеріальної терапії, проте має підвищити настороженість стосовно ймовірності розвитку генералізованого інфекційно-запального процесу та вчасної діагностики проявів органної невідповідності.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективи для подальших досліджень: своєчасність діагностики проявів генералізованого інфекційно-запального процесу є одним з неодмінних умов раціональної терапії, спрямованої на ліквідацію ускладнень і запобігання розвитку поліорганної невідповідності.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014;27(1):21–47.
2. Anderson-Berry AL, Bellig LL, Ohning BL, Rosenkrantz T et al. *Neonatal Sepsis*. Medscape Video NEW Clinical. Cited 2017 Sept 19. Retrieved from: <http://emedicine.medscape.com/article/978352-overview>
3. Surkov DN, Surkova AD. & Ivanov DO. [Epidemiology of neonatal sepsis: analysis of the neonatal intensive care unit]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2014;7(6):56-61.
4. Malloy MH. Chorioamnionitis: epidemiology of newborn management and outcome United States 2008. *Journal of Perinatology*. 2014. doi:[10.1038/jp.2014.81](https://doi.org/10.1038/jp.2014.81)
5. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet*. 2017;390:1770–80.
6. Satar M, Engin Arısoy A, Çelik İH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections - diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(1):88-100
7. Guzik DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1985;65:11–6.
8. Muhin VE, Pankrateva LL. and Volodin NN. [Neonatal sepsis: problems of laboratory verification of the diagnosis]. *Pediatrics. Zhurnal im. G. N. Speranskogo*. 2018;97(1):141-146.



9. Levy MM, Fink JP, Marshall et al. International Sepsis Definitions Conference. *Int. Care Med.* 2003;29:530-538.
10. Klymenko TM, Kosenko KO. Predicting the course of early onset neonatal sepsis in preterm infants. *Modern Pediatrics.* 2019;8(104):1923. doi: [10.15574/SP.2019.104.19](https://doi.org/10.15574/SP.2019.104.19)
11. Juanzhen Li, Botao Ning, Ying Wang, Biru Li, Juan Qian, Hong Ren, Jian Zhang, Xiaowei Hu. The prognostic value of left ventricular systolic function and cardiac biomarkers in pediatric severe sepsis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(13): e15070 doi: [10.1097/MD.0000000000001507](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001507)
12. Jain A, Sankar J, Anubhuti A, Yadav DK, Sankar MJ. Prevalence and outcome of sepsis-induced myocardial dysfunction in children with 'Sepsis' 'With' and 'Without Shock'-a prospective observational study. *J Trop Pediatr.* 2018;64(6):501–509. doi: [10.1093/tropej/fmx105](https://doi.org/10.1093/tropej/fmx105)
13. Kissoon N, Reinhart K, Daniels R, Machado MFR, Schachter RD, Finfer S. Sepsis in Children: Global Implications of the World Health Assembly Resolution on Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(12):e625–e627. doi: [10.1097/PCC.0000000000001340](https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001340)
14. Kuchеров YU, Jirkova YV, Chebotaeva LI, Shishkina TN. [Laboratory markers for early diagnosis of neonatal sepsis]. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2015;3:11-15.
15. Report of the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis/European Medicines Agency. London, 2010. 6 p. EMA/477725/2010.
16. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(2):142-158. doi: [10.14744/SEMB.2020.00236](https://doi.org/10.14744/SEMB.2020.00236)
17. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology.* 2012;102:25–36.
18. Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:223–7.
19. Murphy K, Weiner J. Use of leukocyte counts in evaluation of early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:16–9.

(received 06.12.2021, accepted 01.04.2022)

(одержано 06.12.2021, затверджено 01.04.2022)

Information about the authors/Відомості про авторів

Крецу Наталія Минодорівна – асистент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Контактна адреса: Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: +38(066) 855 00 36.

e-mail: knmn86@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0241-0700>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/C-25-23-2017>

Колоскова Олена Костянтинівна – доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Контактна адреса: Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна.

Контактний телефон: + 38(050) 655 39 88

e-mail: koloskov.ek@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4402-8756>

Researcher ID: <http://www.researcherid.com/rid/B-43-80-2017>

Козьма Олексій Миколайович – лікар ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», м. Чернівці, Україна.

Контактна адреса: вул. Руська, 207 а, м. Чернівці, Україна.

Контактний телефон: + 38(050) 973 93 02

e-mail: oknpvitn@gmail.com

ABSTRACT

Andriy R. Sydorchuk

<https://orcid.org/0000-0003-4268-9304>

Victoria Yu. Harbuzova

<https://orcid.org/0000-0001-7183-6997>

*Department of Physiology and
Pathophysiology, Sumy State
University, Medical Institute,
Sumy, Ukraine*

RISK OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE POPULATION OF WESTERN UKRAINE DEPENDING ON CLINICAL, GENDER, AND MOLECULAR-GENETIC PREDICTORS

Introduction. Nowadays, the number of adults with hypertension has doubled worldwide from 650 million in 1990 to 1.28 billion in 2019, mostly in low- and middle-income countries. Late diagnosis of the disease leads to increased morbidity, target organs damage, and early disability. Therefore, risk factors stratification for patients with hypertension is an important task of modern medicine.

Objective. To study the risk of essential arterial hypertension (EAH) in the population of Western Ukraine, taking into account anthropometric, clinical and demographic, gender and genetic factors (*NOS3*, rs2070744 and *GNB3*, rs5443).

Materials and methods. 100 patients with EAH and 48 apparently healthy individuals (the control group) participated in the study. All participants underwent clinical and laboratory examinations. Risk factors included a burdened anamnesis of cardiovascular disease (CVD), type 2 diabetes mellitus (DM2), waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-to-hip ratio (WHR), body mass index (BMI) in men (M) and women (W). *GNB3* (rs5443) and *NOS3* (rs2070744) genes genotyping was performed by real-time PCR.

Results. The EAH risk in the population generally increased due to the CVD burdened heredity regardless of the *NOS3* (rs2070744) and *GNB3* (rs5443) genes genotypes by almost 3–4.5 times, with the most pronounced correlation in the mutation C-allele carriers of the *NOS3* gene and in T-allele carriers of the *GNB3* gene [OR = 3.10–4.29; OR (95% CI): 1.03–13.77; $p \leq 0.041$ –0.005], due to DM2 – by 7–14 times [OR = 7.14–14.25; OR (95% CI): 1.0–127.2; $p \leq 0.043$ –0.006], due to increased WC (M > 102 cm, W > 88 cm) – by 3.5–17 times [OR = 3.45–16.67; OR (95% CI): 1.06–66.09; $p \leq 0.035$ –0.0001]. Gender analysis confirmed the association between increased risk of EAH and elevated WHR, but only for women (> 0.85 U) – by 4.5–51 times [OR = 4.44–51.33; OR (95% CI): 1.10–346.9; $p \leq 0.036$ –0.0001] in TT-genotype carriers of the *NOS3* gene and in the CC-genotype carriers of the *GNB3* gene. Augmented BMI (> 25.0 kg/m²) also enhanced the EAH risk by more than 6–9 times [OR = 6.29–9.0; OR (95% CI): 1.0–83.07; $p \leq 0.034$ –0.011], but only in women with TT genotype of the *NOS3* gene and the CC genotype of the *GNB3* gene (rs5443) – by 5 times [OR = 4.80; OR (95% CI): 1.25–18.42; $p = 0.019$] and 11.5 times [OR = 11.50; OR (95% CI): 2.01–65.91; $p = 0.004$], respectively.

Conclusions. The risk of EAH in the Western Ukraine population increased with burdened CVD heredity regardless of genetic factors, DM2, elevated BMI, WC and WHR, but only in women, with the most pronounced correlation in the *TT* genotype carriers of *NOS3* gene and *CC* genotype patients of *GNB3* gene.

Key words: arterial hypertension, *NOS3* (rs2070744), *GNB3* (rs5443) genes, risks, anthropometric parameters, obesity.

Corresponding author: Andriy R. Sydorchuk, Department of Physiology and Pathophysiology, Sumy State University, Medical Institute, Sumy, Ukraine
e-mail: lsydorchuk@ukr.net

РЕЗЮМЕ

Андрій Р. Сидорчук

<https://orcid.org/0000-0003-4268-9304>

Вікторія Ю. Гарбузова

<https://orcid.org/0000-0001-7183-6997>

Кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, Медичний інститут, м. Суми, Україна

РИЗИК АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПОПУЛЯЦІЇ МЕШКАНЦІВ ЗАХІДНОЇ УКРАЇНИ З УРАХУВАННЯМ КЛІНІЧНИХ, ГЕНДЕРНИХ І МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТІВ

Актуальність. На сьогоднішній день кількість дорослих осіб із гіпертензією у світі збільшилась удвічі з 650 мільйонів в 1990 році до 1,28 мільярдів у 2019 році, переважно за рахунок країн із низьким та середнім рівнем доходу. Пізня діагностика хвороби призводить до зростання захворюваності, пошкодження органів-мішеней та ранньої інвалідизації. Тому стратифікація чинників ризику хворих на гіпертензію є важливим завданням сучасної медицини.

Мета роботи. Дослідити ризик появи есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) у популяції мешканців Західної України з урахуванням антропометричних, клінічно-демографічних, гендерних чинників та генетичних предиктів (*NOS3*, rs2070744 та *GNB3*, rs5443).

Матеріали і методи. У дослідженні прийняло участь 100 хворих на ЕАГ і 48 практично здорових особи групи контролю, яким виконали комплекс клінічно-лабораторних обстежень. Серед чинників ризику досліджували обтяжений анамнез за серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), наявність цукрового діабету 2 типу (ЦД2), обвід талії (ОТ), обвід стегон (ОС), співвідношення ОТ/ОС, індекс маси тіла (ІМТ) у чоловіків (Ч) і жінок (Ж). Гени *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443) вивчали методом ПЛР в режимі реального часу.

Результати. Ризик ЕАГ у популяції загалом зростає за обтяженої спадковості за ССЗ незалежно від генотипів генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) майже у 3–4,5 рази, сильніше у носіїв мутаційного *C*-алеля гена *NOS3* і *T*-алеля гена *GNB3* [OR = 3,10–4,29; OR (95% CI): 1,03–13,77; $p \leq 0,041$ –0,005], за ЦД 2 типу – у 7–14 разів [OR = 7,14–14,25; OR (95% CI): 1,0–127,2; $p \leq 0,043$ –0,006], за збільшення ОТ (Ч > 102 см, Ж > 88 см) – у 3,5–17 разів [OR = 3,45–16,67; OR (95% CI): 1,06–66,09; $p \leq 0,035$ –0,0001]. Гендерний аналіз підтвердив вірогідність впливу на ризик ЕАГ підвищеного ОТ/ОС, але тільки у жінок (> 0,85 уо) – у 4,5–51 рази [OR = 4,44–51,33; OR (95% CI): 1,10–346,9; $p \leq 0,036$ –0,0001], сильніше у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* та *CC*-генотипу гена *GNB3*. Збільшений ІМТ (> 25,0 кг/м²) теж підвищує ризик ЕАГ у понад 6–9 разів [OR = 6,29–9,0; OR (95% CI): 1,0–83,07; $p \leq 0,034$ –0,011], але тільки у жінок-носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* та *CC*-генотипу гена *GNB3* (rs5443) – у 5 разів [OR = 4,80; OR (95% CI): 1,25–18,42; $p = 0,019$] і 11,5 разів [OR = 11,50; OR (95% CI): 2,01–65,91; $p = 0,004$], відповідно.

Висновки. Ризик ЕАГ у популяції мешканців Західної України зростає за обтяженої ССЗ спадковості, незалежно від генетичного чинника, за ЦД2, збільшення ІМТ, ОТ та ОТ/ОС, але тільки у жінок, сильніше у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* та *CC*-генотипу гена *GNB3*.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гени *NOS3* (rs2070744), *GNB3* (rs5443), ризики, антропометричні параметри, ожиріння.

Автор, відповідальний за листування: Андрій Р. Сидорчук, кафедра фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, Медичний інститут, м. Суми, Україна
e-mail: lsydorchuk@ukr.net

How to cite/ Як цитувати статтю: Sydorchuk AR, Harbuzova VYu. [Risk of arterial hypertension in the population of Western Ukraine depending on clinical, gender, and molecular-genetic predictors]. *EUMJ*. 2022;10(1):33-41

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):33-41](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):33-41)

INTRODUCTION/ВСТУП

На сьогодні, за даними всебічного глобального аналізу тенденцій поширеності, виявлення, лікування та контролю гіпертензії, виконаного Імперським коледжем Лондона та ВООЗ у 2021 році, на планеті живе понад 700 мільйонів людей із нелікованою есенційною артеріальною гіпертензією (ЕАГ). Проведене дослідження охопило період 1990–2019 років із використанням даних вимірювання артеріального тиску (АТ) та лікування понад 100 мільйонів людей у віці 30–79 років у 184 країнах, що разом охоплює 99 % населення планети, що робить його найповнішим оглядом глобальних тенденцій гіпертонії на сьогоднішній день [1, 2]. За результатами даного аналізу за останні 30 років кількість хворих на ЕАГ подвоїлась із 650 мільйонів до 1,28 мільярда. Майже половина з них не знають про наявність у них гіпертонії. При цьому ЕАГ значно підвищує ризик захворювань серця, мозку та нирок і є однією з головних причин смерті у всьому світі. Важливим є те, що упродовж останніх трьох деkad загальний рівень гіпертонії у відсотках на планеті загалом змінився незначно (незважаючи на подвоєння кількості хворих, збільшилась загальна чисельність населення Землі та його старіння), але тягар перемістився з багатих економічно розвинених країн на країни з низьким і середнім рівнями доходу. У 2019 році понад мільярд людей з гіпертонією (82 % усіх хворих на ЕАГ у світі) проживали в країнах з низьким і середнім рівнем доходу [1–3].

Незважаючи на те, що діагностувати ЕАГ просто, лікувати недугу відносно легко за допомогою недорогих препаратів, наявні значні про-

галини у даних процесах: майже 580 мільйонів хворих на ЕАГ (41 % жінок і 51 % чоловіків) не знають про свій стан, оскільки їм ніколи не діагностували недугу, а 720 мільйонів осіб із діагностованою ЕАГ (53 % жінок і 62 % чоловіків) не отримували лікування, яке їм необхідно. Невтішними є дані ефективного контролю АТ: ліки є ефективними менш ніж у 1 з 4 жінок і 1 з 5 чоловіків із ЕАГ [1–3]. Недостатньо дієва рання діагностика ЕАГ та супутніх станів призводить до спершу "прихованого" ураження органів-мішеней (гіпертрофії лівого шлуночка, хронічної хвороби нирок, ураження судин, тощо) за відсутності клінічної симптоматики, що визначає невтішний серцево-судинний прогноз пацієнта та знижує можливості ефективного лікування. Тому важливим є пошук ранніх стабільних предикторів можливої появи ЕАГ у популяції та маркерів прогнозу тяжкості її перебігу, які визначатимуть активність метаболізму, протеому та епігеномних структур [4].

У зв'язку з вище викладеним, вважали за необхідне дослідити асоціацію окремих генетичних маркерів активності ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) та NO систем – гена ендотеліальної оксиду азоту синтази (*NOS3*, rs2070744) та проліферації гладеньком'язових клітин – гена гуанін нуклеотид-зв'язувального протеїну бета-3 (*GNB3*, rs5443) із окремими антропометричними та клінічно-демографічними параметрами у хворих на ЕАГ.

Мета дослідження

Дослідити ризик появи ЕАГ у популяції мешканців Західної України з урахуванням антропометричних, клінічно-демографічних, гендерних чинників та генетичних предиктів (*NOS3*, rs2070744 та *GNB3*, rs5443).

Матеріали і методи

Відбір хворих на ЕАГ здійснювали відповідно до протоколів і рекомендацій вітчизняних та Європейських товариств кардіології та гіпертензії (Наказ МОЗ від 24.05.2012 р. №384; ESC, ESH 2018, 2021; ISH 2020) [5–7]. Етап скринінгу пройшло 100 пацієнтів із ЕАГ II стадії, 1–3-го ступенів підняття АТ, помірного, високого, чи дуже високого серцево-судинного ризику, які підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Критерії включення і невключення наведені у наших попередніх публікаціях [8–10]. Вік хворих коливався від 45 до 70 років (у середньому $59,87 \pm 7,98$ років), серед них чоловіків – 25,0 %, жінок – 75,0 %. Контрольну групу склали 48 практично здорових осіб (чоловіків 37,5 %, жінок 62,5 %) віком $49,13 \pm 6,28$ років, що не відрізнялось вірогідно за віком та статевим розподілом із групою хворих.

Комплексне обстеження включало: загальноклінічні, антропометричні (вимірювання обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС), розрахунку співвідношення ОТ/ОС, індексу маси тіла (ІМТ)), лабораторні (загальні аналізи крові і сечі, білок сечі, глюкоза венозної крові, біохімічні аналізи у тч креатинін, сечова кислота, ліпідний спектр), інструментальні (ЕКГ у 12-ти відведеннях, ЕхоКГ, офісне вимірювання АТ, УЗО нирок), а також, за потреби, консультації офтальмолога і невролога. Ожиріння ідентифікували за збільшенням ІМТ ≥ 30 кг/м², за нормальний вважали ІМТ $\leq 24,9$ кг/м², за підвищений – ІМТ 25–29,9 кг/м² [5–7]. За збільшений показник ОТ приймали у чоловіків (Ч) ОТ > 102 см, для жінок (Ж) ОТ > 88 см; для збільшене співвідношення ОТ/ОС – у жінок > 0,85 уо, у чоловіків > 0,95 уо. Всі обстежені мали об'єктивні ознаки пошкодження органів-мішеней опосередковані гіпертензією (Hypertension-mediated organ damage) – II стадія ЕАГ [5–7]. У 28 % хворих на ЕАГ виявили компенсований цукровий діабет типу 2 (ЦД 2).

Для дослідження SNP поліморфізму генів NOS3 (rs2070744) і GNB3 (rs5443) виконали якісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в режимі реального часу (Real Time PCR). Генетичне дослідження провели для 72 хворих на ЕАГ та 48 осіб групи контролю. Матеріалом слугували лімфоцити периферійної венозної крові, стабілізованої ЕДТА. Ізоляцію та очищення ДНК лімфоцитів проводили відпо-

відно до інструкції фірми-виробника (Thermo Fisher Scientific, USA). Ампліфікацію і генотипування виконали на приладі CFX96 Touch™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA) із застосуванням специфічних комплементарних зондів TaqMan. Програмне забезпечення термоциклера CFX96 фіксувало температуру плавлення зондів TaqMan з урахуванням флуоресцентних міток Fam та Hex.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за методами варіаційної статистики за допомогою програми StatSoft Statistica v.7.0 Software (StatSoft Inc., USA). Відповідність розподілу генотипів у обстеженій популяції закону *Hardy–Weinberg* перевіряли за допомогою тесту χ^2 , без використання корекції Йетса. Потенційні фактори ризику визначали за допомогою методів клінічної епідеміології (модель багатофакторної логістичної регресії) за відносним ризиком (RelR), відношенням шансів (OR) і ризиків із 95 % довірчим інтервалом [95 % CI] з урахуванням критерію χ^2 . Вірогідність відмінностей між ранговими показниками розраховували за критерієм χ^2 . Різницю вважали достовірною за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У обстеженій популяції виявили обтяжену спадковість за серцево-судинними захворюваннями (CC3) у 73,61 % (53) хворих на ЕАГ та у 45,83 % (22) осіб контрольної групи ($\chi^2 = 9,48$; $p = 0,002$). У хворих носіїв патологічного С-алеля гена NOS3 (786T>C) обтяжену спадковість за CC3 виявляли частіше на 32,92 % ($\chi^2 = 7,99$; $p = 0,005$), ніж у контролі. Частота обтяженої за CC3 спадковості не залежала від генотипів гена GNB3 (825C>T) і вірогідно домінувала у хворих: за носійства CC-генотипу – на 27,53 % ($\chi^2 = 4,16$; $p = 0,041$), за T-алеля – на 29,48 % ($\chi^2 = 6,37$; $p = 0,012$) відповідно.

Частота хворих зі збільшеним ОТ (Ч > 102 см, Ж > 88 см) переважала над групою контролю незалежно від генотипів гена NOS3 (rs2070744) (табл. 1) та гена GNB3 (rs5443) (табл. 2): на 55,71 % і 49,3 % ($\chi^2 = 13,10$ і $\chi^2 = 23,24$; $p < 0,001$) та 26,0 % ($\chi^2 = 4,46$; $p = 0,035$) і 76,92 % ($\chi^2 = 40,88$; $p < 0,001$), відповідно. Збільшене співвідношення ОТ/ОС також відносно частіше виявляли у хворих (Ж > 0,85 уо, Ч > 0,95 уо), аніж здорових, незалежно від поліморфних варіантів аналізованих

генів, але тільки у жінок: для гена *NOS3* – на 24,36 % ($\chi^2 = 26,25$; $p < 0,001$) і 71,43 % ($\chi^2 = 3,76$; $p = 0,05$), для гена *GNB3* – на 52,02 % ($\chi^2 = 15,23$; $p < 0,001$) і 32,48 % ($\chi^2 = 6,54$; $p = 0,01$), відповідно. Збільшення частоти ІМТ

($> 25,0 \text{ кг/м}^2$) загалом та, особливо, у хворих на ЕАГ жінок, асоціює з *TT*-генотипом гена *NOS3* (rs2070744) – на 36,19 % ($\chi^2 = 5,53$; $p = 0,019$) та *CC*-генотипом гена *GNB3* (rs5443) – на 27,53 % ($\chi^2 = 4,16$; $p = 0,038$) відповідно (табл. 1, 2).

Таблиця 1 – Окремі антропометричні показники в обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *NOS3* (rs2070744)

Перевищення нормальних значень показників			Здорові, n = 48 (%)		Хворі, n = 72	
			<i>TT</i> -генотип, n = 20	<i>TC</i> -, <i>CC</i> -генотипи, n = 28	<i>TT</i> -генотип, n = 21	<i>TC</i> -, <i>CC</i> -генотипи, n = 51
ОТ: Ч > 102 см, Ж > 88 см, n (%)			6 (30,0)	12 (42,86)	18 (85,71)	47 (92,16)
ОТ/ОС, n (%)	Ж	$> 0,85$ уо	0	8 (28,58)	15 (71,43)	27 (52,94)
	Ч	$> 0,95$ уо	4 (20,0)	8 (28,58)	1 (4,76)	13 (25,49)
ІМТ, n (%)	Ж	$> 25,0 \text{ кг/м}^2$	8 (40,0)	12 (42,86)	16 (76,19)	31 (60,78)
	Ч	$> 25,0 \text{ кг/м}^2$	6 (30,0)	10 (35,71)	5 (23,81)	15 (29,41)
ІМТ, n (%)	$> 25,0 \text{ кг/м}^2$		14 (70,0)	22 (78,57)	21 (100,0)	46 (90,20)
	$\leq 24,9 \text{ кг/м}^2$		6 (30,0)	6 (21,43)	0	5 (9,80)

Примітка: Ж – жінки; Ч – чоловіки; ОС – обвід стегон; ОТ – обвід талії; ІМТ – індекс маси тіла

Таблиця 2 – Окремі антропометричні показники в обстежених залежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)

Перевищення нормальних значень показників			Здорові, n = 48 (%)		Хворі, n = 72	
			<i>CC</i> -генотип, n = 22	<i>CT</i> -, <i>TT</i> -генотипи, n = 26	<i>CC</i> -генотип, n = 36	<i>CT</i> -, <i>TT</i> -генотипи, n = 36
ОТ: Ч > 102 см, Ж > 88 см, n (%)			12 (54,55)	6 (23,08)	29 (80,55)	36 (100,0)
ОТ/ОС, n (%)	Ж	$> 0,85$ уо	2 (9,09)	6 (23,08)	22 (61,11)	20 (55,56)
	Ч	$> 0,95$ уо	4 (18,18)	8 (30,77)	5 (13,89)	9 (25,0)
ІМТ, n (%)	Ж	$> 25,0 \text{ кг/м}^2$	8 (36,36)	12 (46,15)	23 (63,89)	24 (66,67)
	Ч	$> 25,0 \text{ кг/м}^2$	6 (27,27)	10 (38,46)	10 (27,78)	10 (27,78)
ІМТ, n (%)	$> 25,0 \text{ кг/м}^2$		14 (63,64)	22 (84,62)	33 (91,67)	34 (94,44)
	$\leq 24,9 \text{ кг/м}^2$		8 (36,36)	4 (15,38)	3 (8,33)	2 (5,55)

Примітка: Ж – жінки; Ч – чоловіки; ОС – обвід стегон; ОТ – обвід талії; ІМТ – індекс маси тіла

Епідеміологічний аналіз засвідчив, що ризик ЕАГ у обстеженій популяції підвищується незалежно від генотипів гена *NOS3* (rs2070744), а саме: за обтяженої *CC3* спадковості майже у 4 рази (табл. 3), вірогідно у носіїв мутаційного *C*-алеля [OR (95% CI): 1,49–10,42; $p = 0,005$], за ЦД 2 типу – у 7,5–14 разів [OR (95% CI): 1,0–127,2; $p \leq 0,029$ – $0,006$], за збільшення ОТ загалом – у 14–16 разів [OR (95% CI): 2,97–66,09; $p < 0,001$], гендерний аналіз показав вірогідний результат тільки у жінок (за збільшенням

ОТ/ОС $> 0,85$ уо), сильніше у носіїв *TT*-генотипу – у понад 22 рази [OR (95% CI): 3,95–128,5; $p < 0,001$], погранично за *C*-алеля – майже у 3,5 рази [OR (95% CI): 0,98–11,88; $p = 0,052$]. Зростання ІМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$ також підвищує загальний ризик ЕАГ загалом у популяції у носіїв *TT*-генотипу гена *NOS3* у 9 разів [OR (95% CI): 1,0–83,07; $p = 0,034$], однак вірогідно тільки у жінок – майже у 5 разів [OR (95% CI): 1,25–18,42; $p = 0,019$].

Таблиця 3 – Антропометричні та демографічні предиктори есенційної артеріальної гіпертензії у обстеженій популяції з урахуванням поліморфних варіантів гена NOS3 (rs2070744)

Потенційний предиктор		TT-генотип гена NOS3			C-алель гена NOS3		
		OR	OR (95% CI)	p	OR	OR (95% CI)	p
Стать	Ж	1,37	0,34–5,88	> 0,05	1,64	0,63–4,26	> 0,05
	Ч	0,73	0,19–2,82		0,61	0,23–1,58	
Куріння		2,82	0,48–16,57	> 0,05	1,46	0,41–5,18	> 0,05
Обтяжена спадковість		4,0	0,90–18,19	0,063	3,94	1,49–10,42	0,005
ЦД 2		14,25	1,60–127,2	0,006	7,42	1,0–60,91	0,029
↑ОТ (Ч > 102 см, Ж > 88 см)		14,0	2,97–66,09	< 0,001	15,67	4,42–55,56	< 0,001
↑ОТ/ОС, уо	Ж > 0,85	22,5	3,95–128,5	< 0,001	3,37	0,98–11,88	0,052
	Ч > 0,95	0,12	0,01–2,0	> 0,05	2,17	0,38–12,30	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	> 25,0	9,0	1,0–83,07	0,034	2,51	0,69–9,12	> 0,05
	≤ 24,9	0,11	0,01–1,03		0,40	0,11–1,45	
ІМТ, кг/м ²	Ж	> 25,0	4,80	0,019	2,58	0,55–12,02	> 0,05
		≤ 24,9	0,20		0,39	0,08–1,80	
	Ч	> 25,0	1,20	> 0,05	3,0	0,24–37,67	> 0,05
		≤ 24,9	0,83		0,33	0,03–4,19	

Примітка: ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ОТ/ОС – обвід талії/обвід стегон; ІМТ – індекс маси тіла; Ч – чоловіки; Ж – жінки; OR – співвідношення шансів; 95% CI – 95 %-ний довірчий інтервал

Ризик ЕАГ у обстеженій популяції зростає незалежно від поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443) (табл. 4) за обтяженої спадковості по ССЗ – у 3–4,5 рази, сильніше у власників *T*-алеля [OR (95% CI): 1,33–13,77; $p = 0,012$], за ЦД 2 типу – у 7–10,5 разів [OR (95% CI): 1,0–87,69; $p \leq 0,043$ –0,009], за збільшення ОТ загальною у популяції (Ч > 102 см, Ж > 88 см) – у 3,5–17 разів [OR (95% CI): 1,06–59,06; $p \leq 0,035$ –0,0001], гендерний аналіз підтвердив вірогідність впливу на ризик ЕАГ змін ОТ/ОС тільки у жінок (> 0,85 уо) – у 4,5–51 рази [OR (95% CI): 1,10–346,9; $p \leq 0,036$ –0,0001]. Збільшений ІМТ (> 25,0 кг/м²) теж підвищує ризик ЕАГ у понад 6 разів [OR (95% CI): 1,45–27,25; $p = 0,011$], але тільки у жінок-носіїв СС-генотипу гена *GNB3* (rs5443) – у 11,5 рази [OR (95% CI): 2,01–65,91; $p = 0,004$].

Аналіз останніх досліджень, присвячених зв'язку антропометричних, клінічних та метаболічних параметрів із генетичними чинниками *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443), засвідчив їх суперечливість та непереконливість. Hsiao et al. [11] виявили, що в загальній популяції Тайваню ($n = 983$) поліморфний сайт гена

GNB3 (rs5443) не пов'язаний суттєво з ожирінням, надмірною вагою, чи іншими метаболічними змінами, однак рівень тригліцеридів і загального холестерину (ЗХС) були вищими у носіїв СС-генотипу ($p < 0,05$). Навпаки, у метааналізі 15 досліджень "case-control" за участі 10 396 суб'єктів (3171 осіб із надмірною вагою/ожирінням та 7225 із нормальною масою тіла) було доведено зв'язок між поліморфізмом гена *GNB3* 825C>T та ризиком надмірної ваги і ожиріння: наявність *TT*-генотипу стало генетичним чинником схильності до надмірної ваги/ожиріння, особливо у чоловіків до 30 років [12]. В іншому огляді та метааналізі також було встановлено зв'язок між *TT*-генотипом гена *GNB3* та ризиком ожиріння [OR = 1,237, (95% CI): 1,040–1,472, $P = 0,016$] [13]. Наведені вище окремі дані відповідають отриманим нами результатам стосовно ризику надмірної ваги і ожиріння у пацієнтів із ЕАГ з урахуванням поліморфного сайту гена *GNB3* (rs5443).

Fattakhov et al. [14] виявили підвищення ЗХС у носіїв СС-генотипу гена *NOS3* (*T-786C*) та асоціацію з метаболічним синдромом. В іншому

Таблиця 4 – Антропометричні та демографічні предиктори есенційної артеріальної гіпертензії у обстеженій популяції з урахуванням поліморфних варіантів гена *GNB3* (rs5443)

Потенційний предиктор		CC-генотип гена <i>GNB3</i>			T-алель гена <i>GNB3</i>		
		OR	OR (95% CI)	p	OR	OR (95% CI)	p
Стать	Ж	0,85	0,26–2,76	> 0,05	2,23	0,77–6,44	> 0,05
	Ч	1,17	0,36–3,80		0,45	0,15–1,30	
Куріння		2,0	0,37–10,92	> 0,05	1,83	0,50–6,76	> 0,05
Обтяжена спадковість		3,10	1,03–10,33	0,041	4,29	1,33–13,77	0,012
ЦД 2		10,5	1,26–87,69	0,009	7,14	1,0–61,18	0,043
↑ОТ (Ч > 102 см, Ж > 88 см)		3,45	1,06–11,20	0,035	16,67	4,70–59,06	< 0,001
↑ОТ/ОС, уо	Ж > 0,85	51,33	7,60–346,9	< 0,001	4,44	1,10–17,98	0,036
	Ч > 0,95	0,42	0,05–3,41	> 0,05	4,50	0,41–49,08	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	> 25,0	6,29	1,45–27,25	0,011	3,09	0,52–18,33	> 0,05
	≤ 24,9	0,16	0,04–0,69		0,32	0,05–1,92	
ІМТ, кг/м ²	Ж	> 25,0	11,50	0,004	2,0	0,25–12,99	> 0,05
		≤ 24,9	0,09		0,5	0,06–4,0	
	Ч	> 25,0	0,91	> 0,05	2,0	0,16–25,76	> 0,05
		≤ 24,9	0,60		0,5	0,04–6,44	

Примітка: ЦД – цукровий діабет 2-го типу; ОТ/ОС – обвід талії/обвід стегон; ІМТ – індекс маси тіла; Ч – чоловіки; Ж – жінки; OR – співвідношення шансів; 95% CI – 95 %-ний довірчий інтервал

дослідженні також встановлено вищий рівень ЗХС та більшу товщину "інтими-медіа" сонних артерій у 786CC гомозигот [15]. Тоді як у роботах Gaunt et al. [16] та Pawlik et al. [17] не було продемонстровано зв'язку поліморфізму гена *NOS3* (T-786C) з метаболізмом глюкози та ліпі-

дів, але окремі підтвердили зв'язок з ожирінням [16, 17], як ми і встановили у нашій роботі. Суперечливість отриманих результатів у різних популяціях підтверджує необхідність продовження досліджень у цьому напрямку.

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

Ризик ЕАГ у популяції мешканців Західної України загалом зростає за обтяженої ССЗ спадковості незалежно від генотипів генів *NOS3* (rs2070744) та *GNB3* (rs5443) майже у 3–4,5 рази, сильніше у носіїв мутаційного С-алеля гена *NOS3* і Т-алеля гена *GNB3*, за ЦД 2 типу – у 7–14 разів, за збільшення обводу талії (Ч > 102 см, Ж > 88 см) – у 3,5–17 разів. Гендерний аналіз

підтвердив вірогідність збільшення ризику ЕАГ за підвищеного ОТ/ОС, але тільки у жінок (> 0,85 уо) – у 4,5–51 рази, сильніше у носіїв ТТ-генотипу гена *NOS3* та СС-генотипу гена *GNB3*. Збільшений ІМТ (> 25,0 кг/м²) також підвищує ризик ЕАГ у понад 6–9, але тільки у жінок-носіїв ТТ-генотипу гена *NOS3* та СС-генотипу гена *GNB3* (rs5443) – у 5 і 11,5 разів, відповідно.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ризику появи ЕАГ з урахуванням метаболічних розладів залежно від SNP поліморфізму генів *NOS3* (rs2070744) і *GNB3* (rs5443).

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WHO.int. More than 700 million people with untreated hypertension. [online]. WHO. 2021. <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>. Accessed 22 December 2021.
2. Bin Zhou, Rodrigo M Carrillo-Larco, Goodarz Danaei, Leanne M Riley, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021; 398(10304):957-980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
3. Tu N Nguyen, Clara K Chow. Global and national high blood pressure burden and control. *The Lancet*. 2021; 398(10304):932-933. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01688-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01688-3).
4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-1357. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026).
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339).
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi: [10.1093/eurheartj/ehab484](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484).
7. Tegegne BS, Man T, van Roon AM, Asefa NG, Riese H, Nolte I, Snieder H. Heritability and the Genetic Correlation of Heart Rate Variability and Blood Pressure in >29 000 Families: The Lifelines Cohort Study. *Hypertension*. 2020;76(4):1256-1262. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15227](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15227).
8. Repchuk Y, Sydorchuk L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydorchuk A, Iftoda O. Association of Lipids' Metabolism with Vitamin D Receptor (rs10735810, rs222857) and Angiotensinogen (rs699) Genes Polymorphism in Essential Hypertensive Patients. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021;9(A):1052-6. <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/6975>.
9. Repchuk Y, Sydorchuk LP, Sydorchuk AR, Fedonyuk LY, Kamyshnyi O, Korovenkova O, Plehutsa IM, Dzhuryak VS, Myshkovskii YM, Iftoda OM, Sydorchuk RI. Blood pressure, obesity and di-abetes mellitus linkage with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. *Bratislava Medical Journal*. 2021; 122(10):715-720. DOI [10.4149/BLL.2021.114](https://doi.org/10.4149/BLL.2021.114).
10. Semianiv M, Sydorchuk L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, Sydorchuk A, Vasiuk V, Dzhuryak V, Semianiv I, Sydorchuk R. Metabolic and Hormonal Prognostic Markers of Essential Arterial Hypertension Considering the Genes Polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2021;28(3):284-91. <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1049>.
11. Hsiao TJ, Hwang Y, Liu CH, Chang HM, Lin E. Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population. *Genes Nutr*. 2013;8:37-144. <https://doi.org/10.1007/s12263-012-0304-8>.
12. Li HL, Zhang YJ, Chen XP, Luo JQ, Liu SY, Zhang ZL. Association between GNB3 c.825C > T polymorphism and the risk of overweight and obesity: A meta-analysis. *Meta Gen*. 2016;9:18-25. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2016.03.002>.
13. Faramarziyan N, Rahmati M, Mirasouri R, Bahrami M. The Association between GNB3 Gene Polymorphism and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJDO* 2017; 9(1 and 2):69-81. <http://ijdo.ssu.ac.ir/article-1-343-en.html>.
14. Fattakhov N, Smirnova L, Atochin D, Parshukova D, Skuratovskaia D, Painter Q, Zatolokin P, Semke A, Litvinova L, Ivanova S.

- Haplotype analysis of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) genetic variants and metabolic syndrome in healthy subjects and schizophrenia patients. *Int J Obes (Lond)* 2018;42(12):2036-2046. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0124-z>.
15. Misiak B, Krolik M, Kukowka A, Lewera A, Leszczynski P, Stankiewicz-Olczyk J, Slezak R. The Role of -786T/C Polymorphism in the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene in Males with Clinical and Biochemical Features of the Metabolic Syndrome. *International Journal of Endocrinology* 2011;2011:Article ID 458750. <https://doi.org/10.1155/2011/458750>.
16. Gaunt TR, Smith GD. eNOS and coronary artery disease: Publication bias and the eclipse of hypothesis-driven meta-analysis in genetic association studies. *Gene* 2015;556(2):257-258. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.11.052>.
17. Pawlik A, Błaszczyk H, Rać M, Maciejewska-Skrendo A, Safranow K, Dziedzic V. NOS3 Gene rs1799983 and rs2070744 Polymorphisms in Patients with Unstable Angina. *J Vasc Res* 2020;57(3):136-142. <https://doi.org/10.1159/000506160>.

(received 25.12.2021, accepted 27.12.2021)

(одержано 25.12.2021, затверджено 27.12.2021)

Information about the authors/Відомості про авторів

Сидорчук Андрій Русланович – аспірант кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Медичний інститут Сумського державного університету МОН України, 40000, вулиця Санаторна, 31, місто Суми; e.mail: lsydorchuk@ukr.net

Гарбузова Вікторія Юрївна – професор, доктор біологічних наук, професор кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології, Медичний інститут Сумського державного університету МОН України, 40000, вулиця Санаторна, 31, місто Суми; e.mail: v.garbuzova@med.sumdu.edu.ua

ABSTRACT

Dmytro Yu. Nechytailo¹

<https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>

Yuriy M. Nechytailo²

<https://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

Tetiana M. Miheeva²

<https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>

¹*Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine;*

²*Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

THERMOGRAPHIC FEATURES OF FUNCTIONAL COLD TEST IN SCHOOLCHILDREN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Introduction. Hypertension is in the focus of pediatricians worldwide, as it is one of the most common diseases in modern pediatric cardiology.

Methods. 61 school-age children were examined. They were divided into three groups: the 1st group included children with hypertension, the 2nd group – children with prehypertension, and the control group consisted of children with normal blood pressure.

Infrared thermography in children was performed on the back surface of the hands, remotely, using a certified thermal imager with professional software. Thermographic evaluation of the hands after the cold test was performed immediately after the end of the test, after 1 and 2 minutes, and the final degree of recovery of heat radiation was determined after 15 minutes.

The study found that in children with hypertension, the decrease in temperature after a cold test was probably higher than in children from the control group. Children with prehypertension also had a slightly greater decrease in temperature compared with children in the control group.

The obtained significant difference between the indicators of children with hypertension and children from the control group may be due to worse compensatory mechanisms of the microcirculatory tract, lower capillary density, the presence of local spasm of venules and arterioles in them. In addition, children with hypertension have increased vascular resistance, which also affects the level of fall and recovery of local temperature, because thermal emission is a direct reflection of microcirculation in the fingers of the child.

Conclusion. Children with hypertension are likely to have a greater decrease in the maximum temperature of thermal emission on the fingers and a slower recovery of heat radiation after a cold test, in contrast to children in the control group, due to microcirculation disorders.

Key words: schoolchildren, thermography, arterial hypertension.

Corresponding author: Tetiana M. Miheeva, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

e-mail: tmikhieieva@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Дмитро Ю. Нечитайло¹<https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>Юрій М. Нечитайло²<https://orcid.org/0000-0003-3050-961X>Тетяна М. Міхєєва²<https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>

¹Кафедра педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна;

²Кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

ТЕРМОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ХОЛОДОВОЇ ПРОБИ У ШКОЛЯРІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Вступ. В усьому світі артеріальна гіпертензія перебуває у центрі уваги педіатрів, оскільки належить до найбільш розповсюджених захворювань сучасної кардіології дитячого віку.

Методи. Обстежено 61 дитину шкільного віку. Дітей розділено на три групи: до 1-ї групи увійшли діти із артеріальною гіпертензією, до 2-ї групи – діти з передгіпертензією, контрольну групу склали діти з нормальним рівнем артеріального тиску.

Інфрачервону термографію у дітей проводили на тильній поверхні кистей, дистанційно, за допомогою сертифікованого тепловізора з професійним програмним забезпеченням. Термографічна оцінка кистей після холодової проби проводилась одразу після закінчення проби, через 1 та 2 хвилини, а кінцевий ступінь відновлення теплового випромінювання визначався через 15 хвилин.

У результаті дослідження виявлено, що в дітей з артеріальною гіпертензією виявлене зниження температури після проведення холодової проби було вірогідно вищим, ніж у дітей із контрольної групи. У дітей з передгіпертензією спостерігалось також дещо більше зниження рівня температури в порівнянні з дітьми контрольної групи.

Отримана вірогідна різниця між показниками дітей з артеріальною гіпертензією та дітьми з контрольної групи може бути наслідком гірших компенсаторних механізмів мікроциркуляторного русла, меншою щільністю капілярів, наявністю локального спазму венул та артеріол у них. Окрім того, у дітей з артеріальною гіпертензією спостерігається підвищений опір судин, що теж впливає на рівень падіння та відновлення локальної температури, тому що термоемісія є прямим відображенням мікроциркуляції у пальцях дитини.

Висновок. У дітей із артеріальною гіпертензією спостерігається вірогідно більше зниження максимальної температури термоемісії на пальцях та повільніше відновлення тепловипромінювання після холодової проби, на відміну від дітей з контрольної групи, що зумовлено розладами мікроциркуляції у них.

Ключові слова: школярі, термографія, артеріальна гіпертензія.

Автор, відповідальний за листування: Тетяна М. Міхєєва, кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна
e-mail: tmikhieieva@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Nechytailo DYU, Nechytailo YuM, Miheeva TM. [Thermographic features of functional cold test in schoolchildren with arterial hypertension]. *EUMJ*. 2022;10(1):42-49

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):42-49](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):42-49)

INTRODUCTION/ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) на сьогоднішній день є соціально-економічною та медичною проблемою, оскільки посідає значне місце в структурі непрацездатності, інвалідизації і смертності населення [1]. В усьому світі АГ пере-

буває у центрі уваги не лише терапевтів і сімейних лікарів, а й педіатрів, оскільки належить до найбільш розповсюджених захворювань сучасної кардіології дитячого віку [2].

За даними різних авторів, поширеність її у дітей коливається від 1 до 14 %, і переважно

спостерігається в пубертатному віці [1]. У дітей першого року життя, а також раннього і переддошкільного віку АГ розвивається вкрай рідко і зазвичай має вторинний симптоматичний характер [2].

Гіпертонічна хвороба дорослих має початок у дитячому віці, що зумовлює значущість її ранньої діагностики, коли підвищення рівня артеріального тиску (АТ) ще не досягає високих цифр [1]. Одним із методів ранньої діагностики АГ є оцінка мікроциркуляції, так, як підвищений АТ часто пов'язаний із зростанням периферійного опору на рівні капілярного русла. Вивчення мікроциркуляції має суттєве значення в педіатричній практиці, оскільки мікроциркуляторні розлади можуть проявлятися ранніми ознаками АГ [3].

Один із способів оцінки стану мікроциркуляції є інфрачервона термографія із визначенням рівня термоємності [4, 5]. Дана методика проводиться неінвазивно, не потребує введення в організм різноманітних розчинів чи контрастних речовин, не чинить шкідливого впливу на організм, є безконтактною та може призначатися дітям у будь-якому віці, включаючи новонароджених [5, 6]. Термографія дає можливість зафіксувати зміни інфрачервоного випромінювання при: коливаннях тону судин, локальних мікроциркуляторних розладах, порушеннях венозного кровообігу, локальних змінах теплопродукції та теплопровідності у пацієнтів [5, 6, 7].

Метою роботи було оцінити термографічні особливості при проведенні функціональної холодової проби у дітей шкільного віку із артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи. Обстежені 61 дитина шкільного віку жителів Чернівецької області та м. Чернівці. Середній вік дітей становив $14,7 \pm 0,10$ років. Усі діти були репрезентативні за віком та статтю. Дітей розділено на три групи: до 1-ї групи (21 особа) увійшли діти із артеріальною гіпертензією, до 2-ї групи (20 осіб) – діти з передгіпертензією (високим АТ), контрольну групу (20 осіб) склали клінічно здорові діти з нормальним рівнем АТ.

Критерії включення в 1-у і 2-у групи враховувалися згідно рекомендацій Американської педіатричної академії (American Academy of Pediatrics, AAP) зі скринінгу і контролю високого артеріального тиску у дітей та підлітків.

Критеріями виключення були наявність у дітей: серцевих вад та органічних уражень серцево-судинної системи, хронічної ниркової пато-

логії та інших органічних уражень нирок, цукрового діабету та інших ендокринних захворювань, психічних розладів та органічних і інфекційних уражень ЦНС, а також наявність гострих інфекційних захворювань на момент обстеження дітей.

Нами використано клінічні, антропометричні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи дослідження.

Вимірювання рівня артеріального тиску проводилось автоматичними тонометрами зі змінними манжетами в ранковий час на обох руках, тричі, з інтервалом у 2 хвилини. Результати оцінювалися за перцентильними таблицями відносно віку, статі та зросту.

Інфрачервону термографію у дітей проводили на тильній поверхні кистей, дистанційно, за допомогою сертифікованого тепловізора Flir з професійним програмним забезпеченням. Обробку термальних зображень проводили на персональному комп'ютері за допомогою програми Flir Tools. Тепловізор тримали на відстані 15 см від шкіри протягом 15 сек. Нормальною температурою вважали $30,5\text{--}32,5^\circ\text{C}$. Після базової термографії дітям проводили охолодження пальців кистей рук протягом 30 с шляхом занурення їх у холодну воду з температурою $12,5\text{--}13,0^\circ\text{C}$. Термографічна оцінка кистей після холодової проби проводилась одразу після закінчення проби, через 1 та 2 хвилини, а кінцевий ступінь відновлення тепловипромінювання визначався через 15 хвилин. Оцінювались наступні параметри: максимальна температура, середнє зниження максимальної температури та швидкість відновлення термоємності тильної поверхні кисті після проби, а також топографічні особливості відновлення термоємності.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008рр.) і наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р) та затверджено Комісією з питань біомедичної етики щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 2 від 19.09.2019 р.).

Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою непараметричних методів оцінки. Математична обробка отриманих даних проводилася з використанням програм Microsoft Office Excel та Statistica 10.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Оцінивши результати рівня АТ у обстежених школярів за перцентильними таблицями ми отримали такі результати: у 21 дитини (34,4 %) – перевищував 95 %, і знаходився в межах між 95 % та 95 % +12 мм рт.ст., що розцінено як артеріальну гіпертензію (1-ша група); у 20 дітей (32,8 %) рівень систолічного АТ та діастолічного АТ був у межах коридору 90–95 %, що оцінено як артеріальну передгіпертензію (2-га група);

Таблиця 1 – Середнє значення максимальної температури тепловипромінювання на кисті після холодової проби у школярів

Група	Одразу після холодової проби M ± m, °C	Через 1 хв. після холодової проби M ± m, °C	Через 2 хв. після холодової проби M ± m, °C
Контрольна (N = 20)	23,2 ± 1,1	26,1 ± 1,3	27,8 ± 1,1
Перша (N = 21)	20,9 ± 1,3	22,3 ± 1,4*	24,8 ± 1,6*
Друга (N = 20)	22,4 ± 1,5	23,9 ± 1,2	27,1 ± 1,3

Примітка: * - вірогідна різниця в порівнянні з контрольною групою (p < 0,05)

З таблиці 1 видно, що у дітей з першої групи максимальна температура термоємисії на пальцях через 1 хв. та 2 хв. після проведення холодової проби була вірогідно нижчою, ніж у дітей з контрольною групи. Дана різниця вказує на швидкість відновлення мікроциркуляторного кровотоку в кінцівках у дітей.

Таким чином, у дітей з АГ швидкість відновлення кровотоку була вірогідно нижчою ніж у дітей з контрольною групи, що, в першу чергу, обумовлене особливостями мікроциркуляції у цих дітей, такими як знижена лінійна щільність капілярів, підвищена їх звивистість, уповільнення кровотоку в капілярах, наявність локальної спазмованості тощо.

Нами проведено порівняння термографічної картини кистей рук у обстежених дітей у різні часові проміжки після проведення холодової проби (рис. 1–3).

У дітей з першої групи після проведення холодової проби середнє значення максимальної температури термоємисії на охолодженій частині руки знижувалось в середньому на 9,3 ± 1,1 °C, та варіювало від 8,1 °C до 10,5 °C. Одразу після проведення холодової проби максимальна температура тепловипромінювання на охоло-

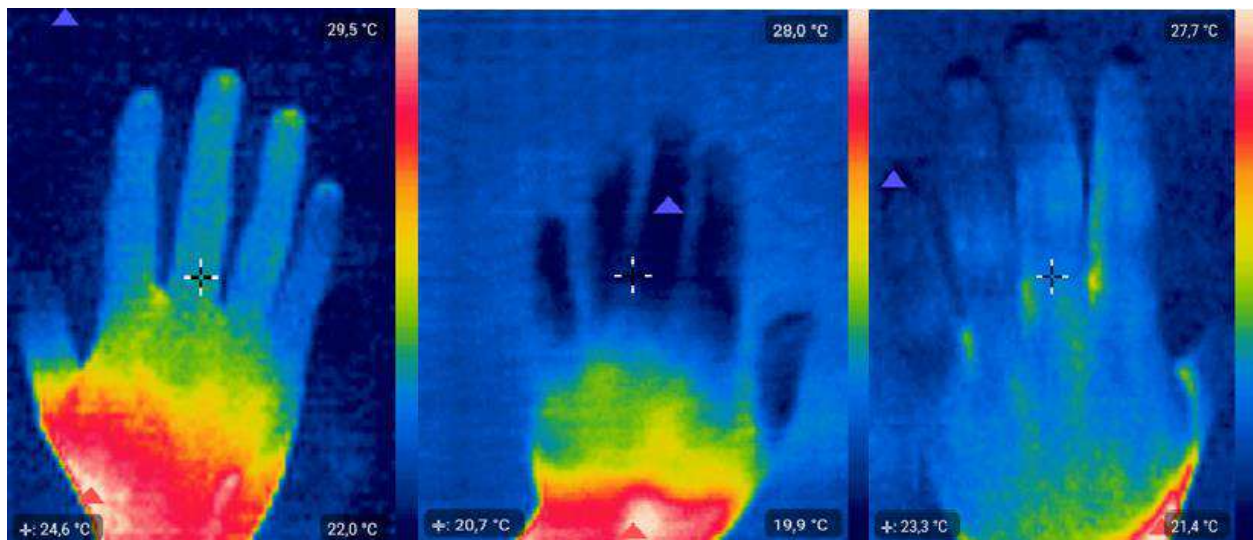
у 20 дітей (32,8 %) рівень АТ знаходився в межах 25–75 перцентильного коридору, що відповідає нормальному рівню АТ (контрольна група).

Інфрачервону термографію усім дітям проводили на тильній поверхні кистей рук, особливо увагу приділяючи дистальній частині пальців (проекції нігтьових пластинок). З метою кращого розуміння мікроциркуляторних та компенсаційних механізмів у дітей з підвищеним рівнем АТ ми провели термографію при холодовій пробі.

Нами проведено порівняння між значеннями максимальної температури термоємисії на пальцях після холодової проби у дітей з досліджуваних груп (табл. 1).

Охолодженій поверхні кисті становила 20,9 ± 1,3 °C та коливалась в межах від 18,9 °C до 23,7 °C. На рисунку 1. А) видно, що у дитини з АГ на охолодженій поверхні кисті спостерігається настільки різке зниження термоємисії, що температура пальців опускається нижче амбієнтної температури. При цьому всі пальці мають приблизно однакову температуру. Моментального відновлення мікроциркуляції в даному випадку ми не спостерігали.

У дітей з другої групи після проведення холодової проби середнє значення максимальної температури термоємисії на охолодженій частині руки знижувалось в середньому на 7,9 ± 1,2 °C, та варіювало від 6,1 °C до 10,9 °C. Одразу після проведення холодової проби максимальна температура тепловипромінювання на охолодженій поверхні кисті становила 22,4 ± 1,5 °C та коливалась в межах від 20,2 °C до 24,6 °C. На наведеній термограмі ми бачимо значне зниження тепловипромінювання на всіх пальцях руки, але при цьому їх температура переважно не нижче амбієнтної, на відміну від дітей з АГ. Окрім того в складках між пальцями фіксуються зони відновлення термоємисії.



А) Перша група

Б) Друга група

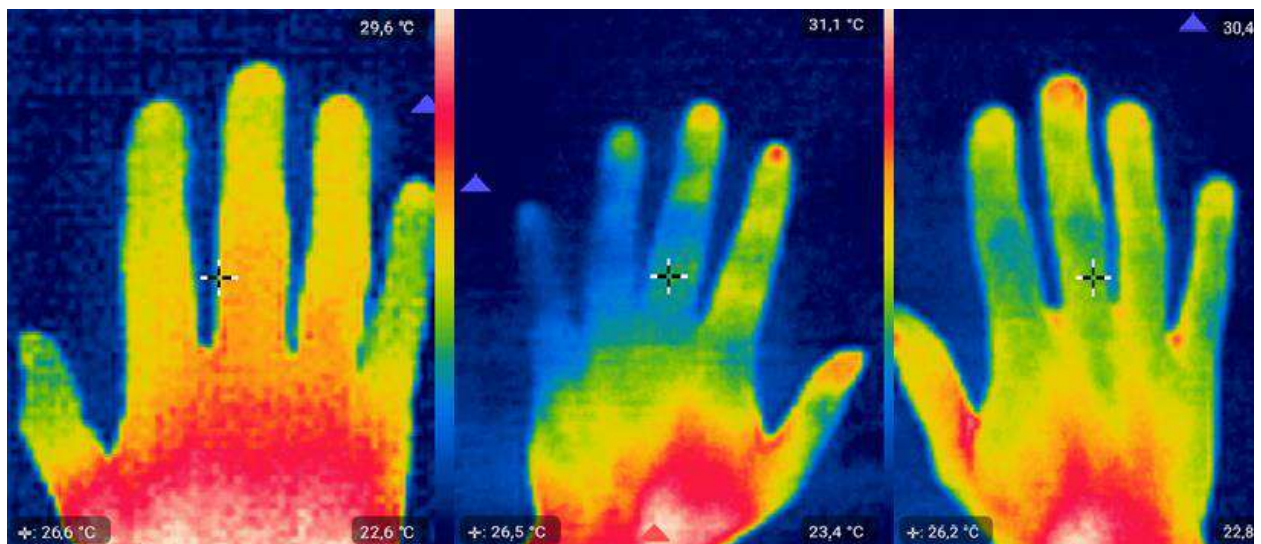
В) Контрольна група

Рисунок 1 – Термограми дітей з різних груп одразу після проведення холодової проби

У дітей з контрольної групи після проведення холодової проби середнє значення максимальної температури термоемісії на охолодженій частині руки знижувалось в середньому на $7,1 \pm 1,2$ °C, та варіювало від 6,2 °C до 7,9 °C. Одразу після проведення холодової проби максимальна температура тепловипромінювання на охолодженій поверхні кисті становила $23,2 \pm 1,1$ °C та коливалась в межах від 21,1 °C до 25,6 °C. На рис 1. В жовта ділянка представляє собою пограничну лінію між за-

нуреною та не зануреною частинами кисті. Всі п'ять пальців мають приблизно однакову температуру. На дистальних фалангах 3-го та 4-го пальців реєструються невеликі ділянки підвищеної термоемісії, які мають зелений колір, що свідчить про майже моментальний початок відновлення в них мікроциркуляції.

Через 2 хвилини після проведення холодової проби термографічна картина в обстежених дітей мала наступний вигляд (рис. 2).



А) Перша група

Б) Друга група

В) Контрольна група

Рисунок 2 – Термограми дітей з різних груп через 2 хвилини після проведення холодової проби

Максимальна температура термоемісії на тильній поверхні охолодженої частини кисті через 2 хв. після холодової проби у дітей з першої групи в середньому становила $24,8 \pm 1,6$ °C, та варіювала від 21,5 °C до 27,2 °C. На рис. 1. А ми можемо спо-

стерігати явища відновлення термоемісії у вказівному пальці, з максимальною зоною тепловипромінювання на кінці дистальної фаланги цього пальця. Також покращення термоемісії спостерігається на 3-му та частково на 4-му пальцях.

Максимальна температура термоемісії на тильній поверхні охолодженої частини кисті через 2 хв. після холодової проби у дітей з другої групи в середньому становила $27,1 \pm 1,3$ °C, та варіювала від 24,8 °C до 28,9 °C. Через 2 хв. після холодової проби Термограма дітей з передгіпертензією дещо схожа на таку у дітей з контрольної групи (рис. 1В), з чітко виділеної зоною максимальної термоемісії на вказівному пальці. Відмінність полягає в тому, що у дітей з передгіпертензією на проксимальних фалангах 1-го – 4-го пальців залишаються ділянки зниженого тепловипромінювання, які відсутні у дітей з контрольної групи.

Максимальна температура термоемісії на тильній поверхні охолодженої частини кисті у дітей з контрольної групи через 2 хв. після холодової проби в середньому становила $27,8 \pm 1,1$ °C та коливалась від 25,7 °C до 29,1 °C. Як видно на рис 2. В зона максимальної термоемісії знаходилась на проксимальній фаланзі 3-го пальця. При цьому спостерігалось значне відновлення тепловипромінювання в усіх пальцях.

Отже, термографічна картина на другій хвилині після холодової проби у дітей з АГ кардинально відрізняється від такої у дітей з контрольної групи.

Через 15 хв. після холодової проби у дітей з контрольної групи спостерігалось повне відновлення термоемісії та температури кисті. У дітей з другої групи через 15 хв. після проведення холодової проби термоемісія відновилась у 19 (95,0 %) дітей, у 1 (5,0 %) дитини спостерігалось неповне відновлення.

Таблиця 2 – Значення максимальної температури тепловипромінювання на кисті після холодової проби у дітей з досліджуваних груп

Група	Температура, °C		
	M ± m	Min	Max
Контрольна (N = 20)	$7,1 \pm 1,2$	6,2	7,9
Перша (N = 21)	$9,3 \pm 1,1^*$	8,1	10,5
Друга (N = 20)	$7,9 \pm 1,2$	6,1	10,9

Примітка: * - вірогідна різниця в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$)

Таким чином, виходячи з даних наведених в таблиці 2 видно, що в дітей з АГ зниження температури після проведення холодової проби було вірогідно вищим, ніж у дітей із контрольної групи. У дітей з передгіпертензією спостерігалось також дещо більше зниження рівня температури в порівнянні з дітьми з контрольної

У 14 (66,7 %) дітей з АГ через 15 хв. після холодової проби не спостерігалось повного відновлення термоемісії на кисті (рис. 3).

При чому у переважній більшості цих дітей максимальна температура тепловипромінювання на вказівному чи середньому пальці відновлювалась, в той же час на 4-му та 5-му пальцях вона залишалась знижена, що добре видно на рис 3. В інших 7 (33,3 %) дітей на 15 хв. спостерігалось повне відновлення термоемісії на тильній поверхні кисті.



Рисунок 3 – Термограма кисті дитини з артеріальною гіпертензією через 15 хв. після холодової проби (пацієнт В., 15 років)

Різниця в падінні рівня максимальної температури термоемісії у дітей з досліджуваних груп після проведення холодової проби наведена в таблиці 2.

групи, проте воно не було вірогідним.

Отримана вірогідна різниця між показниками дітей з АГ та дітьми з контрольної групи може бути наслідком гірших компенсаторних механізмів мікроциркуляторного русла, меншою щільністю капілярів у дітей з АГ, та наявністю в них локальної спазмованості венул та

артеріол. Окрім того у дітей з АГ спостерігається підвищений опір судин, що теж впливає на рівень падіння та відновлення локальної температури, тому що фактично термоемісія є прямим відображенням мікроциркуляції у пальцях дитини.

Для кращого розуміння взаємозв'язків термоемісії у обстежених дітей із мікроциркуляторними факторами ми провели корелятивний ана-

ліз та виявлено кореляційні зв'язки між максимальною температурою тепловипромінювання на пальцях і рівнем САТ ($r = 0,73$; $p < 0,05$) й лінійною щільністю капілярів ($r = 0,68$; $p < 0,05$).

Проведено епідеміологічний аналіз змін максимальної температури термоемісії на пальцях дитини в залежності від наявності в неї АГ (табл. 3).

Таблиця 3 – Вплив зниження максимальної термоемісії на рівень артеріального тиску

Статистичний показник	Значення показника	Нижня межа 95 %-го довірчого інтервалу	Верхня межа 95 %-го довірчого інтервалу
OR	1,68	1,05	2,37
RR	1,42	1,03	2,09
Індекс Каппа	0,06	0,01	0,12
Чутливість	0,76	0,78	0,82
Специфічність	0,34	0,33	0,37
Прогностичність позитивного результату	0,30	0,26	0,32
Прогностичність негативного результату	0,80	0,74	0,85

У дітей із зниженою максимальною температурою термоемісії на пальцях відносний ризик захворіти АГ в 1,42 рази вищий ніж у дітей з нормальною температурою. При цьому чутливість становить 0,76, специфічність – 0,34. Дані ризики є вірогідними ($p < 0,05$), нижня межа 95 %-го довірчого інтервалу $> 1,0$.

Таким чином, діти, у яких зниження термоемісії після проведення холодової проби

становить 8°C мають шанси розвитку АГ у 1,7 разів вище, ніж діти, у яких зниження термоемісії $< 8^{\circ}\text{C}$. Даний рівень зниження при холодовій пробі вказує з одного боку на зниження компенсаторних можливостей у дітей з АГ, а з іншого боку – показник зниження рівня термоемісії може виступати фактором ризику розвитку АГ.

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

1. У дітей із артеріальною гіпертензією спостерігається вірогідно більше зниження максимальної температури термоемісії на пальцях при проведенні холодової проби (середнє значення максимальної температури термоемісії на охолодженій частині руки знижувалось в середньому на $9,3 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$, та варіювало від $8,1^{\circ}\text{C}$ до $10,5^{\circ}\text{C}$), в порівнянні із дітьми з контрольної групи ($7,1 \pm 1,2^{\circ}\text{C}$, та варіювало від $6,2^{\circ}\text{C}$ до $7,9^{\circ}\text{C}$). Окрім того, у дітей із артеріальною гіпертензією спостерігається у два рази повільніше відновлення тепловипромінювання після холодової проби, на відміну від дітей із контрольної

групи, що в першу чергу обумовлене розладами мікроциркуляції у цих дітей.

2. Діти з передгіпертензією по даним термографії та холодової проби займають проміжну позицію між дітьми з контрольної групи та дітьми з артеріальною гіпертензією, внаслідок чого вони мають бути віднесені до групи ризику її розвитку.

3. Стійке зниження максимальної температури термоемісії на пальцях у дітей є фактором ризику розвитку в них артеріальної гіпертензії, тому такі діти потребують подальшого дообстеження і спостереження.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективним є подальше детальніше вивчення особливостей термографії у дітей із підвищеним рівнем артеріального тиску.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hyshchak TV, Marushko YuV. [Adaptation phases in children with primary hypertension]. *Modern pediatrics*. 2016;7(79):88-93. doi: [10.15574/SP.2016.79.88](https://doi.org/10.15574/SP.2016.79.88)
2. Marushko YuV, Hyshchak TV. [Analysis and prospects of clinical recommendations AAR (2017) for screening and control of high arterial vise in children and children]. *Modern pediatrics*. 2018;4(92):27-39. doi: [10.15574/SP.2018.92.27](https://doi.org/10.15574/SP.2018.92.27)
3. Ostafijchuk DI, Shajko-Shajkovskyj OG, Rozhnov OO. [et al.]. [Thermography in medicine - general principles]. *Problems of continuing medical education and science*. 2019;1(33):68-74. doi: <https://doi.org/10.31071/promedosvity2019.01.068>
4. Digital thermography of the fingers and toes in raynaun's phenomenon. Mie Jin Lim, Seong Reul Kwon, Kyong-Yee Jung [et al.]. *Jurnal of Korean medical science*. 2014;29(4):502-506.
5. Leijon-Sundqvist K, Lehto N, Juntti U, Karp K, Anderson S, Tegner Y. Thermal response after cold-water provocation of hands in healthy young men. *Thermology International*. 2015;25(2):48-52.
6. Leijon-Sundqvist K, Tegner Y, Olsson F, Karp K, Lehto N. Relation between dorsal and palmar hand skin temperatures during a cold stress test. *J Therm Biol*. 2017;66:87-92. doi: [10.1016/j.jtherbio.2017.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2017.04.003)
7. Zhuravlev AS, Shustakova GV, Karchinsky AA. The possibilities of using remote infrared thermography to diagnose and determine the effectiveness of the treatment of certain ent organs diseases. *Folia Otorhinolaryngol. Pathol. Respirator*. 2015;1:24-26.

(received 14.01.2022, accepted 09.04.2022)

(одержано 14.01.2022, затверджено 09.04.2022)

Information about the authors/Відомості про авторів

Нечитайло Дмитро Юрійович, д.мед.н., професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

Ел.адреса: dnechit@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>

Нечитайло Юрій Миколайович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

Ел.адреса: yunech03@yandex.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

Міхєєва Тетяна Миколаївна, к.мед.н., асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

Ел.адреса: tmikhieieva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>

ABSTRACT

Serhiy I. Redko

<https://orcid.org/0000-0001-8711-0429>

Yurii V. Shkatula

<https://orcid.org/0000-0001-5689-6318>

Yuliia A. Tkachenko

<https://orcid.org/0000-0002-0699-5585>

Diana A. Steblovska

*Department of Emergency Care
and Disaster Medicine, Academic
and Research Medical Institute,
Sumy State University, Sumy,
Ukraine*

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DEXDOR AND DIPRIVAN FOR SEDATION IN UROLOGICAL OPERATIONS UNDER SPINAL ANESTHESIA

Currently, anesthesiologists-resuscitators have a large number of sedatives (hypnotics, general anesthetics, anxiolytics), but many of them, in addition to the main action, give a number of side effects or do not provide optimal sedation. On the other hand, there are new modern drugs for sedation, thus, the need to correct existing regimens of sedative therapy is quite timely and necessary.

The aim of the study was to examine the advantages and disadvantages of different sedation methods in patients with urological profile operated under spinal anesthesia.

80 patients (54 men and 26 women) who underwent urological surgery under balanced anesthesia (spinal anesthesia in combination with drug sedation) were examined. Patients were randomly divided into two groups. Group 1 (n = 40) – sedation with dexdor, group 2 (n = 40) – sedation with diprivan. The level of sedation was assessed using the RAMSEY scale, the degree of post-anesthesia recovery on the Bidway five-point scale, and anesthesia satisfaction was assessed using the Lova Satisfaction with Anesthesia Scale (ISAS). The degree of hemodynamic disorders was determined by continuous monitoring of heart rate, blood pressure and ECG. The normality of the distribution was checked using the Shapiro–Wilk method. The Mann–Whitney test was used to assess the statistical significance of the difference between the two independent groups.

Results. The study showed that a deeper level of sedation during surgery was observed in the second group (sedation with diprivan). In this group, postoperative drowsiness was also higher both during the first 15 minutes and 30 minutes after surgery. Despite the fact that patients receiving dexdor had more superficial sedation, they generally showed significantly higher overall satisfaction with anesthesia. The study proved the effectiveness and safety of both drugs for sedation in urological patients under spinal anesthesia. However, a number of important advantages of dexdor were found as compared to diprivan. Dexdor, due to its ability to cause mild to moderate sedation, allows the patient to contact staff, almost does not suppress respiration, lets the patient feel comfortable and causes sufficient retrograde amnesia.

Keywords: anesthesia, sedation, scale, questionnaire, urology, dexdor.

Corresponding author: Serhiy I. Redko, Department of Emergency Care and Disaster Medicine, Sumy State University, Sumy, Ukraine

e-mail: s.redko@med.sumdu.edu.ua

РЕЗЮМЕ

Сергій І. Редько

<https://orcid.org/0000-0001-8711-0429>

Юрій В. Шкатула

<https://orcid.org/0000-0001-5689-6318>

Юлія А. Ткаченко

<https://orcid.org/0000-0002-0699-5585>

Діана А. Стебловська

Кафедра екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, НН МІ, СумДУ, м. Суми, Україна

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТІВ ДЕКСДОР ТА ДИПРИВАН ДЛЯ СЕДАЦІЇ ПРИ УРОЛОГІЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ В УМОВАХ СПІНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ

В даний час у розпорядженні лікаря анестезіолога-реаніматолога є досить велика кількість седативних засобів (гіпнотики, загальні анестетики, анксіолітики), проте багато з них, крім основної дії, дають ряд небажаних ефектів або не забезпечують оптимальний рівень седації. З іншого боку з'являються нові сучасні препарати для седації, у зв'язку з чим необхідність корекції вже існуючих схем седативної терапії є досить своєчасною і необхідною.

Метою дослідження було вивчення переваг і недоліків різних методів седації у хворих урологічного профілю оперованих в умовах спінальної анестезії. Обстежено 80 хворих (54 чоловіків і 26 жінок), яким проводили урологічні операції в умовах збалансованої анестезії (СМА в поєднанні з медикаментозною седацією). Пацієнти методом випадкових чисел були розділені на дві групи. Група 1 (n = 40) – седація дексдором, група 2 (n = 40) – седація диприваном. Рівень седації оцінювався з використанням шкали RAMSEY, ступінь післянаркозного відновлення за п'ятибальною шкалою Bidway, задоволеність анестезією оцінювалась з використанням опитувальника Iowa Satisfaction with Anesthesia Scale (ISAS).

Результати. Дослідження показало, що глибший рівень седації на протязі операції спостерігався у другій групі (седація диприваном). У цій групі післяопераційна сонливість також була вища, як на протязі перших 15 хвилин, так і через 30 хвилин після закінчення операції. Незважаючи на те, що пацієнти, які отримували в якості седативного агента дексдор, хоч і мали більш поверхневу седацію, у цілому показали достовірно вищу загальну задоволеність анестезією. Таким чином, дексдор, завдяки його здатності викликати легкий і середній рівень седації, дозволяє хворому контактувати з персоналом, практично не пригнічує дихання, створюючи при цьому досить комфортні умови для пацієнтів і викликає достатню ретроградну амнезію.

Ключові слова: анестезія, седація, шкала, опитувальник, урологія, дексдор.

Автор, відповідальний за листування: Сергій І. Редько, кафедра екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, НН МІ, СумДУ, м. Суми, Україна
e-mail: s.redko@med.sumdu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Redko SI, Shkatula YuV, Tkachenko YuA, Steblovska DA. [Comparative characteristics of dexdor and diprivan for sedation in urological operations under spinal anesthesia]. EUMJ. 2022;10(1):50-56

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):50-56](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):50-56)

INTRODUCTION/ВСТУП

В останні декілька років відсоток хірургічних втручань, що проходять із залученням регіонарної або сегментарної анестезії, становить більше половини від загальної кількості всіх знеболень в Україні [1]. Відомо, що при регіо-

нарній анестезії (РА) забезпечується високий рівень захисту від операційного стресу, крім того, знижується ризик післяопераційних тромбоемболічних ускладнень, інтенсивність післяопераційного больового синдрому та, відповідно, потреба в наркотичних анальгетиках [2]. При

використанні РА зменшується об'єм інтраопераційної крововтрати та термін загоювання післяопераційної рани, рідше, у порівнянні із загальною анестезією, реєструються післяопераційні когнітивні розлади. [3,4]. Широке впровадження сучасних місцевих анестетиків (бупівакаїн, ропівакаїн), що мають більшу активність, але меншу нейротоксичність у порівнянні з препаратами попереднього покоління, підвищує безпеку методики [5].

Найбільш ефективним варіантом (РА) є спинномозкова анестезія (СМА). В урології більшість оперативних втручань на сечовому міхурі, сечоводах та на зовнішніх статевих органах можуть бути виконані під цим видом знеболення. СМА, завдяки високому ступеню аналгезії та нейро-вегетативного захисту, може використовуватися із повним збереженням свідомості хворого. Однак збереження свідомості в інтраопераційному періоді при застосуванні РА не завжди сприятливо відзначається на загальному стані хворого. Емоційна напруга та позиційний дискомфорт (ПД), які відчувають більшість хворих, що перебувають у свідомості під час операції, можуть приводити до стресових реакцій; в плазмі крові збільшується рівень катехоламінів, кортизола, розвивається гіперглікемія, відповідь серцево-судинної системи проявляється у вигляді гіпердинамічного синдрому [6]. У зв'язку з цим, РА поєднують з медикаментозною седатцією. Адекватна седатія при спінальній анестезії знімає "ефект присутності", зменшує вираженість стресових реакцій і дискомфорту, забезпечує захист пацієнта під час операції і поліпшує прогноз [3, 7]. Разом з тим, сама седатія не позбавлена побічних ефектів. З одного боку, надмірна седатія при СМА, поряд з депресією дихання, гемодинаміки і центральної нервової системи (ЦНС), супроводжується уповільненням відновлення психомоторних функцій [8]. З іншого боку, недостатня седатія може бути стресом і для пацієнтів, і для хірургів, призводити до підвищеної активності симпатичної нервової системи, збільшувати частоту ішемії міокарда [9]. Відповідно, метою анестезіолога є проведення анестезії і седатії, достатньої для захисту від операційного стресу і психоемоційного дискомфорту і, що важливо, мінімізація побічних ефектів з боку дихальної, серцево-судинної і центральної нервової системи.

Згідно з визначенням Американської асоціації анестезіологів (ASA): "аналгоседатія – стан, що дозволяє пацієнтам уникати дискомфортних

відчуттів при проведенні тих чи інших больових маніпуляцій і процедур на тлі стабільних показників гемодинаміки і дихання, зі збереженням здатності адекватно реагувати на словесні команди або тактильну стимуляцію" [10]. Мета седативної терапії – забезпечення адекватного рівня седатії і амнезії, зменшення гормональних і метаболічних реакцій на стрес, усунення тривожності, дискомфорту, мінімізація болю при проведенні різних медичних маніпуляцій, зменшення депривації сну і зняття збудження без несприятливого впливу на серцево-легеневу та церебральну функції [6, 7].

У даний час у розпорядженні лікаря анестезіолога-реаніматолога є досить велика кількість седативних засобів (гіпнотики, загальні анестетики, анксиолітики), проте багато з них, крім основної дії, дають ряд небажаних ефектів або не забезпечують оптимальний рівень седатії [9, 10]. З іншого боку, з'являються нові сучасні препарати для седатії, у зв'язку з чим необхідність корекції вже існуючих схем седативної терапії є досить своєчасною і необхідною [11, 12].

Мета дослідження

Вивчити переваги і недоліки різних методів седатії у хворих урологічного профілю оперованих у умовах спінальної анестезії.

Матеріали та методи

У процесі роботи обстежили 80 хворих (54 чоловіків і 26 жінок), яким проводили урологічні операції в умовах СМА і збалансованої анестезії (СМА в поєднанні з медикаментозною седатією). Вік хворих був у межах від 25 до 65 років. Всім хворим проводилися оперативні втручання з метою видалення каменів і пухлин сечового міхура та сечоводів, аденоми простати, захворювань зовнішніх статевих органів. Ступінь операційного анестезіологічного ризику за класифікацією ASA в обстежених пацієнтів був не вище другого функціонального класу.

Критерії включення. Вік хворих старше 18 років; здатність пацієнта прочитати, зрозуміти і підписати інформовану згоду на операцію; операції з метою видалення каменів і пухлин сечового міхура та сечоводів, аденоми простати, захворювань зовнішніх статевих органів; відсутність протипоказань до застосування препаратів; лабораторні показники до операції в межах референтних значень; відсутність виражених порушень зору, слуху і когнітивних функцій.

Критерії виключення. Вік хворих старше 65 років; тяжкі серцево-легеневі, ендокринні, неврологічні захворювання; ожиріння III ст., а та-

кож пацієнти, що страждали алкоголізмом і наркоманією.

Тривалість оперативного втручання в середньому становила $44 \pm 9,2$ хв.

Премедикація включала 1 мг феназепаму всередину на ніч напередодні операції.

За 30 хв. до операції пацієнти отримували 10 мг діазепаму внутрішньом'язово.

З метою профілактики гемодинамічних порушень всім хворим до початку анестезії проводили інфузію натрію хлориду 0,9 % від 500 до 1000 мл в залежності від ваги і вихідного стану гемодинаміки. Ознак дегідратації у пацієнтів не було виявлено. Пункцію епідурального простору виконували на рівні L2–L4 в залежності від характеру оперативного втручання, верхня межа шкірної аналгезії простягалася до T9–10 відповідно. В якості місцевого анестетика застосовували ропівакаїн 0,75 %. Обсяг місцевого анестетика (від 15 до 20 мл) підбирали за наступними критеріями: вік, місце ін'єкції, маса тіла, зріст.

Відразу ж після закінчення виконання регіонарної анестезії починалася седативна терапія, в залежності від якої пацієнти методом випадкових чисел були розділені на дві групи. Група 1 ($n = 40$) – седация дексдором за схемою: 0,7 мкг/кг/год протягом 15 хв., далі 0,4–1 мкг/кг/год; група 2 ($n = 40$) – седация диприваном: 4–8 мкг/кг/год протягом 15 хв., далі 0,3–4 мкг/кг/год. Проведення седатії завершували за 5–10 хв. до закінчення оперативного втручання.

Рівень седатії оцінювався з використанням шкали RAMSEY на початку операції, на 15 хвилин від початку введення седативних препаратів і в кінці оперативного втручання.

Ступінь постнаркозного відновлення на 15-й та 30-й хвилині після закінчення оперативного лікування оцінювався за п'ятибальною шкалою зникнення післяопераційної сонливості й відновлення орієнтованості Bidway.

На наступну добу після операції проведено тестування пацієнтів для оцінки задоволеності анестезією з використанням опитувальника Lowa Satisfaction with Anesthesia Scale (ISAS). Одночасно проводилося визначення ступеня ретроградної амнезії.

Ступінь гемодинамічних розладів визначався шляхом безперервного моніторингу частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та ЕКГ. Середній артеріальний тиск розраховувався як сума діастолічного тиску і 1/3 пульсового.

Стан дихання оцінювався інтегральним показником оксигенації $Sa O_2$, що вимірюється за

допомогою пульсоксиметра, як і необхідністю додаткових методів підтримки прохідності верхніх дихальних шляхів.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою програми PSPP 1.0.1 (GNU). Перевірка нормальності розподілення проводилася з використанням методу Шапіро–Вілکا. Для підрахунку кількісних ознак визначалося середнє вибіркове та стандартне відхилення, які наведені у тексті у вигляді $M \pm \sigma$, де M – середнє вибіркове, а σ – стандартне відхилення. Для оцінки статистичної значущості різниці величин двох незалежних груп використовували критерій Манна–Уїтні. Причинно-наслідкові зв'язки визначалися в ході кореляційного аналізу Спірмена. При проведенні статистичного аналізу критичним рівнем значущості p вважався рівним 0,05.

Результати та їх обговорення

За шкалою RAMSEY ступінь седатії оцінюється від 1 до 6 балів. Оптимальним рівнем седатії при СМА вважається 2–4 бали [4].

Розподіл пацієнтів в групах за рівнями седатії шкали RAMSEY на протязі операції наведений у Таблиці 1.

З таблиці видно, що глибший рівень седатії на початку операції спостерігався у другій групі. Кількість хворих з рівнем седатії в 4–5 бали за шкалою RAMSEY у першій групі була достовірно нижче – 8 (20 %) проти 12 (30 %) у другій групі ($p = 0,006$). Надалі ця тенденція зберігається. Через 15 хвилин після початку операції 14 хворих (35 %) у першій групі проти 20 (45 %) у другій, $p = 0,004$, та 4 хворих (10 %) проти 6 (15 %) наприкінці операції ($p = 0,002$).

Дексдор – препарат, який є селективним агоністом α_2 , володіє широким спектром фармакологічних властивостей. Седативний ефект зумовлений депресією збудження в блакитному ядрі (центрі сну) і стовбурі мозку з імітацією природного сну, забезпеченням легкої та помірної седатії, що дозволяє створити оптимальні умови для взаємодії пацієнта і лікаря, оптимізувати потребу в аналгезії [7, 8]. У нашому дослідженні дексдор мав достовірно менший седативний ефект, ніж диприван.

Зникнення післяопераційної сонливості й відновлення орієнтованості за шкалою Bidway у групі 1 через 15 хвилин після закінчення операції в середньому склало $0,19 \pm 0,1$ бала: 0 балів, що відповідає гарній орієнтованості в просторі й часі, відсутності сонливості – 34 випадків (85 %); 1 бал, відповідний здатності пацієнта

Таблиця 1 – Розподіл пацієнтів в групах за рівнями седативної шкали RAMSEY

Група	Кількість пацієнтів / % від загальної кількості в групі			
	2 бали	3 бали	4 бали	5 балів
Група 1				
На початку операції	18/45%	14/35%	8/20%	-
Через 15 хвилин	10/25%	16/40%	10/25%	4/10%
В кінці операції	26/65%	10/25%	4/10%	-
Група 2				
На початку операції	10/25%	18/45%	12/30%	-
Через 15 хвилин	4/10%	18/45%	10/25%	8/20%
В кінці операції	18/45%	16/40%	4/10%	2/5%

відповідати на всі форми стимуляції, хорошою орієнтованістю в часі й просторі, але присутністю сонливості – 6 випадків (15 %). Через 30 хв. від закінчення оперативного лікування в групі 1 всі пацієнти оцінені за шкалою Bidway в 0 балів. У групі 2 кількість випадків розподілилася таким чином – через 15 хв: 0 балів – 16 (40 %), 1 бал – 24 (60 %), у середньому $0,58 \pm 0,16$; через 30 хвилин: 0 балів – 20 (50 %), 1 бал – 20 (50 %), у середньому $0,5 \pm 0,16$. Таким чином у другій групі післяопераційна сонливість була вища як на протязі перших 15 хвилин ($p = 0,004$), так і через 30 хвилин після закінчення операції ($p = 0,006$).

При надходженні в операційну, відмінностей в $Sa O_2$ між групами не було. Після процедури СМА пацієнтам, яким вводили седативні препарати, починали інсуфляцію 100 % кисню через носові катетери – 2 л/хв. На цьому етапі також не виявили відмінностей в показниках $Sa O_2$. Через 15 хвилин після початку операції $Sa O_2$ у хворих 2-ої групи була достовірно нижче ($93,8 \pm 3,3$ %) в порівнянні з показниками 1-ої ($p = 0,005$). Відомо, що зниження $Sa O_2$ на 4 % від вихідних нормальних показників є безпечним [10]. Подальше їх зменшення свідчить про виникнення часткової атонічної обструкції верхніх дихальних шляхів (ВДШ) і збільшує ризик гіпоксичних змін у тканинах [3,8]. Крім того, депресія дихання, яка вимагала введення орофарингеального повітровода, була помічена у двох пацієнтів 2-ої групи.

При дослідженні серцево-судинної системи, серед побічних ефектів переважали брадикардія (дексдор у 14 (35 %), диприван у 6 (15 %), ($p = 0,004$) і артеріальна гіпотензія (дексдор у 16 (40 %); диприван у 10 (25 %) ($p = 0,002$). Мінімальні АТ і показники ЧСС становили 80/40 мм рт. ст. і 48 скорочень за 1 хв. У всіх

випадках симптоми зникали після зменшення дози. Вплив на гемодинаміку обумовлений зниженням норадренергічної активності, пригніченням симпатичної нервової системи і носить дозозалежний характер [9]. Крім того, серед пацієнтів 2-ої групи 10 (25 %) скаржилися на загальне нездужання й слабкість, тоді як у 1-ій групі таких хворих було всього 4 (10 %) ($p = 0,001$).

Наступної доби після операції при тестуванні пацієнтів для оцінки задоволеності анестезією з використанням опитувальника Lowa Satisfaction with Anesthesia Scale (ISAS) були отримані наступні результати. У діапазон 13–15 балів («задоволені анестезією») потрапило майже дві третини пацієнтів групи 1 – 26 осіб (65 %), у той час, як в групі 2 в цей діапазон потрапило тільки 10 (25 %) пацієнтів. У проміжок 10–12 балів («практично задоволені») увійшло 24 (60 %) пацієнти групи 2 і 12 (30 %) пацієнтів групи. Менше 10 балів («незадоволені») набрало 6 (15 %) пацієнтів в групі 2 і 2 (5 %) пацієнта в групі 1. Розподіл пацієнтів за рівнем задоволення анестезією відповідно до Lowa Satisfaction with Anesthesia Scale (ISAS) в обох групах наведено на рисунку 1.

Незважаючи на те, що пацієнти, які отримували в якості седативного агента дексдор, хоч і мали більш поверхневу седативність, у цілому показали кращу, порівняно з групою, що одержувала диприван, загальну задоволеність. Це підтверджується кореляційним аналізом рівня седативності і загальної задоволеності (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена при використанні дексдора дорівнював $-0,2$ ($p = 0,005$), на відміну від другої групи, в якій використовувався диприван $0,788$ ($p = 0,001$). Пацієнтів, повністю задоволених анестезією, у групі дексдора виявилось достовірно більше ($p = 0,004$).

Крім того, опитування хворих через 24 годин після операції показало, що більше 60 % пацієнтів 1-ої групи відзначали наявність рет-

роградної амнезії на відміну від 40 % з 2-ої групи ($p = 0,006$).

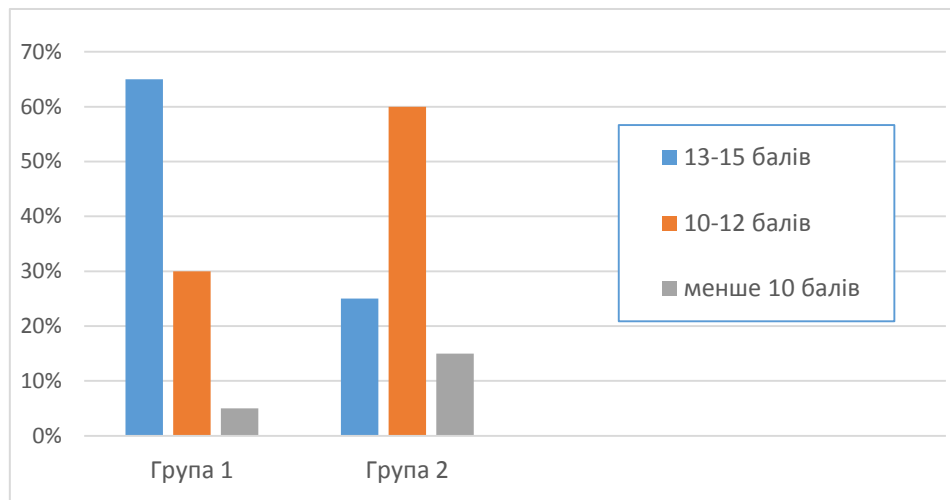


Рисунок 1 – Розподіл пацієнтів за рівнем задоволення анестезією відповідно до Lowa Satisfaction with Anesthesia Scale (ISAS)

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження довело ефективність і безпеку застосування обох порівнюваних препаратів для седації в урологічних хворих в умовах спінальної анестезії, однак виявило ряд важливих переваг дексдора в порівнянні з диприваном.

2. Дексдор, завдяки його здатності викликати легкий і середній рівень седації, дозволяє

хворому контактувати з персоналом, практично не пригнічує дихання, створюючи при цьому досить комфортні умови для пацієнтів і викликає достатню ретроградну амнезію.

3. Найбільш помітними несприятливими ефектами дексдора є брадикардія й артеріальна гіпотензія, проте у всіх випадках ці симптоми зникали після зменшення дози.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dmitriev DV, Lysak EV, Glazov EO, Geranin SV, Zaletskaya LA. [Mini-invasive methods of treatment of diabetic foot pain]. *Pain Medicine Journal*. 2019;4(3):4-50.
2. Gorobets ES, Shin AR, Cherkes LV. [Sedoanalgesia with dexmedetomidine and ketamine during endoscopic resection of an obturating tumors of tracheal bifurcation in the patient with lung cancer and its atelectasis]. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2019;16 (5):61-64.
3. Jeong J, Jin SH, Kim DY, Cho S, Lee H, Han JI. Effects of various methods of dexmedetomidine administration for sedation in elderly patients undergoing spinal anesthesia: a randomized controlled study. *Anesth Pain Med (Seoul)*. 2020 Jul 31; 15 (3): 297-304. doi: [10.17085/apm.20007](https://doi.org/10.17085/apm.20007)
4. Akimenko TI, Zenilo VM, Lebedeva EA, Zdiruk SV, Alexandrovich YS. [Impact of intraoperative

- sedation with spinal anesthesia during uterus amputation on cognitive functions in the postoperative period]. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2018;15(1):10-17
5. Tobias JD. Dexmedetomidine and ketamine: an effective alternative for procedural sedation? *Pediatr Crit Care Med*. 2012 Jul; 13 (4): 423-427.
 6. Tomashchuk DI, Martinov DV, Zhenilo VM, [Dexmedetomidine and propofol for sedation in carotid endarterectomy under regional anesthesia: what is best for the patient? (Patient satisfaction survey)]. *Annals of Critical Care*. 2017;1(4): 36-42.
 7. Eremenko AA, Chernova E.V. [Comparison of dexmedetomidine and propofol for short term sedation in early postoperative period after cardiac surgery]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014;1(2):37-41.
 8. Bhatt K, Thompson Quan A, Baumgartner L, Jia S, Croci R, Puntillo K, Ramsay J, Bouajram RH. Effects of a Clonidine Taper on Dexmedetomidine Use and Withdrawal in Adult Critically Ill Patients-A Pilot Study. *Crit Care Explor*. 2020 Nov3;2(11):e0245. doi: [10.1097/CCE.0000000000000245](https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000245)
 9. Dong Q, Li C, Xiao F, Xie Y. Efficacy and safety of dexmedetomidine in patients receiving mechanical ventilation: Evidence from randomized controlled trials. *Pharmacol Res Perspect*. 2020 Dec; 8 (6): e00658. doi: [10.1002/prp2.658](https://doi.org/10.1002/prp2.658)
 10. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2012 Mar 21; 307 (11):1151-60. doi: [10.1001/jama.2012.304](https://doi.org/10.1001/jama.2012.304)
 11. Vincent JL, Shehabi Y, Walsh TS, Pandharipande PP, Ball JA, Spronk P, et al. Comfort and patient-centred care without excessive sedation: the eCASH concept. *Intensive Care Med*. 2016; 42(6): 962-71.
 12. Yang Gao, Kai Kang. Effect of dexmedetomidine and midazolam for flexible fiberoptic bronchoscopy in intensive care unit patients A retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(25):e7090. doi: [10.1097/MD.0000000000000709](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000709)

(received 03.02.2022, accepted 11.03.2022)

(одержано 03.02.2022, затверджено 11.03.2022)

Information about the authors/Відомості про авторів

Редько Сергій Іванович, асистент кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, НН МІ, СумДУ (E-mail: s.redko@med.sumdu.edu.ua, тел. 0660827869).

Шкатула Юрій Васильович, д.м.н., професор кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, НН МІ, СумДУ

Ткаченко Юлія Анатоліївна, к.м.н., асистент кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, НН МІ, СумДУ

Стебловська Діана Андріївна, студентка 5 курсу, група МЦ 707, НН МІ, СумДУ

ABSTRACT

Ben Otmen Mabrouk¹

Yuriy M. Nechytailo¹

<https://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

Tetiana M. Mikheeva¹

<https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>

Dmytro Yu. Nechytailo²

<https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>

¹Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine;

²Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

CHANGES IN VENTILATION FUNCTION AND RESERVES OF GAS EXCHANGE IN CHILDREN WITH ACUTE BRONCHITIS

Among the diseases of the lower part of respiratory system in children, acute bronchitis dominates, often with obstructive syndrome and ventilation disorders. To assess the severity of the obstructive syndrome spirometry is used, which is the "gold standard" for this purpose. It combines two groups of tests: spirometry – graphical recording of changes in lung volumes during respiratory movements and pneumotachography – graphical recording of the air flow velocity during tidal and forced breathing. Among modern methods, non-invasive determination of blood oxygen saturation with pulse oximetry is becoming increasingly popular. The combined use of spirometry and pulse oximetry makes it possible to determine accurately the state and reserves of the cardiorespiratory system in a wide range of pathological changes.

Objective. To learn the features of ventilation function and gas exchange in children with acute bronchitis.

Materials and methods. The paper analyzes the results of a survey of 59 children with acute bronchitis. Patients underwent a clinical examination, spirometry, pulse oximetry; breath-hold tests were performed. The results of spirometry and pulse oximetry were compared with the data of clinically healthy children (23 children).

Results. In children, the severity of bronchitis was moderate according to the BSS- 7.79 ± 0.19 points, 30 patients had symptoms of obstructive syndrome. Spirometry recorded a decrease in forced respiratory volumes, peak forced expiratory flow and inspiratory flow. Pulse oximetry showed a relatively lower level of oxygen saturation in patients, which worsened during breath-hold tests. The obtained results indicate impaired ventilation and gas exchange in children with bronchitis, even with a mild course of the disease, especially in the presence of obstructive phenomena. Compensatory mechanisms for maintaining blood saturation based mainly on an increase in systemic blood flow due to an increase in heart rate.

Conclusions. In acute bronchitis in children, ventilation and gas exchange rates decrease, even in those patients with a mild course. Compensatory mechanisms for maintaining blood saturation are based mainly on increased systemic blood flow due to increased heart rate.

Key words: children, acute bronchitis, spirometry, lung ventilation, pulse oximetry.

Corresponding author: Tetiana M. Miheeva, Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

e-mail: tmikheieva@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Бен Отмен Мабрук¹Юрій М. Нечитайло¹<https://orcid.org/0000-0003-3050-961X>Тетяна М. Міхєєва¹<https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>Дмитро Ю. Нечитайло²<https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>

¹Кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна;

² Кафедра педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна

ЗМІНИ ВЕНТИЛЯЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ТА РЕЗЕРВІВ ГАЗООБМІНУ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМ БРОНХІТОМ

Вступ. Серед захворювань нижніх відділів дихальної системи у дітей домінує гострий бронхіт, часто з обструктивним синдромом та порушеннями вентиляції. Для оцінки тяжкості обструктивного синдрому була застосована спірометрія, яка на сьогодні є «золотим стандартом» для цієї мети. Вона об'єднує дві групи тестів: спірографію – графічну реєстрацію змін легеневих об'ємів під час виконання дихальних рухів та пневмотахографію – графічну реєстрацію швидкості руху потоку повітря під час спокійного та форсованого дихання. Серед сучасних методик все більшу популярність набуває неінвазивне визначення сатурації крові киснем за допомогою пульсоксиметрії. Спільне застосування спірометрії та пульсоксиметрії надає можливість достатньо точно встановити стан та резерви кардіореспіраторної системи у широкому діапазоні патологічних змін.

Мета роботи. Вивчити особливості вентиляційної функції та газообміну в дітей з гострим бронхітом.

Матеріали і методи. У роботі проаналізовано результати обстеження 59 дітей з гострим бронхітом. У пацієнтів проводилося клінічне обстеження, спірометрія, пульсоксиметрія, виконувалися тести із затримкою дихання. Результати спірометрії і пульсоксиметрії порівнювалися із даними клінічно здорових дітей (23 дитини).

Результати. У дітей тяжкість перебігу бронхіту була середньою – за шкалою BSS-7,79 ± 0,19 балів, у 30 хворих були явища обструктивного синдрому. При спірометрії реєструвалося зменшення форсованих дихальних об'ємів, пікової швидкості форсованого видиху та вдиху. При пульсоксиметрії відмічено відносно нижчий рівень сатурації киснем у хворих, який погіршувався при проведенні тестів із затримкою дихання. Отримані результати вказують на порушення вентиляції та газообміну у дітей з гострим бронхітом навіть при нетяжкому перебігу хвороби і особливо при наявності обструктивних явищ. Компенсаторні механізми для підтримки сатурації крові базуються переважно на збільшенні системного кровотоку за рахунок зростання ЧСС.

Висновки. При гострому бронхіті у дітей зменшуються показники вентиляції та газообміну навіть при нетяжкому перебігу. Компенсаторні механізми для підтримки сатурації крові базуються переважно на збільшенні системного кровотоку за рахунок зростання ЧСС.

Ключові слова: діти, гострий бронхіт, спірометрія, вентиляція легень, пульсоксиметрія.

Автор, відповідальний за листування: Тетяна М. Міхєєва, кафедра педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна
e-mail: tmikhieieva@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Mabrouk BO, Nechytailo YuM, Mikheeva TM, Nechytailo DYU. [Changes in ventilation function and reserves of gas exchange in children with acute bronchitis]. EUMJ. 2022;10(1):57-63

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):57-63](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):57-63)



INTRODUCTION/ВСТУП

Захворювання дихальної системи займають чільне місце в патології дитячого віку [1]. Майже у кожній четвертій дитини з респіраторними ураженнями в процес запалення залучаються бронхи з розвитком гострого бронхіту (ГБ), до якого часто приєднуються порушення вентиляційної функції за рахунок обструктивного синдрому [2]. Значна частота захворювання у дітей обумовлена анатомо-фізіологічними властивостями дихальних шляхів та незрілістю імунного захисту. Дихальна система виконує багато функцій, серед яких основною є обмін газів крові. Газообмін змінюється в широкому діапазоні при різних фізіологічних та патологічних станах – внаслідок фізичного навантаження, при зниженні парціального тиску кисню в повітрі, при респіраторних та загальних захворюваннях тощо [2]. Крім того, в умовах захворювання, коли потрібне підвищення споживання O_2 і виділення CO_2 , часто є необхідною більша ефективність вентиляції і газообміну [3]. Забезпечення максимального рівня газообміну досягається при оптимальній за об'ємом та швидкістю вентиляції, а в умовах захворювання дихальної системи саме ці показники її функціонування є важливими для побудови тактики лікування [4]. Спірометрія на сьогодні є «золотим стандартом» для виявлення обструктивної та рестриктивної респіраторної патології, різних хронічних станів [5, 6]. Спірометрія, як метод функціонального обстеження легень, об'єднує дві групи тестів: спірографію – графічну реєстрацію змін легневих об'ємів під час виконання дихальних рухів та пневмотахографію – графічну реєстрацію швидкості руху потоку повітря під час спокійного та форсованого дихання, іноді з провокаційними бронхоконстрікторними тестами чи прийомом бронхолітичних препаратів. З іншого боку, важливою є оцінка ефективності обміну газів крові. Серед сучасних методик все більшу популярність набуває неінвазивне визначення сатурації крові киснем за допомогою пульсоксиметрії [7, 8]. Спільне застосування спірометрії та пульсоксиметрії надає можливість достатньо точно встановити стан та резерви кардіореспіраторної системи у широкому діапазоні патологічних змін.

Мета дослідження. Вивчити особливості вентиляційної функції та газообміну в дітей з гострим бронхітом.

Матеріал і методи дослідження

У роботі проаналізовано результати обстеження 59 дітей у віці 10–16 років (середній вік $11,6 \pm 0,7$ років), які перебували на стаціонарному лікуванні у дитячій лікарні з приводу гострого бронхіту. Хворі були розділені на дві групи: першу склали діти з гострим обструктивним бронхітом (30 осіб), другу – з бронхітом без явищ обструкції (29 осіб). Критеріями виключення були хронічні легеневі захворювання та супутня патологія. У пацієнтів вивчалася клінічна симптоматика, тяжкість перебігу з оцінкою за шкалою BSS та наявність бронхообструкції [9]. Проводилося антропометричне обстеження, спірометрія, пульсоксиметрія, виконувалися тести із затримкою дихання. Спірометрію проводили без додаткових тестів, починаючи з показників, які не потребують зусиль і не ведуть до втоми дітей. Обстеження складалося із трьох дихальних тестів. Спочатку аналізувалися показники життєвої ємності легень та її складових, потім пневмотахометричні показники та дані максимальної вентиляції легень. Результати спірометрії і пульсоксиметрії порівнювалися із даними клінічно здорових дітей відповідного віку (23 дитини) отриманими під час профоглядів. Комісією з питань біоетики Буковинського державного медичного університету було встановлено, що всі дослідження проведені на основі поінформованої згоди і не суперечать основним положенням GCP, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Результати обстеження порівнювалися між групами та оброблялися методами статистики з використанням програми Statistica 6,0 (StatSoft) з обрахунком середньої арифметичної величини (M) та її похибки (m). Для твердження про вірогідність різниці враховувалася загальноприйнята в медикобіологічних дослідженнях величина рівня ймовірності (p). Всі p-значення були двобічними і $p < 0,05$ вважалися статистично значимими.

Результати та їх обговорення

У госпіталізованих дітей переважав ГБ середньої тяжкості – показник BSS у першу добу склав $7,79 \pm 0,19$ балів, реєструвалася незначно підвищена температура тіла ($37,4 \pm 0,3$ °C та $37,5 \pm 0,5$ °C, відповідно у першій та другій групі), хоча у частини дітей (20,3 %) температура була понад 38 °C. Розвитку ГБ передували

прояви гострої респіраторної інфекції у верхніх відділах, серед яких ларинготрахеїт спостерігався у 32,2 % дітей. Основним клінічним синдромом був кашель, який мав переважно сухий характер, інтенсивність його була більшою у дітей з явищами обструкції. Впродовж дня інтенсивність кашлю мінялася – найменшою була в ранкові години, у вечірній час значно зростала, особливо у дітей першої групи з вірогідною різницею з показником другої групи.

На другий-третій день перебування у стаці-

онарі дітям проводилася спірометрія, результати якої порівнювалися із даними здорових дітей відповідного віку (табл. 1). Отримані показники, за винятком частоти дихання (ЧД), вірогідно відрізнялися від результатів контрольної групи. Між дослідними групами також реєструвалися вірогідні зміни пневмотахометричних тестів, та окремих показників дихальних об'ємів (дихальний та хвилинний об'єми, максимальна волятильна вентиляція).

Таблиця 1 – Показники спірометрії у обстежених дітей

Показник	Група дітей		
	Перша (30 дітей)	Друга (29 дітей)	Контрольна (23 дітей)
ЧД	22,3 ± 0,84	22,9 ± 0,70	21,5 ± 1,42
ФЖЄЛ (л)	2,32 ± 0,08*	2,60 ± 0,14*	3,19 ± 0,09
ОФВ ₁ (л)	2,29 ± 0,08*	2,58 ± 0,10***	3,07 ± 0,08
ОФВ ₁ /ЖЄЛ (%)	89,3 ± 1,88*	94,5 ± 0,50***	97,1 ± 0,08
ДО, дихальний об'єм (л)	0,62 ± 0,05*	0,79 ± 0,06**	0,80 ± 0,04
ПШВ, пікова швидкість видиху, PEF (л/сек)	4,02 ± 0,18*	5,18 ± 0,26***	6,50 ± 0,26
ПШВД, пікова швидкість вдиху, PIF (л/сек)	2,56 ± 0,18*	3,65 ± 0,26**	4,12 ± 0,31
МОШ, миттєві об'ємні швидкості, 25 % (л/сек)	3,50 ± 0,16*	4,84 ± 0,22***	6,23 ± 0,20
МОШ 50 % (л/сек)	2,76 ± 0,16*	3,75 ± 0,22***	5,31 ± 0,14
МОШ 75 % (л/сек)	1,96 ± 0,07*	2,41 ± 0,13***	3,63 ± 0,12
МСОШ 25–75 %, максимальна середня об'ємна швидкість видиху (л/сек)	2,62 ± 0,07*	3,54 ± 0,12***	5,03 ± 0,13
ХОД, хвилинний об'єм дихання (л)	13,8 ± 0,34*	18,1 ± 0,74**	17,2 ± 1,12
МВВ, максимальна волятильна вентиляція (л)	75,8 ± 1,73*	90,6 ± 3,51***	107,6 ± 3,14

Примітка: * – вірогідність різниці з контрольною групою, ** – вірогідність різниці між першою та другою групами, $p < 0,05$

Добре відомо, що з усіх спірометричних показників при обструктивних станах найбільш інформативним є максимальний об'єм повітря, що видихає пацієнт при форсованому диханні за 1 секунду – ОФВ₁ [5]. Цей показник найбільш точно відображає стан легень та повітроносних шляхів і найчастіше використовується в клінічній практиці та в наукових дослідженнях. В нашому дослідженні встановлено його зменшення не тільки у дітей з вираженим обструктивним синдромом, але і у дітей з ГБ без обструкції, з вірогідною різницею між усіма групами.

Зменшення форсованих дихальних об'ємів

тісно пов'язане також із піковою швидкістю форсованого видиху (рис. 1) та вдиху. В роботі ці два показники мають вірогідну різницю між всіма групами. Можна вважати що при ГБ вони знижуються не тільки внаслідок виражених обструктивних явищ, але і через запалення дихальних шляхів з набряком, зменшення еластичності стінок бронхів, накопичення слизу та продуктів десквамації слизової тощо. При цьому, пікова швидкість форсованого вдиху також помітно відрізняється у першій групі дітей в порівнянні з другою ($2,56 \pm 0,18$ л проти $3,65 \pm 0,26$ л, $p < 0,05$).



Рисунок 1 – Показники пікової швидкості форсованого видиху

При проведенні запису пульсоксиметрії, після оцінки початкових показників, виконувався тест із затримкою дихання на вдиху. Хоча вихідний рівень сатурації крові киснем (SPO_2) знаходився в межах 95–99 %, що відповідає нормальним показникам, але між групами була

встановлена вірогідна різниця – найнижчий рівень був у дітей першої групи ($98,6 \pm 0,04$ %), в другій він був дещо вищим ($98,8 \pm 0,03$ %), але обидва показники були меншими ніж контрольній групі ($99,0 \pm 0,01$ %) ($p < 0,05$) (рис. 2).

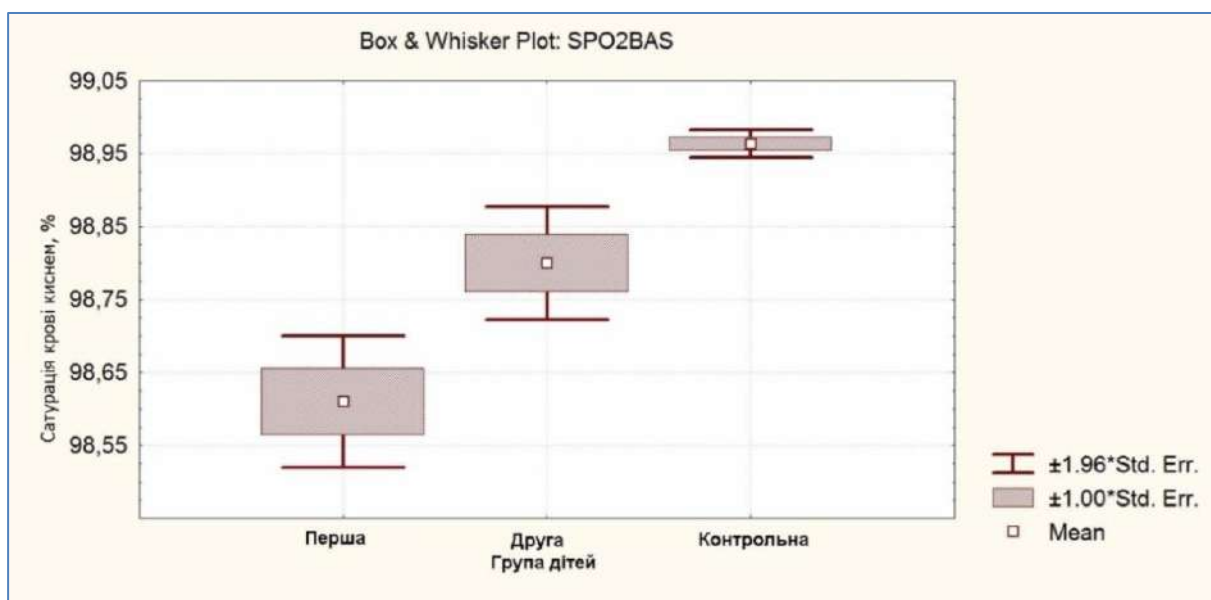


Рисунок 2 – Вихідний рівень сатурації крові киснем в групах обстежених дітей

Порівняння рівня сатурації та частоти серцевих скорочень (ЧСС) у дітей дослідних груп після проведення тесту із довільною затримкою дихання на глибокому вдиху показало компенсаторне зростання частоти пульсу для збереження

ефективного кровотоку і насичення крові киснем. Середня тривалість затримки дихання не різнилася між групами і склала у першій групі – $35,8 \pm 2,27''$, у другій – $37,8 \pm 2,63''$ та в контрольній – $36,7 \pm 1,60''$. При цьому найбільше зростання

ЧСС реєструвалося у дітей першої групи, яке було до того ж недостатнім для підтримання рівня сатурації, який склав у середньому $94,8 \pm 0,48\%$, а у 7-ми дітей (23,3 %) він був нижче 94 % (рис. 3). В другій групі рівень сатурації

склав у середньому $97,6 \pm 0,08\%$ та не знижувався нижче 95 % у жодної дитини. В контрольній групі рівень сатурації склав у середньому $98,5 \pm 0,07\%$, також без реєстрації зниження нижче 95 % у жодної дитини.

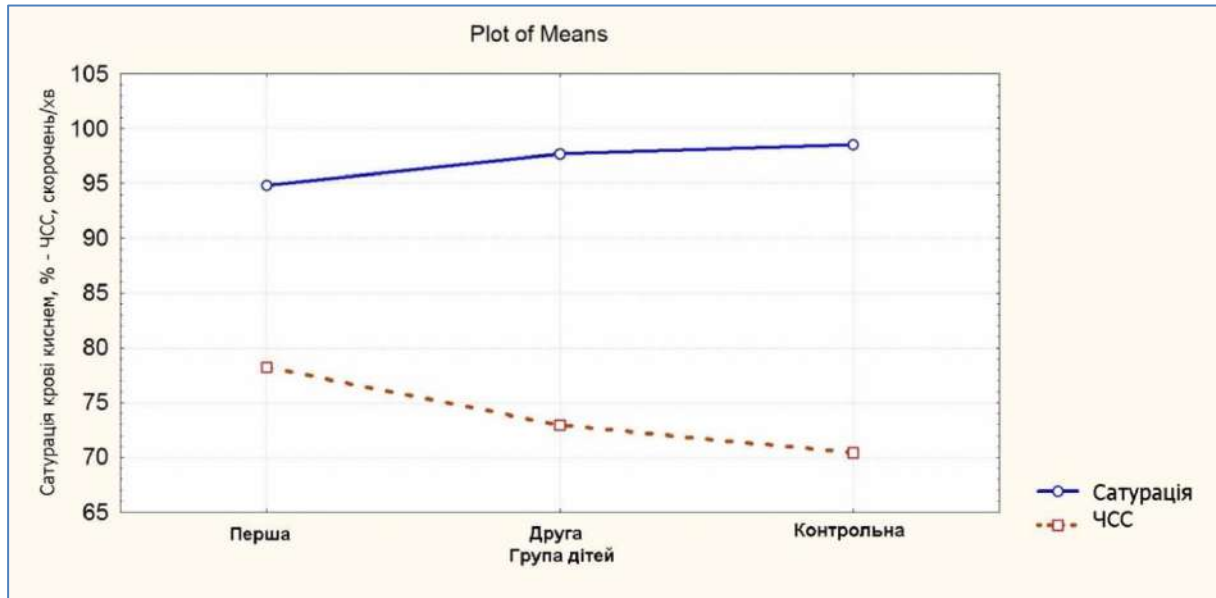


Рисунок 3 – Показники частоти пульсу та рівня сатурації крові після тесту із затримкою дихання

Отримані результати вказують на порушення вентиляції та газообміну у дітей з ГБ навіть при нетяжкому перебігу хвороби і особливо в умовах наявності обструктивних явищ. При цьому з боку газообміну виникає відносна гіпоксемія, що реєструється за пульсоксиметрією, та відносна гіперкапінія, проявами якої є регуляторний вплив на ЧД та ЧСС [2]. Італійські науковці (Rusconi F et al.) провели ретроспективне до-

слідження у дітей 7 років, які впродовж перших двох років життя хворіли на ГБ, і встановили наявність спірометричних змін у тих хто під час хвороби мав обструктивний синдром [3]. У висновку дослідження вони вказали на програмуючий характер перенесеного в ранньому дитинстві обструктивного ГБ на зниження вентиляційних показників дихальної системи.

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

Таким чином, підсумовуючи викладені дані можна відмітити, що у дітей з гострим бронхітом за рахунок обструктивних явищ зменшуються пікові швидкості руху повітря по дихальним шляхам, що приводить до зменшення рівня газообміну. Компенсаторні механізми для підтримки

сатурації крові базуються переважно на збільшенні системного кровотоку за рахунок зростання частоти серцевих скорочень. Реєструється також зменшення резервів кардіореспіраторної системи, що виявляється довільними гіпоксичними тестами із затримкою дихання.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективним при подальших дослідженнях є вивчення можливостей корекції виявлених порушень та оцінка їх впливу в якості фактору ризику обструктивних захворювань в майбутньому.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Antypkin YuH, Volosovets OP, Maidannyk VH. Dynamics of morbidity and prevalence of bronchopulmonary pathology in children. *Modern pediatrics*. 2016; 2(74): 73-77.
2. Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur Respir J*. 2015 Jan;45(1):227-43. doi: [10.1183/09031936.00039214](https://doi.org/10.1183/09031936.00039214).
3. Rusconi F, Lombardi E, Spada E et al. Lung function at school age in infants with lower respiratory tract infections with and without wheezing: A birth cohort study. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Jan 19. doi: [10.1002/ppul.25835](https://doi.org/10.1002/ppul.25835).
4. Mahut B, Bokov P, Beydon N, Delclaux C. Longitudinal assessment of loss and gain of lung function in childhood asthma. *J Asthma*. 2022 Jan 3:1-8. doi: [10.1080/02770903.2021.2023176](https://doi.org/10.1080/02770903.2021.2023176).
5. Reinsberg M, Siebert S, Dreher C et al. Predictors of airway hyperresponsiveness in symptomatic children with normal spirometry and suspicious of possible asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021 Dec 10:1-9. doi: [10.1159/000520670](https://doi.org/10.1159/000520670).
6. Klain A, Indolfi C, Dinardo G et al. Covid-19 and spirometry in this age. *Ital J Pediatr*. 2022 Jan 18;48(1):11. doi: [10.1186/s13052-022-01199-5](https://doi.org/10.1186/s13052-022-01199-5).
7. Ewerlöf M, Salerud EG, Strömberg T, Larsson M. Estimation of skin microcirculatory hemoglobin oxygen saturation and red blood cell tissue fraction using a multispectral snapshot imaging system: a validation study. *J Biomed Opt*. 2021 Feb;26(2):026002. doi: [10.1117/1.JBO.26.2.026002](https://doi.org/10.1117/1.JBO.26.2.026002).
8. Nitzan M, Nitzan I, Arieli Y. The various oximetric techniques used for the evaluation of blood oxygenation. *Sensors (Basel)*. 2020 Aug 27;20(17):4844. doi: [10.3390/s20174844](https://doi.org/10.3390/s20174844). PMID: 32867184; PMCID: PMC7506757.
9. Abaturov OIe, Tokareva NM. Possibilities of using the Bronchitis Severity Score scale to evaluate the effectiveness of treatment of acute bronchitis in children. *Child's health*. 2020;6(15):420-428. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.6.2020.215527>

(received 17.02.2022, accepted 09.04.2022)

(одержано 17.02.2022, затверджено 09.04.2022)

Information about the authors/Відомості про авторів

Нечитайло Ю. М. – д.мед.н., професор, зав. кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Ел. адреса: nechitailo.yuri@bsmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

Мабрук Б. О. – аспірант кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Міхєєва Т. М. – к.мед.н., асистент кафедри педіатрії, неонатології та перинатальної медицини Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Ел. адреса: tmikheieva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7978-1983>

Нечитайло Д. Ю. – д.мед.н, професор кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

Ел. адреса: dnechit@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9952-7552>



ABSTRACT

**Yuriy O. Ataman,
Lina V. Pryimenko,**

*Department of Physical Therapy,
Occupational Therapy and Sports
Medicine, Sumy State University,
Sumy, Ukraine*

STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MANIFESTATIONS OF AUTONOMIC DYSFUNCTION AND HYPERTENSION SEVERITY

Introduction. Hypertension is one of the most common diseases of the cardiovascular system, which is observed in the majority of the working population of Ukraine and around the world. Autonomic dysfunction syndrome is one of the first manifestations and precursors of hypertension.

Materials and Methods. The study included 81 patients with hypertension and autonomic dysfunction. Patients were divided into 3 groups depending on blood pressure. To assess the pathology data, blood pressure was measured according to the 2018 recommendation and patients were surveyed according to a standard questionnaire to identify autonomic disorders by Vein.

Results. When assessing the prevalence of symptoms of autonomic dysfunction in the study groups, there was a weak dependence of their occurrence with the severity of hypertension, even in patients with mild hypertension there was a significant frequency of symptoms, which cannot but adversely affect patients' quality of life. Assessing the severity of symptoms of autonomic dysfunction, the prevalence of symptoms such as palpitations, sweating, periodic discoloration of the extremities and paroxysmal headaches in the first group (the most favorable course of high blood pressure). For the second group, the most severe were symptoms such as intermittent numbness of the fingers and shortness of breath. The rank correlation between the degree of hypertension and the severity of autonomic dysfunction was 0.103 ($p = 0.302$), which indicates a positive correlation between these parameters, but the relationship was weak and did not acquire statistical significance.

Conclusion. In patients with a combination of hypertension and autonomic dysfunction, the symptoms of the latter are common at any severity of hypertension. The relationship between the severity of hypertension and autonomic dysfunction could not be established, among hemodynamic indicators, pulse blood pressure was most correlated with the index of autonomic dysfunction.

Keywords: autonomic dysfunction, hypertension, blood pressure, hemodynamics, autonomic dysfunction index.

Corresponding author: Lina V. Pryimenko, Department of Physical Therapy, Occupational Therapy and Sports Medicine, Sumy State University, Sumy, Ukraine
e-mail: linabumeister97@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Юрій О. Атаман,
Ліна В. Прийменко,

*Кафедра фізичної терапії, ерго-
терапії та спортивної медици-
ни, Сумський державний універ-
ситет, м. Суми, Україна*

ВИВЧЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ ПРОЯВІВ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ З СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Вступ. Артеріальна гіпертензія є одним з найбільш поширених захворювань серцево-судинної системи, що спостерігається у більшості працездатного населення України та цілого світу. Синдром вегетативної дисфункції виступає одним з перших проявів та передвісників артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи. В дослідженні включено 81 пацієнта з артеріальною гіпертензією та вегетативною дисфункцією. Пацієнти були розподілені на 3 групи залежно від рівня артеріального тиску. Для оцінки даних патології проводилось офісне вимірювання артеріального тиску згідно рекомендації 2018 року та анкетування хворих за стандартним опитувальником для виявлення вегетативних порушень А.М. Вейна.

Результати. При оцінці поширеності симптомів вегетативної дисфункції в досліджуваних групах відмічається слабка залежність їх появи зі ступенем тяжкості гіпертензії, навіть у пацієнтів з першим ступенем артеріальної гіпертензії відмічалася значна частота симптомів, що не може не чинити несприятливий вплив на якість життя пацієнтів. Оцінюючи вираженість симптомів вегетативної дисфункції відмічається превалювання таких симптомів як серцебиття, підвищена пітливість, періодична зміна кольору кінцівок та нападopodobні головні болі в групі АГ-1, а для групи АГ-2 найтяжчим виявився перебіг таких симптомів, як періодичне оніміння пальців та відчуття нестачі повітря. Рангова кореляція між ступенем артеріальної гіпертензії та вираженості вегетативної дисфункції склала 0,103 ($p = 0,302$), що свідчить про наявність позитивної кореляції між зазначеними параметрами, але зв'язок був слабким та не набув статистичної значущості.

Висновки. У пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та вегетативної дисфункції симптоми останньої є поширеними при будь-якому ступені тяжкості артеріальної гіпертензії. Зв'язок між тяжкістю проявів артеріальної гіпертензії та вегетативної дисфункції встановити не вдалося, серед гемодинамічних показників пульсовий артеріальний тиск найбільшою мірою корелював з індексом вегетативної дисфункції.

Ключові слова: вегетативна дисфункція, артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, гемодинаміка, індекс вегетативної дисфункції.

Автор, відповідальний за листування: Ліна В. Прийменко, кафедра фізичної терапії, ерготерапії та спортивної медицини, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
e-mail: linabumeister97@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Ataman YuO, Pryimenko LV. [Study of the relationship between manifestations of autonomic dysfunction and hypertension severity]. EUMJ. 2022;10(1):64-70

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):64-70](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):64-70)

INTRODUCTION/ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш розповсюджених серцево-судинних захворювань і однією з найбільш актуальних ме-

дичних проблем у всьому світі [2]. Це обумовлено значною розповсюдженістю даної патології, недостатнім контролем артеріального тиску (АТ) серед населення, що призводить до висо-

кого рівня інвалідизації і передчасної смерті [1]. Наявність підвищеного АТ у більшості випадків протікає латентно або малосимптомно, такий же перебіг мають більшість хронічних ускладнень, а необхідність гемодинамічного контролю зумовлюється, перш за все, високою вірогідністю розвитку гострих судинних катастроф, серед яких чільне місце посідають інфаркти головного мозку та міокарда [3].

Окремою проблемою сучасної медицини залишається вивчення поширених розладів автономної нервової системи, зокрема вегетативної дисфункції (ВД). Синдром має переважно суб'єктивні прояви, що можуть виявляти себе появою скарг практично з боку всіх органів і систем, проте у ряду пацієнтів спостерігаються об'єктивні порушення ортостатичної толерантності, що виявляють себе неадекватною реакцією серцево-судинної системи на постуральні виклики з появою синкопальних станів, тахікардії, гіпотензії та ін. За рядом даних частота появи ВД при АГ зростає [3, 4].

Приєднання до перебігу АГ синдрому вегетативної дисфункції (ВД) супроводжується погіршенням якості життя пацієнтів, зниженням їх працездатності, психосоматичними розладами, зниженням ефективності лікування. При цьому, не до кінця встановленим залишається прогностичне значення ВД, її зв'язок з перебігом АГ та факторами серцево-судинного ризику [5]. Зок-

рема залишається відкритим питання стосовно того, наскільки симптоми ВД є вираженими при тяжкому перебігу АГ, зазначене є важливим з огляду на вибір методу контролю АТ (домашній чи амбулаторний моніторинг), підбір препаратів, які б не тільки контролювали АТ в межах нормальних значень та чинили б прогностичний вплив, але й здійснювали б корекцію симптомів вегетативних порушень [4].

Мета дослідження. Вивчення зв'язку проявів ВД з ступенем тяжкості АГ.

Матеріали та методи дослідження

Відповідно до мети дослідження було обстежено 81 хворого (30 жінок та 51 чоловіка, віком 37–93 років, середній вік – $68,99 \pm 14,13$) з АГ та ВД. У всіх пацієнтів був ретельно зібраний анамнез та скарги, проведено фізикальне обстеження та отримана інформаційна згода пацієнта на участь у дослідженні. Пацієнтам проводилось вимірювання АТ згідно рекомендацій 2018 року [7]. У ході обстеження було виключено симптоматичне підвищення АТ та діагностовано синдром АГ. Згідно показників АТ пацієнти були розподілені на 3 групи відповідно до ступеня АГ. Зокрема, АГ 1 ступеня діагностовано у 26 (32,1 %) пацієнтів (група АГ-1), 2 ступеня (група АГ-2) – у 39-х (48,15 %) хворих, 3 ступеня (група АГ-3) – у 16 (19,75 %) осіб. Середні показники АТ в досліджуваних групах наведено у таблиці 1.

Таблиця 1 – Порівняльна характеристика гемодинамічних показників в досліджуваних групах

	АГ I СТ + ВД	АГ II СТ + ВД	АГ III СТ + ВД	P
САТ	146,73 (6,31543)	161,79 (7,65087)	180,94 (10,3632)	< 0,001
ДАТ	89,77 (3,49065)	93,85 (6,33095)	107,5 (7,74597)	< 0,001
ПАТ	56,19 (6,79423)	67,95 (10,86508)	73,44 (14,22659)	< 0,001
СерАТ	109,27 (3,02731)	116,44 (4,48855)	132,19 (5,51626)	< 0,001
ЧСС	72,65 (9,95165)	73,62 (9,41336)	72,62 (6,2703)	0,919

Примітка: САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ПАТ – пульсовий артеріальний тиск; СерАТ – середній артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень

При аналізі показників у гендерному аспекті (табл. 2), можна відмітити, що у чоловіків та жінок першої та другої груп відмінностей майже не спостерігалось. Наглядні зміни визначаються практично всіх показників, окрім частоти серце-

вих скорочень, у пацієнтів жіночої та чоловічої статі третьої групи. Середній САТ жінок з третім ступенем АГ був вище на 8 %, ніж аналогічний показник у чоловіків.

Таблиця 2 – Порівняльна характеристика гемодинамічних показників в досліджуваних групах у гендерному аспекті

	АГ I СТ + ВД		АГ II СТ + ВД		АГ III СТ + ВД		P	
	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж
САТ	147,19 (7,0637)	146 (5,16398)	160,48 (7,56716)	163,33 (7,66965)	180,94 (10,3632)	195 (7,07107)	< 0,001	> 0,05
ДАТ	90,25 (3,69685)	89 (3,16228)	94,29 (6,54654)	93,85 (6,33095)	107,14 (8,2542)	110 (0)	< 0,001	> 0,05
ПАТ	55,69 (6,99256)	57 (6,74949)	66,86 (10,85233)	67,95 (10,86508)	71,79 (14,35902)	85 (7,07107)	0,002	> 0,05
СерАТ	110 (3,24551)	108,1 (2,33095)	116,49 (4,70526)	116,44 (4,48855)	131,29 (5,26861)	138,5 (2,12132)	< 0,001	> 0,05
ЧСС	72,38 (10,56961)	73,1 (9,40981)	73,11 (9,74007)	73,62 (9,41336)	73 (6,45696)	70 (5,65685)	0,878	> 0,05

Для підтвердження наявності ВД та визначення її вираженості проводилось анкетування хворих за стандартним опитувальником для виявлення вегетативних порушень А. М. Вейна [6], який включає в себе: схильність до почервоніння/збліднення обличчя, оніміння або похолодання пальців кистей, стоп, зміну кольору (збліднення, почервоніння, синюшність) пальців кистей, стоп, підвищену пітливість, відчуття серцебиття, «завмирання», «зупинки серця», відчуття утрудненого дихання (почуття нестачі повітря, прискорене дихання), порушення функції шлунково-кишкового тракту (схильність до запорів/проносів, здуття живота, біль), непритомність, нападоподібні головні болі, зниження

працездатності, порушення сну. Сума балів, що перевищувала 15 свідчила про наявність ВД.

Отримані дані були оброблені за допомогою вебресурсу *socscistatistics.com*. Використовувалися методи порівняльної статистики, зокрема метод ANOVA для незалежних вибірок, зв'язок між ступенем АГ та вираженістю ВД встановлювали за допомогою рангової кореляції Спірмена, зв'язок між значеннями САТ, ДАТ, ПАТ, СерАТ та показником ВД визначали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Статистично значимим вважався критерій $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. У таблиці 3 зазначено поширеність симптомів, що спостерігалися у пацієнтів досліджуваних груп.

Таблиця 3 – Частота симптомів вегетативної дисфункції у пацієнтів з АГ

	АГ I СТ + ВД	АГ II СТ + ВД	АГ III СТ + ВД	P
Схильність до почервоніння/блідності обличчя (%)	9 (34,62 %)	7 (17,95 %)	8 (50 %)	0,048
Періодичне оніміння пальців (%)	10 (38,46 %)	16 (41 %)	3 (18,75 %)	0,277
Періодична зміна кольору пальців кінцівок (%)	7 (26,9 %)	1 (2,56 %)	3 (18,75 %)	0,015
Підвищена пітливість (%)	8 (30,77 %)	10 (25,64 %)	2 (12,5 %)	0,403
Серцебиття, перебої в ділянці серця (%)	14 (53,85 %)	20 (51,28 %)	6 (37,5 %)	0,557
Відчуття нестачі повітря (%)	13 (50 %)	20 (51,28 %)	7 (43,75 %)	0,876
Розлади ШКТ (%)	7 (26,9 %)	7 (17,95 %)	5 (31,25 %)	0,503
Синкопи (%)	2 (7,69 %)	13 (33,33 %)	5 (31,25 %)	0,053
Нападоподібні головні болі (%)	11 (42,31 %)	12 (30,7 %)	5 (31,25 %)	0,601
Зниження працездатності на момент огляду (%)	16 (61,54 %)	24 (61,54 %)	10 (62,5 %)	0,997
Розлади сну (%)	5 (19,23 %)	18 (46,15 %)	9 (56,25 %)	0,029

За переважною більшістю показників статистично значимих відмінностей у поширеності симптомів виявлено не було. Зазначене стосується досить тяжких симптомів, як синкопи чи нападоподібні головні болі, а також суб'єктивних відчуттів з боку системи кровообігу, шлунково-кишкового тракту, працездатності тощо. Тільки у пацієнтів групи з тяжкою гіпертензією (АГ-3) більш поширеними були такі прояви ВД, як схильність до почервоніння/блідості обличчя ($p = 0,049$), розлади сну ($p = 0,029$); з іншого боку, періодична зміна кольору пальців кінцівок частіше спостерігалася у пацієнтів групи АГ-1 ($p = 0,015$). Якщо вести мову про синкопи, то найбільш ймовірною їх поява була в групі пацієнтів з помірною, а не тяжкою АГ, хоча показник p при порівнянні досліджуваного контингенту статистичної значимості не набув. Таким чином, оцінюючи поширеність симптомів ВД в досліджуваних групах можна заключити, що відмічається

слабка залежність їх появи зі ступенем тяжкості гіпертензії, навіть у пацієнтів з першим ступенем АГ відмічалася значна частота симптомів, що не могло не чинити несприятливий вплив на якість життя пацієнтів.

Наступним нашим завданням була оцінка ступеню вираженості ВД в досліджуваних групах. Як зазначено нижче (табл. 4), перебіг ВД не залежав від ступеня АГ. Зазначене стосується як інтегративного показника – індексу Вейна, так і тяжкості окремих симптомів. Більше того, вираженість таких симптомів як серцебиття, підвищена пітливість, періодична зміна кольору кінцівок та нападоподібні головні болі, була найвищою в групі АГ-1, а для групи АГ-2 найтяжчим виявився перебіг таких симптомів, як періодичне оніміння пальців та відчуття нестачі повітря. Пацієнт третьої групи (АГ-3) найчастіше скаржились на схильність до почервоніння обличчя, розлади сну та зниження працездатності.

Таблиця 4 – Вираженість симптомів вегетативної дисфункції у пацієнтів з АГ

	АГ I СТ + ВД	АГ II СТ + ВД	АГ III СТ + ВД	P
Індекс Вейна (бали)	20,85 (5,35681)	21,13 (4,77482)	21,44 (5,30369)	0,649
Схильність до почервоніння/блідості обличчя (бали)	1,04 (1,45549)	0,54 (1,16633)	1,5 (1,54919)	0,154
Періодичне оніміння пальців (бали)	1,35 (1,76505)	1,38 (1,71088)	0,62 (1,36015)	0,401
Періодична зміна кольору пальців кінцівок (бали)	1,35 (2,26172)	0,13 (0,80064)	0,94 (2,01556)	0,234
Підвищена пітливість (бали)	1,23 (1,88271)	1,03 (1,76944)	0,5 (1,36626)	0,606
Серцебиття, перебої в ділянці серця (бали)	3,77 (3,55874)	3,59 (3,54459)	2,62 (3,5)	0,648
Відчуття нестачі повітря (бали)	3,5 (3,56931)	3,59 (3,54459)	3,06 (3,58643)	0,907
Розлади ШКТ (бали)	1,62 (2,71407)	1,08 (2,33266)	1,88 (2,87228)	0,693
Синкопи (бали)	0,54 (1,90223)	2,33 (3,34297)	2,19 (3,35099)	0,192
Нападоподібні головні болі (бали)	2,96 (3,52682)	2,15 (3,273)	2,19 (3,35099)	0,711
Зниження працездатності на момент огляду (бали)	3,08 (2,48069)	3,08 (2,46432)	3,12 (2,5)	0,998
Розлади сну (бали)	0,96 (2,00959)	2,31 (2,52518)	2,81 (2,56174)	0,081

Нами визначалася рангова кореляція між ступенем АГ та вираженістю ВД, показник склав 0,103 ($p = 0,302$). Зазначене свідчить, що,

хоча спостерігалася позитивна кореляція між зазначеними параметрами, зв'язок був слабким та не набув статистичної значущості. З метою

встановлення значущості окремих параметрів АТ у пацієнтів з ВД визначали коефіцієнт кореляції Пірсона. Для САТ він склав 0,121 ($p = 0,282$), ДАТ – 0,01 ($p = 0,929$), ПАТ – 0,124 ($p = 0,270$), СерАТ – 0,091 ($p = 0,419$). Хоча в усіх випадках було встановлено слабкий позитивний зв'язок, найбільшого значення показник кореляції набув при визначенні зв'язку пульсового АТ та показника ВД.

Таким чином, зважаючи на відсутність істотних відмінностей у частотному поширенню симптомів ВД, а також на відсутність значимої різниці між вираженістю дизавтономних проявів у пацієнтів з різним ступенем гіпертензії,

наявність слабого, статистично значимого зв'язку між інтенсивністю проявів ВД у досліджуваних групах, відсутність значимого зв'язку між окремими показниками офісного АТ з показником ВД можна заключити, що нам не вдалося пов'язати тяжкість проявів АГ та ВД. Це може бути свідченням того, що ВД має самостійне значення у пацієнтів з АГ, їх поєднаний перебіг може потребувати окремого підходу до спостереження за такими пацієнтами. Зазначене слід враховувати при оцінці якості життя хворих, корекція якої у випадку поєднаного перебігу цих синдромів стає ще більш важливою умовою ефективного лікування.

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

У пацієнтів з поєднаним перебігом АГ та ВД симптоми останньої є поширеними при будь-якому ступені тяжкості АГ. Зв'язок між тяжкіс

тю проявів АГ та ВД встановити не вдалося, серед гемодинамічних показників пульсовий АТ найбільшою мірою корелював з індексом ВД.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективою подальших досліджень є вивчення факторів серцево-судинного ризику у осіб з артеріальною гіпертензією різного ступеня тяжкості та вегетативною дисфункцією.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Biyanov AN, Zubov EV. [Features of autonomic regulation in children with arterial hypertension]. *Rus. Med. Almanac*. 2015;6(24):116-119.
2. Ganiev AG, Botirov AR. [Modern methods of diagnosing blood pressure in adolescents with arterial hypertension]. *Rus. Medicina Kirgizstana*. 2018;3(1):32-34.
3. Ivkina SS, Zaryankina AI, Bubnevich TE. *Sindrom Vegetativnoj Disfunkcii* [Autonomic Dysfunction Syndrome]. Gomel: GomGMU, 2018. 10 p.
4. Sheyko NI, Feketa VP. [Possibilities of using a standardized questionnaire to determine autonomous dysfunctions in young people]. *Zdobutky klinichnoyi i eksperymental'noyi medytsyny*. 2019;(2):170-174.
5. Tvorogova TM, Zaharova IN, Pshenichnikova II. [Autonomic dysfunction and diseases of the cardiovascular system in children]. *Rus. Medicinskij sovet*. 2017;(19):208-211.
6. Vejn AM. *Vegetativnye rasstrojstva*. Klinika, diagnostika, lechenie. [Vegetative disorders. Clinic, diagnosis, treatment]. Moscow: Medicine., 1998. 740 p.
7. Williams B., Mancia G. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018; 00: 15-16. Received from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehy339/5079119>

(received 17.02.2022, accepted 19.03.2022)

(одержано 17.02.2022, затверджено 19.03.2022)



Information about the authors/Відомості про авторів

Атаман Юрій Олександрович – професор, доктор медичних наук, в.о. завідувача кафедри фізичної терапії, ерготерапії та спортивної медицини Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

Прийменко Ліна Володимирівна – аспірант кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна.

ABSTRACT

Yuliia V. Repchuk

<https://orcid.org/0000-0002-5156-8814>

Larysa P. Sydoruk

<https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

*Family Medicine Department,
Bukovynian State Medical
University, Chernivtsi, Ukraine*

CORRELATIONS OF BODY MASS INDEX WITH CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON AGT (RS699) GENE POLYMORPHISM

The aim. To analyze the correlations between body mass index (BMI) and clinical and laboratory parameters in patients with essential hypertension (EAH) depending on AGT gene (rs699) polymorphism.

Materials and methods. The case-control study involved 72 patients with stage II EAH, 1–3 degrees of blood pressure (BP), high and very high cardiovascular risk (CVD) (29.16% (21) men, 70.84% (51) women). The mean age of patients was 59.87 ± 7.98 y.o. The control group consisted of 48 healthy individuals comparable in age and gender. Polymorphism of the AGT gene (rs699) was detected by polymerase chain reaction. BMI was defined as the ratio of weight to square of height (kg/m^2).

Results. The correlation matrix showed a direct relationship between BMI and anthropometric parameters of waist circumference (WC), hip circumference (HC) and WC/HC ratio ($r = 0.70\text{--}0.81$; $p \leq 0.022$), vitamin D level ($r = 0.65$; $p = 0.043$) and the reverse with the level of ionized Ca^{2+} in the blood ($r = -0.71$; $p = 0.02$) among TT-genotype carriers; in TC-genotype carriers BMI was directly related to WC and HC ($r = 0.68$; $p < 0.001$ and $r = 0.84$; $p < 0.001$), as well as the level of parathyroid hormone (PTH) ($r = 0.43$; $p = 0.004$), with a negative correlation with the level of vitamin D ($r = -0.38$; $p = 0.011$); in CC-genotype carriers, a direct link was found between BMI and WC and HC ($r = 0.73$; $p < 0.001$ and $r = 0.78$; $p < 0.001$).

Conclusions. Thus, the correlation matrix showed that BMI directly depended on the anthropometric parameters of WC, HC and/or WC/HC ($r = 0.68\text{--}0.84$; $p \leq 0.022\text{--}0.001$) regardless of the AGT gene genotypes ($r = 0.52\text{--}0.86$; $p \leq 0.02\text{--}0.001$) and inversely correlated with the ionized Ca^{2+} level in the blood ($r = -0.71$; $p = 0.02$), but only in TT-genotype carriers of the AGT gene (rs699).

Key words: arterial hypertension, BMI, AGT, rs699, obesity.

Corresponding author: Yuliia V. Repchuk, Family Medicine Department, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

e-mail: repchuk@bsmu.edu.ua

РЕЗЮМЕ

Юлія В. Репчук

<https://orcid.org/0000-0002-5156-8814>

Лариса П. Сидорчук

<https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

Кафедра сімейної медицини,
Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці,
Україна

КОРЕЛЯЦІЙ ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА З ОКРЕМИМИ КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІЙНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА AGT (RS699)

Мета роботи. Проаналізувати кореляційні зв'язки індексу маси тіла (ІМТ) з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих на есенційну артеріальну гіпертензію (ЕАГ) з урахуванням поліморфізму гена AGT (rs699).

Матеріали і методи. В одномоментному дослідженні взяло участь 72 хворих на ЕАГ II стадії, 1–3 ступенів підняття артеріального тиску (АТ), високого та дуже високого серцево-судинного ризику (ССР) (29,16 % (21) чоловіків, 70,84 % (51) жінок). Середній вік пацієнтів – 59.87 ± 7.98 років. Групу контролю склали 48 практично здорових осіб, зіставних за віком та статевим розподілом. Поліморфізм гена AGT (rs699) досліджували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. ІМТ визначали як співвідношення ваги до квадрату зросту ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Результати. Матриця кореляцій засвідчила прямий зв'язок ІМТ із антропометричними параметрами обводу талії (ОТ), обводу стегон (ОС) та співвідношення ОТ/ОС ($r = 0,70-0,81$; $p \leq 0,022$), концентрацією вітаміну Д ($r = 0,65$; $p = 0,043$) і зворотній із рівнем у крові іонізованого Ca^{2+} ($r = -0,71$; $p = 0,02$) серед носіїв ТТ-генотипу; у носіїв ТС-генотипу ІМТ напряму зв'язаний із ОТ і ОС ($r = 0,68$; $p < 0,001$ і $r = 0,84$; $p < 0,001$), а також із рівнем паратиреоїдного гормону (ПТГ) ($r = 0,43$; $p = 0,004$), за негативної кореляції із вмістом вітаміну Д ($r = -0,38$ $P = 0,011$); у хворих на ЕАГ носіїв СС-генотипу гена AGT (rs699) – прямий зв'язок ІМТ із ОТ і ОС ($r = 0,73$; $p < 0,001$ і $r = 0,78$; $p < 0,001$).

Висновки. Таким чином, матриця кореляцій засвідчила, що ІМТ напряму залежить від антропометричних параметрів ОТ, ОС та/чи ОТ/ОС ($r = 0,68-0,84$; $p \leq 0,022-0,001$) незалежно від генотипів гена AGT ($r = 0,52-0,86$; $p \leq 0,02-0,001$) і зворотно корелює із рівнем у крові іонізованого Ca^{2+} ($r = -0,71$; $p = 0,02$), але тільки у носіїв ТТ-генотипу гена AGT (rs699).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ІМТ, AGT, rs699, ожиріння.

Автор, відповідальний за листування: Юлія В. Репчук, кафедра сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

e-mail: repchuk@bsmu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Repchuk YuV, Sydorchuk LP. [Correlations of body mass index with clinical and laboratory indicators in patients with essential arterial hypertension depending on AGT (rs699) gene polymorphism]. EUMJ. 2022;10(1):71-79

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):71-79](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):71-79)

INTRODUCTION/ВСТУП

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 54 % інсультів і 47 % випадків ішемічної хвороби серця є прямим наслідком високого артеріального тиску (АТ), який є одним з основних факторів ризику

(ФР) серцево-судинної захворюваності та смертності [1, 2].

Ожиріння (ОЖ) є одним з основних ФР первинної, тобто есенційної артеріальної гіпертензії (ЕАГ) [3]. Епідеміологічні дані свідчать про послідовну кореляцію між ОЖ та артеріальною

гіпертензією (АГ), а наявність ОЖ схиляє людину до більшого ризику гіпертонії, хоча механізми залишаються неясними [4]. ОЖ та гіпертонія є двома ключовими ФР серцево-ниркових захворювань, і пацієнти з неконтрольованим серцево-судинним ризиком (ССР) у середньому віці, ймовірно, матимуть підвищений ризик клінічних серцево-судинних та ниркових наслідків у літньому віці [4].

Поширеність АГ серед пацієнтів з ОЖ може коливатися від 60 % до 77 %, збільшуючись з індексом маси тіла (ІМТ), у всіх вікових групах, і вона значно вища порівняно з частотою виявлення АГ у пацієнтів із нормальною вагою (34 %) [5]. Дані NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) вказують на поширеність АГ серед людей з ОЖ (ІМТ > 30 кг/м²) 42,5 % порівняно з 15,3 % серед осіб з нормальною вагою [6]. Розвиток ОЖ є багатофакторним процесом, включаючи генетичні, гормональні, поведінкові та метаболічні чинники [7, 8]. Механізми, за допомогою яких ОЖ пов'язане з АГ, все ще перебувають під ретельним дослідженням і включають зміну гемодинаміки, порушення гомеостазу натрію, порушення функції нирок, дисбаланс вегетативної нервової системи, ендокринні зміни, окислювальний стрес та запалення, а також судинні травми. Більшість із цих факторів взаємодіють між собою на кількох рівнях [9, 10].

У кількох асоціаційних дослідженнях повідомили про значний зв'язок між АГ та різними поліморфізмами гена *AGT*. Також були отримані дані про те, що існує зв'язок між одонуклеотидним поліморфізмом гена *AGT* (rs699) і діастолічним кров'яним тиском у жінок з нормальним тиском, який залежав від вмісту жиру в організмі [8, 10, 11].

Ген *AGT* є високополіморфним геном, в ньому виявлено понад 40 одонуклеотидних замін. Він локалізований на 1-й хромосомі, в локусі 1q42-q43, в тому ж регіоні, що і ген реніну, містить 5 екзонів. Найчастіше вивчалися SNP, локалізовані в 2-му екзоні: заміна тиміну (Т) на цитозин (С) в 704-му положенні (Т704С), яка веде до включення в білок триптофану замість метіоніну (М268Т, М235Т), а заміна цитозину на тимін в положенні 521 (С521Т) призводить до заміни треоніну на метіонін (Т207М, Т174М).

Білок, який кодується цим геном, преангіотензиноген (попередник ангіотензиногену), експресується в печінці та розщеплюється ферментом реніном у відповідь на знижений

АТ. Отриманий продукт, ангіотензин І, потім розщеплюється за допомогою ангіотензинперетворюючого ферменту з утворенням фізіологічно активного ферменту ангіотензину ІІ. Білок бере участь в підтримці АТ, гомеостазу рідини і електролітів в організмі. Виявлено, що мутації в гені *AGT* призводять до підвищення його експресії та збільшення рівня ангіотензиногену в крові та пов'язані з формуванням АГ і ряду інших серцево-судинних патологій [10].

Тому **метою роботи** стало проаналізувати кореляційні зв'язки ІМТ з окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих на ЕАГ з урахуванням поліморфізму гена *AGT* (rs699).

Матеріали і методи. В одномоментному дослідженні взяло участь 72 хворих на ЕАГ ІІ стадії, 1–3 ступенів підняття АТ, високого та дуже високого ССР, 29,16 % (21) чоловіків, 70,84 % (51) жінок. Середній вік пацієнтів – 59,87 ± 7,98 років. Групу контролю склали 48 практично здорових осіб, зіставних за віком та статевим розподілом. Відповідно до мети і завдань було застосовано такі методи досліджень: антропометричні (вимірювання зросту, ваги, обводу талії та стегон (ОТ і ОС)), біохімічні аналізи (глюкоза венозної крові, загальний холестерол (ЗХС), тригліцериди (ТГ) / триацилгліцероли, холестерол ліпопротеїнів високої та низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) із розрахунком індексу атерогенності (ІА)); імунохемилюмінесцентний метод (паратиреоїдний гормон (ПТГ), вітамін 25(ОН) D), потенціометричний метод (іонізований Ca²⁺). Поліморфізм гена *AGT* (rs699) досліджували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (RT-PCR). ІМТ визначали як співвідношення ваги до квадрату зросту та класифікували відповідно до встановлених визначень ВООЗ щодо недостатньої ваги (< 18,5 кг/м²), нормальної (від 18,5 до < 25 кг/м²), надмірної ваги (від 25 до < 30 кг/м²), ОЖ 1 ступеню (від 30 до < 35 кг/м²), ОЖ 2 ступеню (від 35 до < 40 кг/м²) та ОЖ 3 ступеню (≥ 40 кг/м²).

З метою оцінки зв'язку клінічних, антропометричних, анамнестично-демографічних, біохімічних, метаболічних та гормональних параметрів у хворих на ЕАГ з урахуванням алельного стану гена *AGT* (rs699) виконали кореляційний аналіз: для кількісних ознак застосували парний лінійний коефіцієнт Пірсона (r) за умови нормального розподілу, для рангових ознак, розподіл яких не підпорядковувався нормальному закону, використали непараметричний коефіцієнт Спірмена (r),

за нелінійного зв'язку – виконали регресійний аналіз. За $p < 30$, коли розподіл вибірових коефіцієнтів починав відхилятися від нормального, застосували додатково методику z-Фішера із перевіркою 0-гіпотези за критерієм Стюдента.

Результати та обговорення. Розподіл поліморфних варіантів гена *AGT* ($704T>C$ / rs699) у обстежених наведено в таблиці 1. У дослідній

групі вірогідно домінував С-алель над Т-алелем на 12,5 % ($\chi^2 = 4,50$; $p = 0,034$), що мало місце і в контрольній групі, однак цей показник не є статистично значимим – на 12,5 % ($\chi^2 = 3,0$; $p = 0,056$). Частота генотипів та алелей гена *AGT* ($704T>C$ / rs699) між хворими та практично здоровими не відрізнялась.

Таблиця 1 – Поліморфні варіанти гена *AGT* ($704T>C$ / rs699) у обстежених

Поліморфні варіанти гена <i>AGT</i> ($704T>C$)		Контроль, $n = 48$ (%)	Хворі, $n = 72$ (%)	OR [95 % CI]	χ^2 ; p
Генотипи, n (%)	TT	8 (16,67)	10 (13,89)	0,81 [0,29-2,22]	$\chi^2 < 1,0$; $p > 0,05$
	TC	26 (54,17)	43 (59,72)	1,25 [0,60-2,62]	$\chi^2 < 1,0$; $p > 0,05$
	CC	14 (29,17)	19 (26,39)	0,87 [0,39-1,96]	$\chi^2 < 1,0$; $p > 0,05$
χ^2 ; p		$\chi^2 < 1,0$; $p > 0,05$		-	-
Алелі, n (%)	Т-алель	42 (43,75)	63 (43,75)	1,0 [0,59-1,68]	$p > 0,05$
	С-алель	54 (56,25)	81 (56,25)		
χ^2 ; p		$\chi^2 = 3,0$; $p = 0,056$	$\chi^2 = 4,50$; $p = 0,034$	-	-

Примітка. OR – відношення шансів (Odds Ratio); 95% CI – довірчий інтервал (Confidence Intervals) відношення шансів

Отриману нами у процесі RT-PCR аналізу (CFX96 Touch, BioRad, USA) дискримінацію алелей гена *AGT* ($704T>C$) наведено на рис. 1.

У хворих на ЕАГ носіїв Т-алеля гена *AGT* ($704T>C$ / rs 699) відносно рідше зустрічали осіб із нормальним ІМТ ($\leq 24,9$ кг/м²), ніж у контролі

– на 20,83 % ($\chi^2 = 11,43$; $p < 0,001$). Натомість, частіше із ОЖ (ІМТ $> 30,0$ кг/м²) – на 33,33 % ($\chi^2 = 14,59$; $p < 0,001$). Вірогідних відмінностей у розподілі обстежених за ІМТ у носіїв СС-генотипу гена *AGT* не встановили (табл. 2).

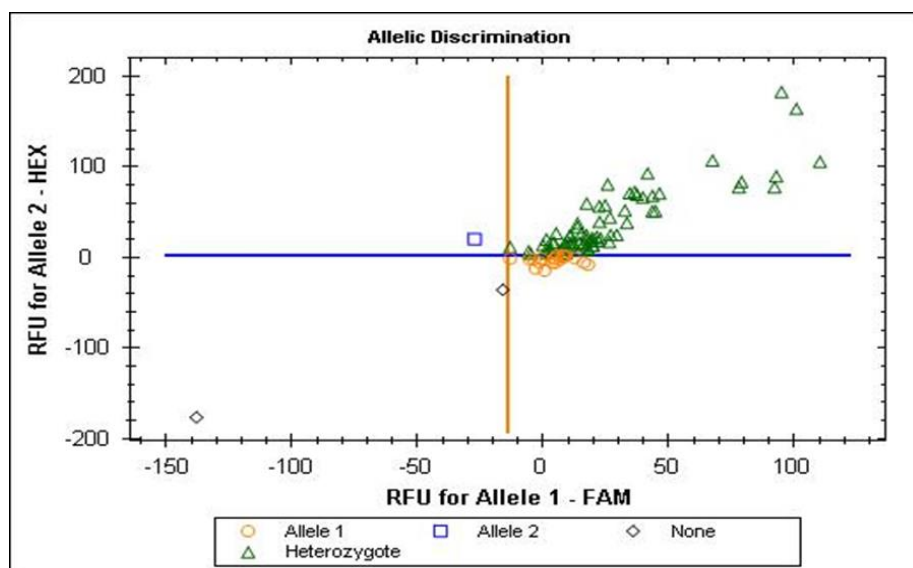


Рисунок 1 – Дискримінація алелей гена *AGT* ($704T>C$ / rs699)

Примітка: о Allele 1 – носії С-алеля; □ Allele 2 – носії Т-алеля; Δ Heterozygote – носії гетерозиготного TC-генотипу; ◇ None – неідентифіковано

Таблиця 2 – Маса тіла обстежених залежно від генотипів гена AGT (704T>C / rs 699) у хворих на артеріальну гіпертензію

Поліморфні варіанти гена AGT (704T>C)	ІМТ, кг/м ²	Хворі на АГ, n = 72 (%)	Контроль, n = 48 (%)	c ² ; p
ТТ-, ТС-генотипи, n = 87 (%)	≤ 24,9	3 (4,17)	12 (25,0)	c ² = 11,43; p < 0,001
	25,0–29,9	17 (23,61)	16 (33,33)	c ² = 1,37; p > 0,05
	30,0–34,9	16 (22,22)	4 (8,33)	c ² = 4,0; p = 0,045
	≥ 35,0	17 (23,61)	2 (4,17)	c ² = 8,17; p = 0,004
	> 30,0	33 (45,83)	6 (12,5)	c ² = 14,59; p < 0,001
СС-генотип, n = 33 (%)	≤ 24,9	3 (4,17)	6 (12,5)	c ² < 1,0; p > 0,05
	25,0–29,9	8 (11,11)	4 (8,33)	c ² < 1,0; p > 0,05
	30,0–34,9	6 (8,33)	4 (8,33)	c ² < 1,0; p > 0,05
	≥ 35,0	2 (2,78)	0	–
	> 30,0	8 (11,11)	4 (8,33)	c ² < 1,0; p > 0,05

Примітка: ІМТ – індекс маси тіла; АГ – артеріальна гіпертензія

Матриця кореляцій зазначених вище показників у хворих на ЕАГ з урахуванням алельного стану гена AGT (rs699) наведена в таблиці 3. Такі показники, як вік, стать, рівень АТ, рівень

глюкози та ліпідів, наявність ЦД 2 типу або шкідливої звички куріння не корелювали в нашому дослідженні з ІМТ у хворих на АГ з урахуванням алельного стану гена AGT (rs699).

Таблиця 3 – Кореляції індексу маси тіла з окремими клінічними, антропометричними та метаболічно-гормональними параметрами у хворих на гіпертонічну хворобу з урахуванням алельного стану гена AGT (rs699)

Показники	ТТ-генотип	ТС-генотип	СС-генотип
Вік	0,09	-0,01	-0,25
Стать	-0,16	0,14	-0,09
Тяжкість ЕАГ	0,08	0,12	0,17
Систолічний АТ	0,58	0,05	-0,07
Діастолічний АТ	0,18	0,09	0,04
Цукровий діабет 2 типу	0,07	0,17	0,10
Куріння	-0,22	0,18	0,32
Обвід талії	0,72; p = 0,018	0,68; p < 0,001	0,73; p < 0,001
Обвід стегон	0,81; p = 0,005	0,84; p < 0,001	0,78; p < 0,001
Співвідношення ОТ/ОС	0,70; p = 0,022	0,09	0,25
Обтяжений сімейний анамнез	0,29	-0,01	0,14
Іонізований Ca ²⁺	-0,71; p = 0,02	-0,11	-0,10
Глюкоза	0,36	0,01	0,14
Загальний холестерол	0,31	-0,08	0,09
Триацилгліцероли	0,19	0,10	0,24
ХС ЛПВЩ	-0,07	-0,01	0,01
ХС ЛПНЩ	0,26	-0,09	0,06
Індекс атерогенності	0,15	-0,01	0,09
Вітамін Д	0,65; p = 0,043	-0,38; p = 0,011	-0,43
Паратгормон	-0,28	0,43; p = 0,004	0,21

Примітка: ЕАГ – есенційна артеріальна гіпертензія; АТ – артеріальний тиск; ОТ – обвід талії; ОС – обвід стегон; ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності

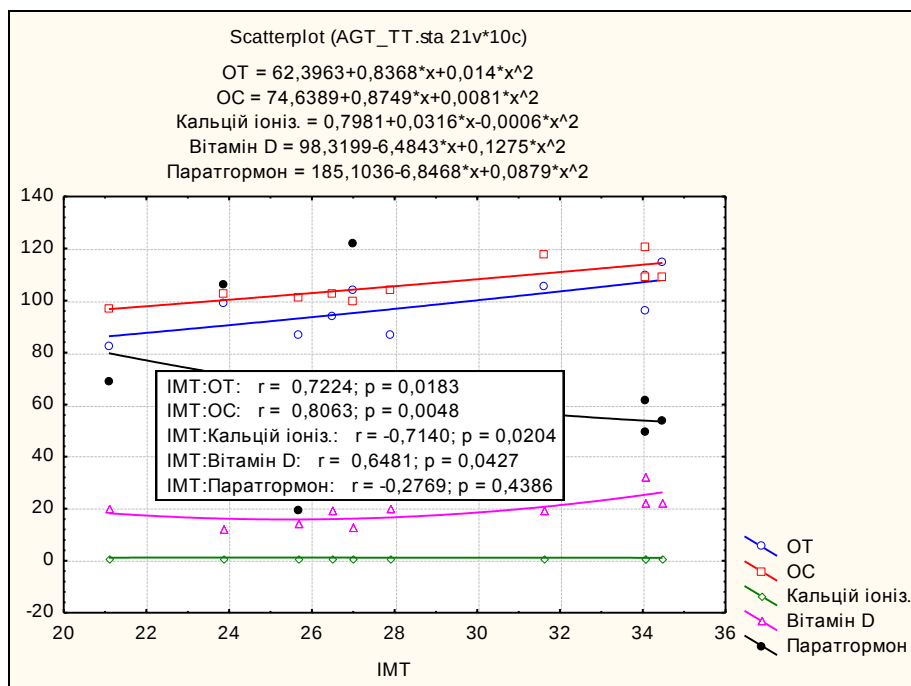


Рисунок 2 – Окремі статистично значимі зв'язки індексу маси тіла із клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв TT-генотипу гена AGT (rs699)

Для статистично значущих залежних ознак побудовано діаграми із наведенням формул множинного кореляційного аналізу за показниками парної кореляції (рис. 2–4). У носіїв TT-генотипу IMT прямо зв'язаний із антропометричними параметрами OT, OC та OT/OC ($r = 0,70$ – $0,81$; $p \leq 0,022$), концентрацією вітаміну D ($r = 0,65$; $p = 0,043$) і зворотно із рівнем у крові іонізованого Ca^{2+} ($r = -0,71$; $p = 0,02$) (рис. 2).

Матриця кореляцій лабораторно-антропометричних показників у хворих на ЕАГ носіїв TC-генотипу гена AGT (rs699) засвідчила, що IMT напряму зв'язаний із OT і OC ($r = 0,68$; $p < 0,001$ і $r = 0,84$; $p < 0,001$), а також із рівнем ПТГ ($r = 0,43$; $p = 0,004$), за негативної кореляції із вмістом вітаміну D ($r = -0,38$ $P = 0,011$). ПТГ прямо залежить від IMT, OT і OC ($r = 0,31$ – $0,43$; $p \leq 0,042$ – $0,004$) (рис. 3).

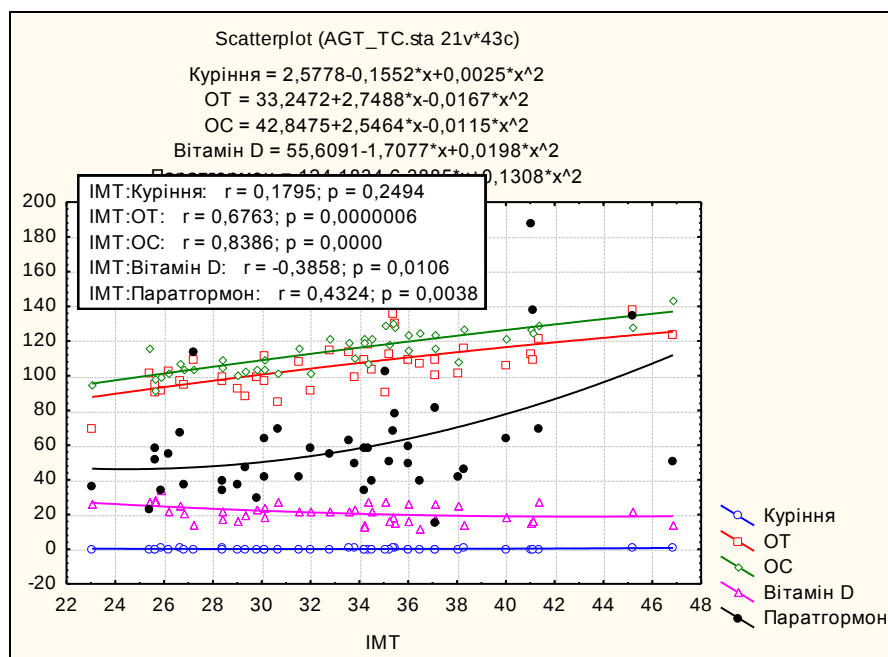


Рисунок 3 – Кореляції індексу маси тіла із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв TC-генотипу гена AGT (rs699)

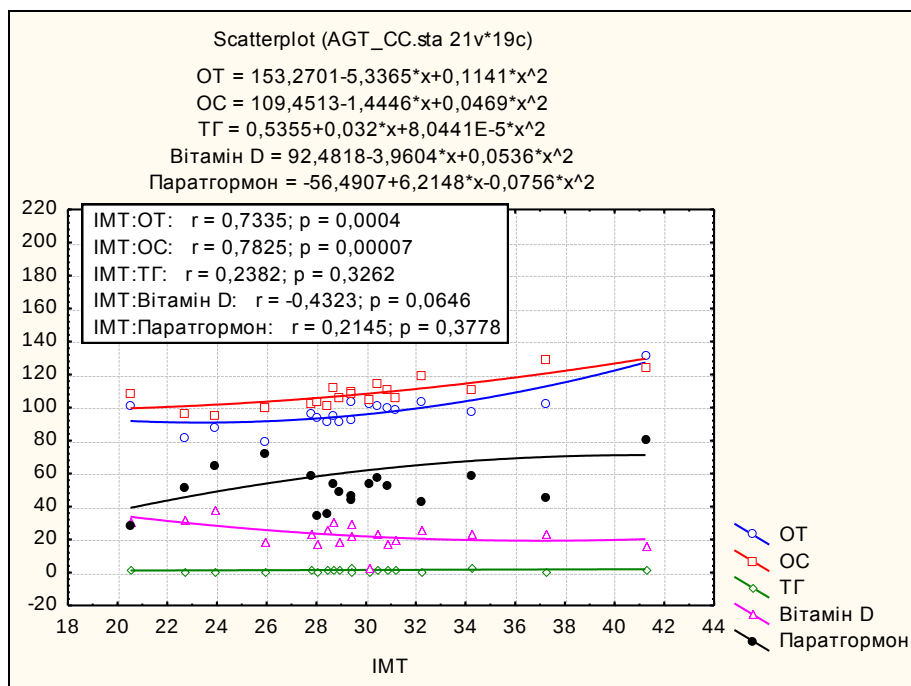


Рисунок 4 – Кореляції індексу маси тіла із окремими клінічно-лабораторними показниками у хворих-носіїв CC-генотипу гена AGT (rs699)

Матриця кореляцій лабораторних та клінічно-антропометричних показників у хворих на ЕАГ носіїв CC-генотипу гена AGT (rs699) підтвердила прямий зв'язок IMT із ОТ і ОС ($r = 0,73$; $p < 0,001$ і $r = 0,78$; $p < 0,001$) (рис.4).

Розуміння механізмів, які призводять до пов'язаної з ОЖ гіпертонії є життєво важливим для лікування цієї зростаючої групи пацієнтів. Даних про вплив поліморфізму гена AGT (rs699) на ОЖ в літературі мало. Дослідження впливу мутації гена AGT на надмірну вагу/ОЖ заслуговує на увагу, оскільки може допомогти відстежувати пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку захворювань, пов'язаних з ОЖ, і дозволить впроваджувати профілактичні заходи для уникнення небажаних наслідків.

У дослідженні Deborah de Farias Lelis et al., в якому брали участь 1567 учасників, не спостерігалось тісного зв'язку між генотипами гена AGT та IMT та ОТ, що підтверджується і нашим дос-

лідженням [11]. Однак дослідження, проведене Prat-Larquemin et al. стверджує, що хоча генотипи AGT не були пов'язані з масою жиру, Т алель був пов'язаний із збільшенням розміру адипоцитів, що свідчить про збільшення здатності адипоцитів зберігати жир, характерну ознаку ОЖ [12]. З іншого боку, у дослідженні, проведеному Rankinen et al. повідомили, що алель Т асоціює зі збільшенням жирової маси тіла у жінок і що жирова маса може впливати на вже добре описаний вплив цього поліморфізму на кров'яний тиск [13]. Також є повідомлення, що у японських жінок з ОЖ поліморфізм AGT (rs699) асоціює з вісцеральним ОЖ та гіперінсулінемією [14].

Враховуючи все зазначене вище, потрібно й надалі досліджувати кореляційні зв'язки IMT та різних показників з урахуванням алельного статусу генів.

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

Таким чином, матриця кореляцій засвідчила, що IMT напряму залежить від антропометричних параметрів ОТ, ОС та/чи ОТ/ОС ($r = 0,68$ – $0,84$; $p \leq 0,022$ – $0,001$) незалежно від генотипів

гена AGT ($r = 0,52$ – $0,86$; $p \leq 0,02$ – $0,001$). Також IMT зворотно корелює із рівнем у крові іонізованого Ca^{2+} ($r = -0,71$; $p = 0,02$), але тільки у носіїв ТТ-генотипу гена AGT (rs699).

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Одержані результати є підставою для продовження досліджень кореляційних зв'язків різних показників у хворих на ЕАГ залежно від генетичних чинників.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Deutsches Arzteblatt international*. 2018;115(33-34):557–568.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>
- Semianiv M, Sydoruk L. Clinical and metabolic parameters, Ca²⁺, parathormone depending on serum 25 (OH) D concentration in hypertensive patients in the West-Ukrainian population. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(12):150-157.
<https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.12.010>
- Kolland M, Kirsch A. Arterial hypertension and obesity. *JOURNAL FÜR HYPERTONIE*. 2020;24(2):41-44.
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000600518900002>
- Ruilope LM, Nunes Filho ACB, Nadruz W Jr, Rodríguez Rosales FF, Verdejo-Paris J. Obesity and hypertension in Latin America: Current perspectives. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018 Apr-Jun;35(2):70-76.
DOI: [10.1016/j.hipert.2017.12.004](https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.12.004)
- Fantin F, Giani A, Zoico E, Rossi AP, Mazzali G, Zamboni M. Weight Loss and Hypertension in Obese Subjects. *Nutrients*. 2019 Jul 21;11(7):1667. DOI: [10.3390/nu11071667](https://doi.org/10.3390/nu11071667)
- Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017 Aug;122:1-7. DOI: [10.1016/j.phrs.2017.05.013](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013)
- Saliba LJ, Maffett S. Hypertensive Heart Disease and Obesity: A Review. *Heart Fail Clin*. 2019 Oct;15(4):509-517.
DOI: [10.1016/j.hfc.2019.06.003](https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.06.003)
- Repchuk Y, Sydoruk LP, Sydoruk AR, et al. Linkage of blood pressure, obesity and diabetes mellitus with angiotensinogen gene (AGT 704T>C/rs699) polymorphism in hypertensive patients. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(10):715-720. DOI: [10.4149/BLL_2021_114](https://doi.org/10.4149/BLL_2021_114)
- Susic D, Varagic J. Obesity: A Perspective from Hypertension. *Med Clin North Am*. 2017 Jan;101(1):139-157.
doi: [10.1016/j.mcna.2016.08.008](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.008)
- Repchuk Y, Sydoruk L, Fedoniuk L, Nebesna Z, Vasiuk V, Sydoruk A, Iftoda O. Association of Lipids' Metabolism with Vitamin D Receptor (rs10735810, rs222857) and Angiotensinogen (rs699) Genes Polymorphism in Essential Hypertensive Patients. *Open Access Macedonian Journal of Medical Science*. 2021; 9(A):1052–1056.
<https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6975>
- Lelis DF, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG, Santos SHS, Baldo MP. Polymorphisms of the renin-angiotensin system are not associated with overweight and obesity in a general adult population. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(4):402-410. DOI: [10.20945/2359-3997000000155](https://doi.org/10.20945/2359-3997000000155)
- Prat-Larquemin L, Oppert JM, Clément K, et al. Adipose angiotensinogen secretion, blood pressure, and AGT M235T polymorphism in obese patients. *Obes Res*. 2004;12(3):556-561. DOI: [10.1038/oby.2004.63](https://doi.org/10.1038/oby.2004.63)
- Fang YJ, Deng HB, Thomas GN, et al. Linkage of angiotensinogen gene polymorphisms with hypertension in a sibling study of Hong Kong Chinese. *J Hypertens*. 2010;28(6):1203-1209. doi: [10.1097/HJH.0b013e3283384b07](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283384b07)
- Takakura Y, Yoshida T, Yoshioka K, Umekawa T, Kogure A, Toda H, Kagawa K, Fukui S, Yoshikawa T. Angiotensinogen gene polymorphism (Met235Thr) influences visceral obesity and insulin resistance in obese Japanese women. *Metabolism*. 2006; 55: 819–824.
<https://doi.org/10.1159/000343404>

(received 04.02.2022, accepted 04.03.2022)

(одержано 04.02.2022, затверджено 04.03.2022)



Information about the authors/Відомості про авторів

Репчук Юлія Василівна – асистент кафедри сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна;

тел.: 0372547313, e-mail: repchuk@bsmu.edu.ua

Сидорчук Лариса Петрівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна;

тел.: 0372547313, e-mail: lsydorchuk@ukr.net.

ABSTRACT

Olga V. Gancho

<https://orcid.org/0000-0003-2726-2572>

Microbiology, Virology and Immunology Department, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine;

Tetiana D. Bublii

<https://orcid.org/0000-0003-1796-612X>

Therapeutic Dentistry Department, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine;

Oleksij P. Kostyrenko

<https://orcid.org/0000-0002-4092-8319>

Therapeutic Dentistry Department, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine;

Vira I. Fedorchenko

<https://orcid.org/0000-0002-0376-3439>

Microbiology, Virology and Immunology Department, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

ANTIMICROBIAL EFFECT OF CITRATE BUFFER WITH ANTIBIOTIC

Antibiotic resistance of pathogens to medications is an essential problem globally. Thus, new medication compositions are one of the ways to solve this problem. This study aimed to investigate the antimicrobial efficacy of the citrate buffer combined with the antibiotic «Amoxiclav» on standard reference strains of microorganisms.

We used standard cultures of *C. albicans* ATCC10231, *E. coli* ATCC25922, *S. aureus* ATCC25923, *E. faecalis* ATCC29213, *M. luteus* ATCC4698, *S. epidermidis* ATCC14990 in the study conducted at the Microbiology, Virology and Immunology Department of the Poltava State Medical University. The sensitivity of standard microorganism strains to the composition was studied with a quantitative method of serial dilutions based on CLSI. ISO/TC 212 «Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems. 2021».

Thus, the results of this study clearly showed a synergistic effect of citrate buffer and amoxiclav on all the reference strains of microorganisms. Reference strains of *Staphylococcus aureus* and epidermal staphylococcus showed the highest sensitivity to citrate buffer, which was 4 times ($p < 0.05$) higher than that shown by micrococci, enterococci and fungi, and 8 times ($p < 0.01$) higher than that of *Escherichia coli*, which appeared least sensitive to the test substance. Amoxiclav also inhibited the growth of *S. aureus* ATCC 25923 and *S. epidermidis* ATCC 14990 and had the minimal effect on the reference strain of *E. coli* ATCC 25922, the minimal inhibitory concentration of which was 31.3 times ($p < 0.0001$) higher than that of staphylococci. The proposed citrate buffer-amoxiclav combination significantly increased the antimicrobial efficacy of its components against all the reference strains of microorganisms. Thus, the sensitivity of *E. coli* ATCC 25922 and *M. lysodeikticus* ATCC 4698 to the proposed combination increased 8-fold ($p < 0.05$) compared to their sensitivity to citrate buffer or amoxiclav alone. The sensitivity of *Staphylococcus aureus* and enterococci to the composition increased to the maximum: up to 32-fold ($p < 0.001$) to the buffer and 4-fold to the antibiotic ($p < 0.01$). The effect of a significant increase in the sensitivity of *C. albicans* ATCC10231 strain to the citrate buffer after adding amoxiclav was gone up 128-fold ($p < 0.0001$). It was the evidence of a synergistic fungicidal action of the antibiotic-citrate buffer combination.

Key words: pathogens, endodontic infections, resistance, citrate buffer, antibiotics, sensitivity, minimal inhibitory concentration, minimal fungicidal concentration.

Corresponding author: Vira I. Fedorchenko, Microbiology, Virology and Immunology Department, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine
e-mail: fedorchenko.vira@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Ольга В. Ганчо

<https://orcid.org/0000-0003-2726-2572>

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Тетяна Д. Бублій

<https://orcid.org/0000-0003-1796-612X>

Кафедра терапевтичної стоматології, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Олексій П. Костиренко

<https://orcid.org/0000-0002-4092-8319>

Кафедра терапевтичної стоматології, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Віра І. Федорченко

<https://orcid.org/0000-0002-0376-3439>

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ КОМБІНАЦІЇ ЦИТРАТНОГО БУФЕРУ З АНТИБІОТИКОМ

Стійкість найбільш розповсюджених патогенів, в тому числі збудників ендодонтичних інфекцій, до антибіотиків залишається найважливішою проблемою у всьому світі. Тому, створення нових лікарських композицій є одним із шляхів вирішення цієї проблеми. Метою даного дослідження було визначення ефективності антимікробної дії цитратного буферу в поєднанні з антибіотиком «Амоксиклав» по відношенню до стандартних референтних штамів мікроорганізмів.

Дослідження, в яких використовували стандартні культури *C. albicans* ATCC10231, *E.coli* ATCC25922, *S. aureus* ATCC25923, *E. faecalis* ATCC29213, *M. luteus* ATCC4698, *S. epidermidis* ATCC14990, були проведені на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Полтавського державного медичного університету. Чутливість стандартних штамів мікроорганізмів до складу композиції досліджували кількісним методом серійних розведень відповідно міжнародним стандартам CLSI. ISO/TC 212 «Клінічні лабораторні випробування та тестові системи для діагностики *in vitro*. 2021».

Референтні штами *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* виявили найвищу чутливість до цитратного буферу, яка у 4 рази ($p < 0,05$) перевищувала цей показник по відношенню до мікрококів, ентерококів та дріжджеподібних грибів, і була в 8 разів ($p < 0,01$) вище, ніж чутливість *Escherichia coli*, яка виявилася найменш чутливою до досліджуваної речовини.

Амоксиклав також найкращим чином пригнічував ріст *S. aureus* ATCC 25923 та *S. epidermidis* ATCC 14990 та мінімально впливав на референтний штам *E. coli* ATCC 25922, мінімальна інгібуюча концентрація якого перевищувала цей параметр у стафілококів у 31,3 разів ($p < 0,001$).

Запропонована комбінація цитратний буферу з амоксиклавом значно підвищила антимікробну ефективність окремих її компонентів проти всіх штамів мікроорганізмів. Таким чином, чутливість *E. coli* ATCC 25922 та *M. lysodeisticus* ATCC 4698 до запропонованої комбінації зросла у 8 разів ($p < 0,05$) у порівнянні з цитратним буфером та амоксиклавом окремо. Чутливість золотистого стафілококу та ентерококу до композиції піднялась максимально: до 32 разів ($p < 0,001$) по відношенню до буферу та в 4 рази до антибіотику ($p < 0,01$). Було зафіксовано значне підвищення чутливості штаму *C. albicans* ATCC10231 до цитратного буфера після додавання амоксиклаву: у 128 разів ($p < 0,0001$), що з'явилося доказом синергічної фунгіцидної дії комбінації антибіотик-цитратний буфер.

Ключові слова: патогени, ендодонтичні інфекції, цитратний буфер, антибіотик, чутливість, мінімальна інгібуюча концентрація, мінімальна фунгіцидна концентрація.

Автор, відповідальний за листування: Віра І. Федорченко, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна
e-mail: fedorchenko.vira@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Gancho OV, Bublii TD, Kostyrenko OP, Fedorchenko VI. Antimicrobial effect of citrate buffer with antibiotic. *EUMJ*. 2022;10(1):80-87

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):80-87](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):80-87)

INTRODUCTION/ВСТУП

Endodontic therapy relies mainly on biomechanical preparation, chemical irrigation and intracanal medicaments, which are important in eliminating bacteria in the root canal [1]. Furthermore, adequate obturation is essential to confine any residual bacteria within the root canal and deprive them of nutrients [2]. However, numerous studies showed that complete elimination of bacteria is not achieved due to the complex anatomy of the root canal system [3, 4, 5]. *Enterococcus*, *Staphylococcus* and *Candida* are isolated in cases of endodontic infections and cases of endodontic treatment failure [6]. *E. faecalis* can produce biofilm, invade dentinal tubules, develop a monoinfection form of the biofilm, invade the dentinal tubules, and resist antimicrobial agents [8]. The persistence of microorganisms in the root canal system favours the development and maintenance of apical periodontitis [1]. Antibiotics are an extremely valuable addition to the substances available to health practitioners to manage bacterial infections [9]. Due to the potential risk of adverse systemic effects of systemic applications and the ineffectiveness of systemic antibiotics in the necrotic pulpless tooth and the periradicular tissues, local application of antibiotics may be a more effective model for delivering antibiotics to infected root canals. Therefore, it is important to research and evaluate substances with antimicrobial effects and minimal toxic action on the periapical tissues [10].

Root canal sealers with bioactive properties come in direct contact with the dentin wall and can play a positive role in bacterial elimination and strengthening of the root structure. Citric buffer can be used as a sealer in endodontic treatment [11]. In a previous study, this substance showed low cytotoxicity, without genotoxic effects on fibroblast cells, and had ex

vivo antimicrobial activity against *E. faecalis* [12].

Thus, endodontic treatment using citrate buffer compositions with antibiotic may be promising in eliminating microorganisms in the root canal system. The most interesting aspect is the study of the combination of citrate buffer with antibiotic effect on strains most often isolated from root canals of patients with apical periodontitis – *Enterococci*, *Staphylococci* and *Candida* and compares with representatives of the transient (*Escherichia coli*) and normal oral cavity microflora – *Micrococci*.

The aim of this study is to investigate the antimicrobial effect of the citrate buffer combined with the antibiotic “Amoxiclav” on standard reference strains of microorganisms.

Material and methods

Studies in which we used standard cultures of *C. albicans* ATCC10231, *E. coli* ATCC25922, *S. aureus* ATCC25923, *E. faecalis* ATCC29213, *M. luteus* ATCC4698, *S. epidermidis* ATCC14990 obtained from the collection of the Museum of the SI “L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of NAMS of Ukraine (Kyiv), were conducted at the Department of Microbiology of PSMU (Poltava State Medical University). One day cultures of the strains mentioned above were prepared on slant meat peptone agar (MPA) or Saburaud medium (“Pharmactive”, Ukraine). The inocula of the cultures were then adjusted to equal turbidity of the 0.5 McFarland standard. The sensitivity of standard strains of microorganisms to the composition was studied with a quantitative method of serial dilutions based on CLSI. ISO/TC 212 «Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems. 2021» standard [13].

The study used an extemporaneously prepared antibacterial composition containing citrate

buffer (pH = 7.2) and a complex antibiotic amoxiclav ("Sandoz") corresponding to 10.0 µg/ml of the working concentration of the medication [14]. The combination was added to 10 tubes containing nutrient broth according to standard method, taking into account controls with "positive" and "negative" results. Thus, we obtained tubes with a twofold difference in the concentration of the medication in each adjacent pair of tubes.

According to the method in the study, we used microbial suspension, which was a diluted inoculum and contained 1.5×10^6 CFU/cm³ (colony-forming units in 1 ml of inoculum). The prepared microbial suspension no later than 15 minutes after its preparation was added to each test tube containing the appropriate amount of nutrient broth and test composition. The tubes were then incubated in a standard atmosphere at 37 °C for 24 hours.

The experimental series contained all the components of the compositions in the appropriate proportions. All the components except the bacterial cultures were included in the control compositions. The control cultures contained nutrient medium and inocula of reference strains.

After incubation, the results were evaluated, and the tested medication's minimal inhibitory concentration (MIC) was determined. Next, the contents of the tubes with no visible growth of microorganisms were inoculated on nutrient agar to determine the minimal bactericidal concentration (MBC) or minimal fungicidal concentration (MFC).

Results and discussion

The determined results of the inhibitory and microbicidal effect of citrate buffer on museum strains of microorganisms are shown in Table 1.

Table 1 – Citrate buffer effect on museum strains of microorganisms

Museum strains	Citrate buffer concentration, µl											
	1:1/500	1:2/ 250	1:4/125	1:8/62,5	1:16/31,3	1:32/15,7	1:64/7,8	1:128/3,9	1:256/1,95	1:512/0,97 5	C/C	C/CB
<i>E.coli</i> ATCC 25922	-st	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	- st	- st	- st	- st	- st	- st	-	+	+	+	+	-
<i>S.epidermidis</i> ATCC 14990	- st	- st	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	- st	- st	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>M.lysodeicticus</i> ATCC 4698	- st	- st	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>C.albicans</i> ATCC10231	- st	- st	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

Notes: – no growth of microorganisms, + growth of microorganisms, C/C – control of culture, C/CB – control of citrate buffer, st – sterility on a solid nutrient medium

MIC of citrate buffer for the reference strain of *E. coli* ATCC 25922 is in 1:1 dilution, which coincided with the MBC of the medication. The citrate buffer has the highest antibacterial effect against *S. aureus* ATCC 25923, which is 1:8; its bactericidal action is 1:4. For *S. epidermidis* ATCC 14990 the citrate buffer MIC is 1:4 and MBC is 1:2. For standard strains of enterococci, micrococci and yeast-like fungi, both concentrations did not differ and were equal to 1:2.

Table 2 displays the results on the growth inhibition of microorganism reference strains by the amoxiclav antibiotic. Amoxiclav inhibits

most of all the growth of staphylococci at the dose of 0.08 µg/ml, have no fungicidal effect, the least sensitive to it have *Escherichia coli* and *Micrococcus lysodeicticus*, the MIC of those are 2.5 µg/ml, and MBC is equal to 5 µg/ml. On the other hand, the growth of *Enterococcus faecalis* is inhibited by the antibiotic at the dose of 0.16 µg/ml, which coincided with the bactericidal effect.

The results of the reference strains sensitivity to the combination of citrate buffer with the antibiotic "Amoxiclav" detecting are presented in Table 3.

Table 2 – Amoxiclav effect on museum strains of microorganisms (µg/ml)

Museum strains	5	2,5	1,25	0,63	0,31	0,16	0,08	0,04	0,02	0,01	C/C	C/A
<i>E.coli</i> ATCC 25922	- st	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	- st	- st	- st	- st	- st	-	-	+	+	+	+	-
<i>S.epidermidis</i> ATCC 14990	- st	- st	- st	- st	- st	- st	-	+	+	+	+	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	- st	- st	- st	- st	- st	- st	+	+	+	-	+	-
<i>M.lysodeicticus</i> ATCC 4698	- st	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
<i>C.albicans</i> ATCC10231	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-

Notes: – no growth of microorganisms, + growth of microorganisms, C/C – control of culture, C/A – control of Amoxiclav, st – sterility on a solid nutrient medium

As shown in table 3, the citrate buffer-amoxiclav composition inhibits all microorganisms' growth to a much greater extent than each solution separately. Though *Escherichia coli* and micrococci still were the least sensitive to the medication mixture, the MIC of *E. coli* ATCC 25922 corresponded to a 1:64 dilution and was 0.08 µg/ml.

The sensitivity of *E. coli* ATCC 25922 to the proposed combination increases 8-fold ($p < 0.05$) compared with citrate buffer. The MIC of the composition against *M. lysodeicticus* ATCC 4698 shows a minimum buffer-antibiotic effect of 1:16/0.31 µg/ml, but it also 8-fold ($p < 0.05$) exceeds the activity of its components.

Table 3 – The effect of citrate buffer with Amoxiclav composition on museum strains of microorganisms (µg/ml)

Museum strains	Dilution, composition concentration, µg/ml											
	1:1/5	1:2/ 2,5	1:4/1,25	1:8/0,63	1:16/0,31	1:32/0,16	1:64/0,08	1:128/0,04	1:256/0,02	1:512/0,01	C/C	C/CB + A
<i>E.coli</i> ATCC 25922	- st	- st	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	- st	- st	- st	- st	- st	- st	- st	- st	-	+	+	-
<i>S.epidermidis</i> ATCC 14990	- st	- st	- st	- st	- st	- st	-	-	+	+	+	-
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	- st	- st	- st	- st	- st	- st	-	+	+	+	+	-
<i>M.lysodeicticus</i> ATCC 4698	- st	- st	- st	-	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>C.albicans</i> ATCC10231	- st	- st	- st	- st	- st	- st	- st	- st	- st	+	+	-

Notes: – no growth of microorganisms, + growth of microorganisms, C/C – control of culture, C/CB + A – control of citrate buffer with amoxiclav, st – sterility on a solid nutrient medium

Staphylococcus aureus and *Candida albicans* with a MIC of 1:256/0.02 µg/ml are most sensitive to the composition, and its fungicidal effect coincided with the fungistatic one. The MBC of citrate buffer-amoxiclav composition for *Staphylococcus epidermidis* ATCC 14990 and *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 is the same and equal to 1:32/0.16 µg/ml. However, the MIC of the composition for epidermal staphylococci is 1:128/0.04. So they appear more sensitive to it than enterococci.

Thus, the results of this study clearly show a synergistic effect of citrate buffer and amoxiclav on all the reference strains of microorganisms. Moreover, if the increased antibacterial effect of a complex beta-lactam antibiotic with clavulanic acid caused by the citrate buffer can easily be explained through the increased permeability of the bacteria cell wall, how can we explain the significantly increased effect of citrate buffer on fungi of the genus *Candida* caused by amoxiclav? After all, this is not an antifungal antibiotic. According to the

literature, citric acid inhibits the growth of yeast-like fungi and even of the biofilm formed by them [7]. Amoxicillin, especially amoxiclav, as a broad-spectrum antibiotic, can cause candidiasis in the body, but clavulanic acid-related substances – clavams – show antifungal effects during *in-vitro* experiments [8]. In this case, the acidic environment probably induces certain degradation products of clavulanate having similar activity.

Thus, the effect of the experimental composition is based on a set of clearly coordinated mechanisms, which create a precedent for mutually reinforced pharmacological effect of optimally selected components on the principle of potentiating

synergism. Every combination of two substances – of citrate buffer, which has little antimicrobial activity but significantly enhances the effect of antibiotics, and amoxiclav, a complex medication containing amoxicillin and clavulanic acid – provide a versatile and high pharmacological effect. The antifungal effect of the experimental composition determines the prospects for the use of a mixture of its components in the treatment of pathological processes in the oral cavity, where candidiasis is usually the first manifestation of dysbacteriosis associated with the use of broad-spectrum antibiotics.

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

1. Reference strains of *Staphylococcus aureus* and epidermal staphylococcus show the highest sensitivity to citrate buffer, which was 4 times ($p < 0.05$) higher than the sensitivity to it shown by micrococci, enterococci and fungi, and 8 times ($p < 0.01$) higher than the sensitivity of *Escherichia coli*, which appears least sensitive to the test substance.

2. Amoxiclav also best inhibits the growth of *S. aureus* ATCC 25923 and *S. epidermidis* ATCC 14990 and has the minimal effect on the reference strain of *E. coli* ATCC 25922, the MIC of which exceeds this parameter in staphylococci 31.3 times ($p < 0.0001$).

3. The proposed citrate buffer-amoxiclav combination significantly increases its individual

components' antimicrobial effect against all the reference strains of microorganisms. Thus, the sensitivity of *E. coli* ATCC 25922 and *M. lysodeisticus* ATCC 4698 to the proposed combination increased 8-fold ($p < 0.05$) compared to their sensitivity to citrate buffer and amoxiclav separately. The sensitivity of *Staphylococcus aureus* and enterococci to the composition increase to the maximum: up to 32-fold ($p < 0.001$) to the buffer and 4-fold to the antibiotic ($p < 0.01$).

4. The sensitivity of *C. albicans* ATCC10231 strain to the citrate buffer after the amoxiclav addition significantly increases 128-fold ($p < 0.0001$). It is evidence of a synergistic fungicidal action of the antibiotic-citrate buffer combination.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Further studies will be focused on the effect on clinical strains of endodontic pathogens.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

The authors declare no conflict of interest.

COMPLIANCE WITH ETHICS REQUIREMENTS/ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ ВИМОГ

The authors declare that all procedures of this research respect the ethical standards in the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

All authors substantively contributed to the drafting of the initial and revised versions of this paper. They take full responsibility for the integrity of all aspects of the work.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Barbosa-Ribeiro M, Arruda-Vasconcelos R, Mendes Louzada L, Rodrigues Lima A, Marciano M, Affonso de Almeida JF, De-Jesus-Soares A, Zaia

- AA, Ferraz C, Gomes BP. Microbiological Investigation in Teeth with Persistent/Secondary Endodontic Infection in Different Stages of Root



- Canal Retreatment. *Eur Endod J.* 2020 Dec;5(3):219-225.
2. Neetu J, Shalini G, Harjoy K. Impact of 6% citric acid and endoactivator as irrigation adjuncts on obturation quality and pulpectomy outcome in primary teeth. *Pediatric Dental Journal*. 2019 June;24(2): 9-15.
 3. Machado R, Garcia LDFR, da Silva Neto UX, Cruz Filho AMD, Silva RG, Vansan LP. 17% EDTA and 10% citric acid were evaluated in smear layer removal and tubular dentin sealer penetration. *Microsc Res Tech.* 2018 Mar;81(3):275-282.
 4. Amaral RR, Braga T, Siqueira JF Jr, Rôças IN, CTC da Costa Rachid, Root Canal Microbiome Associated with Asymptomatic Apical Periodontitis as Determined by High-Throughput Sequencing. *Journal of Endodontics.* 2022 January;41(4):231-241. doi.org/10.1016/j.joen.2022.01.012
 5. Siqueira, JF. Endodontic infections: Concepts, paradigms, and perspectives. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics.* 2002, 94: 281–293.
 6. Tennert C, Fuhrmann M, Wittmer A, Karygianni L, Altenburger MJ, Pelz, K. New bacterial composition in primary and persistent/secondary endodontic infections concerning clinical and radiographic findings. *Journal of Endodontics.* 2014, 40: 670–677.
 7. Pourhajibagher M, Ghorbanzadeh R, Bahador A. Culture-dependent approaches to explore the prevalence of root canal pathogens from endodontic infections. *Brazilian Oral Research* 2017, 31:108.
 8. Siqueira, JF, Sen BH Fungi in endodontic infections. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics.* 2004, 97: 632–641.
 9. Saeed Rahimia Maryam Janani, Mehrdad Lotfi,c Shahriar Shahi,a Amirala Aghbali,a Mahdi Vahid Pakdel,d Amin Salem Milani,a and Negin Ghasemib. A Review of Antibacterial Agents in Endodontic Treatment. *Iran Endod J.* 2014 Summer; 9(3): 161–168.
 10. Bublii TD, Gancho OV, Kostyrenko OP. [Antiseptic properties of citrate buffer]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk UMSA.* 2021, 1(73):85-88. doi [10.31718/2077-1096.21.1.85](https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.85) (Ukrainian).
 11. Bublii TD, Kostyrenko OP, Parfonova VS, Higher State Educational Institution “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, assignee. Method for impregnating dentin of the root canal of the tooth. Patent Ukraine patent 107843. 2016 June 24. (Ukrainian).
 12. Farhada A, Saatchia M, Bagherieha Sh. An animal study is the effect of citric acid versus ethylenediaminetetraacetic acid on radiographic root development in regenerative endodontic treatment. *Journal of Endodontics* 2022 January; (53):184-189. doi.org/10.1016/j.joen.2022.01.001
 13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. European antimicrobial breakpoints. Basel: EUCAST, 2021. Available from: https://eucast.org/clinical_breakpoints/
 14. CLSI. ISO/TC 212 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems.2021. Available from: <https://clsi.org/standards/products/iso-documents/documents/iso16256-ed2e/>

(received 01.03.2022, accepted 01.03.2022)

(одержано 01.03.2022, затверджено 01.03.2022)

Information about the authors/Відомості про авторів

OV Gancho

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Microbiology, Virology and Immunology Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine,

Phone: 0999647095, e-mail: o_gancho@ukr.net

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6983-4826>

Scopus-Author ID 57190737450

TD Bublii

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Therapeutic Dentistry Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Phone: 0509732519, e-mail: tbublii@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1796-612X>

OP Kostyrenko

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Therapeutic Dentistry Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Phone: 0976439451, e-mail: kostyrenko.oleksij@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4092-8319>

Scopus-Author ID 57222279020



VI Fedorchenko

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Microbiology, Virology and Immunology
Department of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine,

Phone: 066 507 07 59, e-mail: fedorchenko.vira@gmail.com

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7981-3025>

Scopus-Author ID 57018868700

ABSTRACT

Yevgeniy I. Slynko¹,
Olexandr O. Potapov²,
Yuriy V. Derkach¹,
Anatoliy I. Pastushyn¹,

¹Department of Spinal Neurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute, Kyiv, Ukraine;

²Head of the Department of Neurosurgery and Neurology, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine

NEUROSURGICAL TREATMENT OF INTRAMEDULLAR TUMOR OF CERVICAL LOCATION

Materials and methods. This report analyzes 47 patients who were operated on at Romodanov Neurosurgery Institute of the Academy of Medical Sciences of Ukraine in the period from 2010 to 2020 due to intramedullary tumors of the cervical spine.

Results. All patients with intramedullary tumors of the cervical spine were operated. According to the volume of tumor removal, operations with total (17 observations), subtotal (14 observations), and partial (19 observations) removal were distinguished. The removal of at least 95% of the tumor volume was considered total, which was confirmed by examination of the operating field under a microscope at the end of the operation or by early postoperative MRI.

Discussion. Total tumor removal is the gold standard in the surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors. Ferrante L. et al reported that none of the patients who underwent total tumor resection had a recurrence, while 57.1% of patients with subtotal resection had a recurrence. The authors argue that the volume of the removed tumor is an important factor influencing the further prognosis. Total tumor resection can be recommended for most cases of intramedullary tumors of the cervical spinal cord. It is not possible to determine preoperatively whether total tumor removal is possible.

Conclusions. Intramedullary tumors of the cervical spine can be completely removed. Surgery should be performed immediately after diagnosis without expecting an increase in neurological deficit.

Key words: removal of intramedullary tumors of the spinal cord; features of surgical intramedullary tumors of the spinal cord; treatment of intramedullary tumors of the spinal cord.

Corresponding author: Yuriy V. Derkach, Department of Spinal Neurosurgery, Romodanov Neurosurgery Institute
e-mail: 290986@ukr.net

РЕЗЮМЕ

Євген І. Слинько¹,
Олександр О. Потапов²,
Юрій В. Деркач¹,
Анатолій І. Пастушин¹

НЕЙРОХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПУХЛИН СПИННОГО МОЗКУ ШИЙНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Матеріали та методи. В даній роботі проаналізовано медичні карти 47 хворих, які знаходились на лікуванні і були прооперовані в Інституті нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова АМН України в період з 2010 по 2020 рік з приводу інтрамедулярних пухлин шийної локалізації.

¹Відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна;

²Завідувач кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна

Результати. Всі хворі з інтрамедулярними пухлинами на шийному рівні були прооперовані. При гістологічному обстеженні пухлин виявлені: епендиміома (22 спостереження), астроцитіома (18 спостережень), ангіоретикулома (6 спостережень), олігодендрогліома, гемангіоперицитіома, кавернозна ангіома – по 1 спостереженню.

По об'єму видалення пухлини виділяють операції з тотальним (17 спостережень), субтотальним (14 спостережень) та частковим (16 спостережень) видаленням. Тотальним вважалось видалення не менш ніж 95 % об'єму пухлини, що підтверджувалось при огляді операційного поля в мікроскоп в кінці операції чи даними раннього післяопераційного МРТ.

Обговорення. Тотальне видалення пухлини є золотим стандартом у хірургічному лікуванні інтрамедулярних пухлин. Ferrante L. et al [8] повідомляли, що ні у одного з хворих, яким була проведена тотальна резекція пухлини не було випадків рецидиву, в той час як у 57,1 % хворих з субтотальною резекцією мало місце рецидивування. Автори стверджують, що об'єм видаленої пухлини є важливим фактором, який впливає на подальший прогноз.

Висновки. Інтрамедулярні пухлини шийної локалізації можуть бути тотально видалені. Оперативне втручання необхідно проводити відразу після встановлення діагнозу без очікування наростання неврологічного дефіциту.

Ключові слова: видалення пухлин спинного мозку; особливості хірургічного лікування пухлин спинного мозку; лікування пухлин спинного мозку.

Автор, відповідальний за листування: Деркач Юрій Володимирович, відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова
e-mail: 290986@ukr.net

How to cite/ Як цитувати статтю: Slynko YeI, Potapov OO, Derkach YuV, Pastushyn AI. [Neurosurgical treatment of intramedullar tumors of cervical location]. *EUMJ*. 2022;10(1):88-97

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):88-97](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):88-97)

INTRODUCTION/ВСТУП

Пухлин спинного мозку шийної локалізації за даними різних авторів складають від 40 до 68 % від загальної кількості пухлин спинного мозку [1]. З моменту перших повідомлень про успішні хірургічні втручання при пухлинах спинного мозку досягнуто великого прогресу [2]. Останнім часом все більше відстоюється думка про необхідність активної хірургічної тактики ведення таких хворих [2]. Хірургічне видалення інтрамедулярних пухлин шийної локалізації, особливо медуло-цервікальних, має багато особливостей. Деякі автори стверджують, що подібні операції несуть дуже великий ризик аж до можливості розвитку респіраторних дисфункцій [3], в той же час інші нейрохірурги видаляють пухлини даної локалізації

тотально з позитивними функціональним результатом [1, 3].

Матеріали та методики дослідження.

В даному повідомленні проаналізовано медичні карти 47 хворих, які знаходились на лікуванні та були прооперовані в першій спінальній клініці інституту нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України в період з 2010 по 2020 рік з приводу пухлин спинного мозку шийної локалізації.

Чоловіків було 34 (72,3 % спостережень), жінок – 13 (27,7 %) у віці від 17 до 67 років (середній вік – 41,7 років). Найбільше хворих було в віковому діапазоні від 31 до 40 років – 17 (36,1 % спостережень), часто також зустрічались хворі віком від 41 до 50 років та старше 60 років – по 8 (17 %) спостережень відповідно.

Період між першими клінічними проявами захворювання до часу проведення операції коливався від декількох місяців до 17 років (в середньому 3,1 роки). Найчастіше оперативні втручання проводились протягом 1–2 та 3–4 років (по 17 спостережень) від часу появи перших клінічних проявів захворювання. До 1 року від появи перших скарг прооперовано 6 пацієнтів, в період від 4 до 17 років – 7 спостережень.

Клінічні прояви пухлин спинного мозку на шийному рівні різнились. Особливості клініч-

ної картини у хворих з інтрамедулярними пухлинами залежно від гістологічного типу пухлин показані в таблиці 1. Найчастіше зустрічались рухові розлади в кінцівках, чутливі розлади на тулубі та в кінцівках по 47 спостережень (100%), біль в шийному відділі хребта – 27 спостережень (57,4 %), тазові розлади – 23 (48,9 %), рідше спостерігались атрофії м'язів кінцівок – 10 (21,3 %), дисфункції краніальних нервів – 9 (19,1 %), атаксії – 5 (10,6 %).

Таблиця 1 – Особливості клінічної картини у хворих з пухлинами спинного мозку в передопераційному періоді

Гістологічний тип пухлини	Клінічні прояви в передопераційному періоді						
	Чутливі розлади	Біль	Рухові розлади	Атрофія м'язів кінцівок	Дисфункція краніальних нервів	Атаксія	Тазові розлади
Епендиміома	21	11	21	6	2	3	11
Астроцитіома	17	10	17	3	6	1	8
Ангіоретикулома	6	4	6	-	1	1	3
Олігодендрогліома	1	1	1	-	-	-	-
Гемангіоперицитіома	1	1	1	-	-	-	-
Кавернозна ангиома	1	-	1	1	-	-	1
Всього:							
абс. число	47	27	47	10	9	5	23
%	100	57,4	100	21,3	19,1	10,6	48,9

По розташуванню пухлини відносно хребта виділені медуло-цервікальна (10 спостережень), шийна (19 спостережень) та шийно-грудна (18 спостережень) локалізації. Співвідношення локалізації інтрамедулярних пухлин до їх гістологічного типу показано в таблиці 2.

Передопераційний та післяопераційний (на момент виписки хворого зі стаціонару) неврологічний стан оцінювався згідно функціональної шкали Cooper–Epstein [4], яка враховувала рухові та чутливі зміни в кінцівках.

Таблиця 2 – Співвідношення локалізації інтрамедулярних пухлин до їх гістологічних типів

Гістологічний тип пухлини	Локалізація пухлини			Всього
	Медуло-цервікальна	Шийна	Шийно-грудна	
Епендиміома	2	8	11	21
Астроцитіома	5	6	6	17
Ангіоретикулома	3	2	1	6
Олігодендрогліома	-	1	-	1
Гемангіоперицитіома	-	1	-	1
Кавернозна ангиома	-	1	-	1
Всього	10	19	18	47

Шкала функціонального стану
верхніх та нижніх кінцівок

Функція верхніх кінцівок

Ступінь 0: Інтактні.

Ступінь 1: Тільки чутливі розлади.

Ступінь 2: Легкий руховий дефіцит з деякими функціональними погіршеннями.

Ступінь 3: Виражені функціональні погіршення в верхніх кінцівках, але верхні кінцівки використовуються для виконання простих задач.

Ступінь 4: Немає рухів або посмикувань в кінцівках, кінцівки не функціонують.

Функція нижніх кінцівок

Ступінь 0: Інтактні.

Ступінь 1: Ходьба незалежна, але не нормальна.

Ступінь 2: Ходить за допомогою тростини.

Ступінь 3: Стоїть, але не може ходити.

Ступінь 4: Легкі рухи, але не може стояти чи ходити.

Ступінь 5: Паралегія.

Для встановлення діагнозу проводили: магнітно-резонансну томографію (39 спостережень), комп'ютерну томографію (6 спостережень) МРТ-ангіографію, КА-ангіографію. Починаючи з 2010

року всім хворим, яким планувалось оперативне втручання, проводилась магнітно-резонансна томографія з контрастуванням парамагнетиком магнєвістом. Це дозволило локалізувати пухлину, виявити кістозну дегенерацію, некрози, крововиливи в пухлину, вторинні кісти та зони набряку суміжної мозкової речовини.

Результати та їх обговорення

Всі 47 хворих з пухлинами спинного мозку на шийному рівні були прооперовані. При післяопераційному гістологічному обстеженні пухлин виявлені: епендиміома (21 спостереження), астроцитіома (17 спостережень), ангіоретикулома (6 спостережень), олігодендрогліома, гемангіоперицитіома, кавернозна ангіома – по 1 спостереженню.

По об'єму видалення пухлини виділяли операції з тотальним (17 спостережень), субтотальним (14 спостережень) та частковим (16 спостережень) видаленням. Тотальним вважалось видалення не менш ніж 95 % об'єму пухлини, що підтверджувалось при огляді операційного поля в мікроскоп в кінці операції чи даними раннього післяопераційного МРТ (рис. 1).



Рисунок 1 – МРТ зображення хворого з внутрішньомозковою пухлиною шийного відділу хребта на рівні C5–C7 хребців до та після операції

При видаленні 80–95 % об'єму пухлини, коли залишались невеликі частинки пухлини, що підтверджувалось раннім післяопераційним МРТ – видалення вважалось субтотальним. Частковою вважалась резекція менш ніж 80 %

об'єму солідного компоненту пухлини. Співвідношення об'єму хірургічного видалення інтрамедулярних пухлин до їх гістологічного типу показано в таблиці 3.

Таблиця 3 – Співвідношення об'єму хірургічного видалення інтрамедулярних пухлин до їх гістологічних типів

Гістологічний тип пухлин	Об'єм хірургічного видалення інтрамедулярних пухлин		
	Тотальне видалення	Субтотальне видалення	Часткове видалення
Епендиміома	10	6	7
Астроцитиома	2	5	10
Ангіоретикулома	4	1	2
Олігодендрогліома	-	1	-
Гемангіоперицитиома	-	1	-
Кавернозна ангиома	1	-	-
Всього	17	14	19

Тотальне видалення пухлини було досягнуто у 17 хворих, субтотальна резекція пухлини проведена у 14, часткова – у 16. Переважно тотально видалялись пухлини, де була чітка межа між пухлиною та нормальною мозковою речовиною – епендиміоми та ангіоретикуломи 10 та 4 спостережень відповідно. На частку астроцитом приходилось тільки 2 випадки тотального видалення, оскільки в переважній більшості випадків при даному гістологічному виді мав місце інфільтративний ріст пухлини.

В аналізованій серії спостережень було 50 оперативних втручань, оскільки троє хворих оперувались повторно. Повторні оперативні втручання проведені 2 хворим з епендиміомами (спочатку часткове видалення пухлини,

повторно – субтотальне та тотальне) та 1 хворому з ангіоретикуломою (перша операція – часткове видалення пухлини, повторна – субтотальне). Повторні оперативні втручання проводились від 1 до 5 років після першої операції.

Мікрохірургічна техніка видалення пухлин спинного мозку була використана у всіх 47 спостереженнях. В переважній більшості випадків ми застосовували задньосерединну мієлотомію. Розмір мієлотомії коливався від 1 до 7 сегментів спинного мозку (в середньому 4,1 сегменти). Домінували випадки, де розмір мієлотомії сягав 3–4 сегментів спинного мозку (22 спостереження). Співвідношення розміру мієлотомії до гістологічного типу пухлини показано в таблиці 4.

Таблиця 4 – Співвідношення розміру мієлотомії до гістологічного типу пухлини

Гістологічний тип пухлини	Розмір мієлотомії по сегментах			Всього
	1-2 сегменти	3-4 сегменти	Більше 4 сегментів	
Епендиміома	4	10	7	21
Астроцитиома	3	7	7	17
Ангіоретикулома	3	3	-	6
Олігодендрогліома	-	1	-	1
Гемангіоперицитиома	-	1	-	1
Кавернозна ангиома	1	-	-	1
Всього	11	22	14	47

По характеру росту пухлин виділяли: інтрамедулярні (36 спостережень), інтрамедулярні з екзофітним ростом (8 спостережень) та інтра-екстрамедулярні (3 спостереження). Співвідношення характеру росту пухлини до її гістологічного типу показано в таблиці 5. Епендимомою та

астроцитою частіше були інтрамедулярними – 20 та 14 спостережень відповідно, ангіоретикуломи мали наступні варіанти росту – інтрамедулярна з екзофітним ростом (3 спостереження) та інтра-екстрамедулярна (3 спостереження).

Таблиця 5 – Співвідношення характеру росту пухлини до її гістологічного типу

Гістологічний тип пухлини	Характер росту пухлини			Всього
	Інтрамедулярний	Інтрамедулярний з екзофітним ростом	Інтра-екстрамедулярний	
Епендимома	20	1	-	21
Астроцитома	14	3	-	17
Ангіоретикулома	-	3	3	6
Олігодендрогліома	1	-	-	1
Гемангіоперицитомою	-	1	-	1
Кавернозна ангіома	1	-	-	1
Всього	36	8	3	47

По структурі серед пухлин спинного мозку виділені солідні (20 спостережень) та кістозно-солідні варіанти (27 спостережень). У випадках з астроцитомами кількість солідних та кістозно-солідних варіантів інтрамедулярних пухлин була приблизно однаковою, в той час,

як епендимомою та ангіоретикулою частіше були кістозно-солідними (таблиця 6). Кісти розташовувались вище, нижче, а також вище і нижче по відношенню до солідного компонента пухлини (таблиця 7).

Таблиця 6 – Співвідношення структури та гістологічного типу пухлини

Гістологічний тип пухлини	Структура пухлини		Всього
	Солідна	Кістозно-солідна	
Епендимома	8	13	21
Астроцитома	9	8	17
Ангіоретикулома	1	5	6
Олігодендрогліома	1	-	1
Гемангіоперицитомою	-	1	1
Кавернозна ангіома	1	-	1
Всього	20	27	47

Таблиця 7 – Особливості розташування кістозних компонентів по відношенню до солідної частини пухлини

Гістологічний тип пухлини	Розташування кіст по відношенню до солідної частини пухлини			Всього
	Вище	Нижче	Вище та нижче	
Епендимома	5	4	4	13
Астроцитома	-	1	7	8
Ангіоретикулома	1	-	4	5
Олігодендрогліома	-	-	-	-
Гемангіоперицитомою	-	1	-	1
Кавернозна ангіома	-	-	-	-
Всього	6	6	15	27

Динаміка неврологічного стану зі сторони верхніх та нижніх кінцівок в післяопераційному періоді (на момент виписки хворих зі стаціонару) показана в таблицях 8, 9.

В більшості випадків неврологічний стан залишався без змін або мав місце регрес пато-

логічної неврологічної симптоматики. Тільки в 5 випадках (верхні кінцівки) та 7 випадках (нижні кінцівки) відзначено наростання неврологічної симптоматики в післяопераційному періоді.

Таблиця 8 – Динаміка неврологічного стану зі сторони верхніх кінцівок

Гістологічний тип пухлини	Динаміка неврологічного стану зі сторони верхніх кінцівок			Всього
	Покращення	Без змін	Погіршення	
Епендиміома	7	11	3	21
Астроцитіома	6	9	2	17
Ангіоретикулома	2	4	-	6
Олігодендрогліома	-	1	-	1
Гемангіоперицитіома	-	1	-	1
Кавернозна ангіома	-	1	-	1
Всього	15	27	5	47

Серед 47 хворих з інтрамедулярними пухлинами спинного мозку шийної локалізації зареєстровано 4 летальні випадки. Всі хворі, які померли, оперувались з приводу астроцитом. В 3

випадках причиною летального наслідку був набряк спинного мозку та розвиток явищ серцево-легеневої недостатності, в 1 випадку – тромбоемболія легеневої артерії.

Таблиця 9 – Динаміка неврологічного стану зі сторони нижніх кінцівок

Гістологічний тип пухлини	Динаміка неврологічного стану зі сторони нижніх кінцівок			Всього
	Покращення	Без змін	Погіршення	
Епендиміома	9	7	5	21
Астроцитіома	3	13	1	17
Ангіоретикулома	2	3	1	6
Олігодендрогліома	-	1	-	1
Гемангіоперицитіома	-	1	-	1
Кавернозна ангіома	-	1	-	1
Всього	14	26	7	47

Хірургічні покази та час проведення операції

Останнім часом з'являється все більше повідомлень, де виділяється провідна роль хірургії в лікуванні пухлин спинного мозку шийної локалізації, включаючи медуло-цервікальний рівень, хоча підкреслюється небезпека розвитку післяопераційних ускладнень [5]. Досягнення позитивних функціональних результатів пов'язується з рядом факторів:

1. При використанні достатньо широкого хірургічного доступу на шийному рівні значно зменшується можливість хірургічного ушкодження функціонально важливих ділянок.

2. Добре кровопостачання шийного відділу спинного мозку сприяє кращому попередженню

судинних ушкоджень мозку під час оперативного втручання.

Для досягнення позитивних результатів важливим є час проведення оперативного втручання. З цього приводу немає єдиної думки – деякі автори пропонують оперувати хворих в ранні терміни, навіть при відсутності у хворих вираженої патологічної неврологічної симптоматики [4], інші вважають, що оперативне втручання бажано проводити при прогресуванні неврологічного дефіциту [5]. Аналіз проведених нами спостережень свідчить, що оперативне втручання необхідно проводити до наростання виражених змін в неврологічному стані, це дасть можливість отримати позитивний функціональний результат в

післяопераційному періоді. В нашій серії спостережень у 31 пацієнта не було функціональних порушень, вони могли виконувати звичайну домашню роботу. Не було чіткої залежності між передопераційним неврологічним станом та розмірами пухлини за даними МРТ.

Особливості хірургічної техніки

Для досягнення позитивних функціональних результатів при резекції інтрамедулярних пухлин необхідно дотримуватись певних положень [5]. Методика резекції пухлин варіює в залежності від особливостей пухлин.

1. Перед мієлотомією заощадливо по середній лінії, або відступивши від неї в зоні незначного розміщення судин, гостро розсікається поздовж арахноїдальна оболонка, судини при цьому бажано не коагулювати.
2. Мієлотомія проводиться над солідним компонентом пухлини і починається в місці, де пухлина досягає найбільших розмірів. У випадку відсутності екзофітного росту пухлини мієлотомія починається з ділянки найбільшого потовщення спинного мозку. Зона мієлотомії продовжується до обох ростральних та каудальних кінців пухлини. Видалення пухлини проводять до тих пір, доки є чітка межа між пухлиною і речовиною спинного мозку. При мієлотомії бажано не використовувати коагуляцію, а зрошувати зону фізрозчином та ватниками з марлею.
3. При медулоцервікальній локалізації пухлини мієлотомія та видалення медулярної частини пухлини починається в шийній ділянці і поступово розповсюджується вгору.
4. Видалення вентральної частини інтрамедулярної пухлини спинного мозку необхідно проводити дуже обережно з метою попередження ушкодження передньої спінальної артерії. Існує певний ризик її ушкодження навіть при коагуляції вентральних живлячих артерій. При незначних кровотечах ми віддаємо перевагу тампонаді ватниками та зрошенню теплим фізіологічним розчином зони хірургічного втручання. Це є достатньо ефективним в зв'язку з невисоким внутрішньосудинним тиском спінальних артерій і попереджає можливе ушкодження електрокоагуляцією оточуючих судин.
5. Після видалення солідного компонента пухлини обов'язково проводиться ревізія каудальних та ростральних кіст. Так як на тонкій стінці кісти можуть знаходитись клітини пухлини, бажано відкрити кісти і по можливості

видалити їх стінки, але це слід проводити дуже обережно. При видаленні великих розмірів солідного компонента пухлини доцільно проводити фрагментацію пухлини і видалення її по частинах.

6. У випадках, коли після видалення пухлини зберігалось потовщення спинного мозку необхідно досліджувати ростральну та каудальну частину пухлини з метою пошуків залишків пухлини.
7. Після видалення пухлини в більшості випадків проводять "ушивання" спинного мозку за арахноїдальну оболонку, що надавало спинному мозку нормального вигляду. В зоні найбільшого потовщення спинного мозку пересікалися зубовидні зв'язки. Тверда мозкова оболонка ушивалася в усіх випадках. Відновлювався нормальний лікворотік.

Під час операції можуть використовуватись допоміжні інструментальні методи, такі як CO₂ лазер, котрий має переваги в порівнянні з механічною тракцією завдяки відсутності прямої компресії тканин, простоті маніпуляцій, контролю сили потоку та фокусу дії, меншому ушкодженню оточуючих функціональних тканин спинного мозку [6].

Моніторинг сенсорних та моторних викликаних потенціалів під час операції забезпечує поточну оцінку стану провідних шляхів спинного мозку [6]. Пухлина може бути швидко і безпечно видалена під контролем викликаних потенціалів (рис. 2).

Інтраопераційна ультрасонографія допомагає в визначенні рівня та наявності пухлини, ідентифікації різних типів пухлин. Ультрасонографія відіграє допоміжну роль в визначенні протяжності розрізу твердої мозкової оболонки та розмірів мієлотомії при різних пухлинах інтрамедулярної локалізації [5].

Тотальне видалення пухлини є золотим стандартом в хірургічному лікуванні пухлин спинного мозку. Ferrante L. et al [7] повідомляли, що ні у одного з пацієнтів, яким була проведена тотальна резекція пухлини не було випадків рецидивування, в той час як у 57,1 % пацієнтів з субтотальною резекцією мало місце рецидивування. Автори стверджують, що об'єм видаленої пухлини є важливим фактором, який впливає на подальший прогноз. Тотальну резекцію пухлини можна рекомендувати для більшості випадків пухлин спинного мозку шийної локалізації. Передопераційно визначити чи можливе тотальне видалення пухлини не можливо.

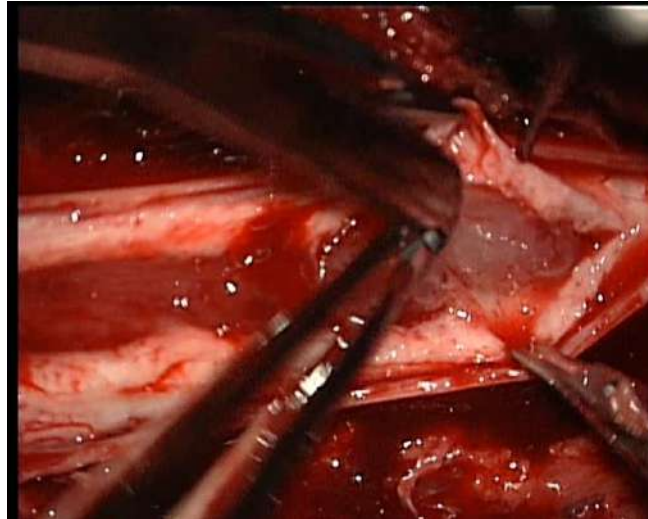


Рисунок 2 – Інтраопераційне фото під час видалення внутрішньомозкової пухлини шийного відділу хребта на рівні C5–C7 хребців

Наш досвід свідчить, що ознаками тотального видалення пухлини є:

1. Поступлення цереброспінальної рідини з рострального чи каудального кінців видаленої пухлини. При наявності поступаючої рідини жовтуватого кольору необхідно виключити наявність ростральних та каудальних кіст.
2. Гладке, білого чи жовтуватого кольору ложе видаленої пухлини. Іноді тонка вентральна стінка кістозної пухлини є також гладкою і може викликати складнощі в розрізненні вентральної поверхні спинного мозку та пухлини.
3. Зникає потовщення спинного мозку. Відновлюється пульсація рострального та каудального кінців мозку, а також ложа пухлини.
4. Необхідно детально оцінити МРТ зображення та інтраопераційну картину та співставити кількість видаленої пухлини з даними МРТ. В деяких випадках інтраопераційна ультразвукографія допомагає в ідентифікації залишків пухлини спинного мозку [5].

Профілактика та лікування респіраторних дисфункцій

Грізними ускладненнями, які можуть мати місце при видаленні інтрамедулярної пухлини, особливо в верхньошийній ділянці спинного мозку, є післяопераційні респіраторні дисфункції [6]. Для запобігання розвитку респіраторних дисфункцій необхідно: підтримання стабільності в атлантаоксіпیتالному з'єднанні та на всьому шийному відділі, інтраопераційний моніторинг з застосуванням сенсорних та моторних викликаних потенціалів.

При розвитку респіраторних дисфункцій необхідно застосовувати штучну вентиляцію легень до стабілізації дихання.

Передопераційна променева терапія

Ряд авторів рекомендують перед операцією проводити променеву терапію [7]. Ефект від передопераційної променевої терапії є достатньо різномірним [7, 8].

Літературні дані [8] свідчать, що променева терапія може бути корисною тільки у пацієнтів з низько диференційованими гліомами, які не були повністю видалені. Більшість пухлин спинного мозку шийної локалізації є низько диференційованими гліомами чи іншими доброякісними пухлинами, які можуть бути тотально видалені.

Променева терапія може бути причиною фіброзних змін та злукового процесу всередині пухлини, сприяти затвердінню її структури, погіршувати диференціацію між пухлиною та тканиною спинного мозку, що затруднює хірургічне видалення інтрамедулярних пухлин.

Променева терапія може викликати облітерацію мікросудин спинного мозку, що знижує толерантність мозку до хірургічного втручання, це може призвести до погіршення неврологічної симптоматики.

Необхідно пам'ятати, що променева терапія може бути причиною радіаційних мієлопатій, які призводять до грубого неврологічного дефіциту. Літературні дані свідчать, що існують певні проблеми зі сторони післяопераційної рани – погане загоєння рани, лікворея у хворих які перед операцією отримували курс променевої терапії [6].

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

Пухлин спинного мозку шийної локалізації можуть бути тотально видалені. Оперативне втручання необхідно проводити відразу після встановлення діагнозу без очікування наростання неврологічного дефіциту. Завдяки

застосуванню мікрохірургічної техніки та інтраопераційного мікроскопу при тотальному видаленні інтрамедулярних пухлин вдається досягти позитивних функціональних результатів.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Rauschenbach L. Spinal Cord Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1226:97-109. doi: [10.1007/978-3-030-36214-0_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-36214-0_8). PMID: [32030679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32030679/).
2. Boussios S, Cooke D, Hayward C, Kanellos FS, Tsiouris AK, Chatziantoniou AA, Zakynthakis-Kyriakou N, Karathanasi A. Metastatic Spinal Cord Compression: Unraveling the Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Anticancer Res.* 2018 Sep;38(9):4987-4997. doi: [10.21873/anticancer.12817](https://doi.org/10.21873/anticancer.12817). PMID: [30194142](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194142/).
3. Hussain I, Parker WE, Barzilai O, Bilsky MH. Surgical Management of Intramedullary Spinal Cord Tumors. *Neurosurg Clin N Am.* 2020 Apr;31(2):237-249. doi: [10.1016/j.nec.2019.12.004](https://doi.org/10.1016/j.nec.2019.12.004). Epub 2020 Jan 31. PMID: [32147015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147015/).
4. Chen Y, Xu Z, Liu M, Xu H. Recurrent solitary fibrous tumor of the spinal cord: A case report and literature review. *Clin Neuropathol.* 2020 Mar/Apr;39(2):86-91. doi: [10.5414/NP301192](https://doi.org/10.5414/NP301192). PMID: [31670648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31670648/).
5. Dauleac C, Vasiljevic A, Berhouma M. How to differentiate spinal cord hemangiopericytoma from common spinal cord tumor? *Neurochirurgie.* 2020 Feb;66(1):53-55. doi: [10.1016/j.neuchi.2019.10.012](https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2019.10.012). Epub 2020 Jan 14. PMID: [31953073](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953073/).
6. Verla T, Fridley JS, Khan AB, Mayer RR, Omeis I. Neuromonitoring for Intramedullary Spinal Cord Tumor Surgery. *World Neurosurg.* 2016 Nov;95:108-116. doi: [10.1016/j.wneu.2016.07.066](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.07.066). Epub 2016 Jul 26. PMID: [27474459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474459/).
7. Collin A, Adle-Biasette H, Leclerc A. Rosette-Forming Glioneuronal Tumor of Spinal Cord. *World Neurosurg.* 2018 Nov;119:242-243. doi: [10.1016/j.wneu.2018.08.035](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.035). Epub 2018 Aug 16. PMID: [30121405](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30121405/).
8. Wang J, Zhao K, Han L, Jiao L, Liu W, Xu Y, Niu H, Ke C, Shu K, Lei T. Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma of Spinal Cord: A Retrospective Single-Center Study of 16 Cases. *World Neurosurg.* 2019 Mar;123:e629-e638. doi: [10.1016/j.wneu.2018.12.004](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.004). Epub 2018 Dec 13. PMID: [30554000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30554000/).

(received 26.10.2021, accepted 17.03.2022)

(одержано 26.10.2021, затверджено 17.03.2022)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS/ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Слинько Євгеній Ігорович – завідувач відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна

Потапов Олександр Олександрович – завідувач кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна

Деркач Юрій Володимирович – лікар-нейрохірург відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна

Пастушин Анатолій Іванович – лікар-нейрохірург відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна

ABSTRACT

Anastasiya P. Denysenko,
Roman A. Moskalenko,

*Department of Pathological
Anatomy, Sumy State University,
Sumy, Ukraine*

BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF THE SCIENTIFIC LITERATURE ON MENINGIOMAS WITH CALCIFICATION

Meningiomas are the most common non-glial tumours of the central nervous system characterized by pathological biomineralization. The work aimed to conduct bibliometric analysis and systematize data on the prevalence, etiology, morphology and main trends in the study of meningiomas with calcification.

The authors searched for information on meningiomas in electronic databases such as PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar for the past 25 years by the key terms such as meningiomas, calcifications, and psammoma bodies. For bibliometric analysis, the authors used an online platform to monitor and analyze international research using visualization tools and modern citation metrics SciVal (Scopus) and a tool for building and visualizing bibliometric networks VOSviewer.

Pathological biomineralization is manifested through the formation of psammoma bodies, and the main mineral component is calcium hydroxyapatite. Although calcification is likely to play a protective role and be a favourable prognostic feature, it should be considered when choosing surgical tactics. There is also the problem of closing the defects of the dura mater with the help of biological and synthetic transplants.

According to the bibliometric analysis of scientific literature on meningiomas and the phenomena of pathological biomineralization in them, we found that the number of publications on this topic had increased significantly over the past five years, the leading countries of origin are the United States, Japan and China. When researching the array of Scopus database publications using SciVal tools, the problem of meningioma calcification was divided into 61 topics and 24 thematic clusters, the vast majority of which belonged to medicine and biology and materials science.

According to the results of bibliometric analysis of 678 publications in the Scopus database by keywords "calcification" and "meningioma", they can be divided into seven thematic clusters and four chronological stages. Despite the prevalence of meningioma calcification, there is currently no fundamental idea of the etiology and pathogenesis of this process. Studying the morphological features of meningiomas with calcification can help improve the diagnosis and treatment of the central nervous system tumours.

Keywords: meningioma, calcification, biomineralization, psammoma bodies, dura mater.

Corresponding author: Roman A. Moskalenko, Department of Pathological Anatomy, Sumy State University, Sumy, Ukraine

e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

РЕЗЮМЕ

Анастасія П. Денисенко,
Роман А. Москаленко,

*Кафедра патологічної анатомії,
Сумський державний університет,
м. Суми, Україна*

БІБЛІОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ
ПРО МЕНІНГІОМИ З КАЛЬЦИФІКАЦІЄЮ

Менінгіоми – це найпоширеніші неглиальні пухлини центральної нервової системи, для яких характерна патологічна біомінералізація. Метою роботи було провести бібліометричний аналіз та систематизувати дані щодо поширення, етіології, морфології та основних трендів дослідження менінгіом з явищами кальцифікації.

Автори провели пошук інформації щодо менінгіом в електронних базах даних, таких як PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar, за останні 25 років за такими ключовими термінами, як менінгіоми, кальцифікація, псамомні тільця. Для бібліометричного аналізу застосовувалися онлайн-платформа для моніторингу та аналізу міжнародних наукових досліджень з використанням інструментів візуалізації та сучасних метрик цитування SciVal (Scopus) та інструмент для побудови та візуалізації бібліометричних мереж VOSviewer.

Патологічна біомінералізація проявляється у формуванні псамомних тілець, основним мінеральним компонентом яких є кальцію гідроксиапатит. Хоча кальцифікація, ймовірно, виконує захисну роль та є позитивною прогностичною ознакою, на неї необхідно зважати під час вибору хірургічної тактики. Також постає проблема закриття дефектів твердої мозкової оболонки за допомогою біологічних та синтетичних трансплантантів.

Згідно проведеного бібліометричного аналізу наукових літературних джерел про менінгіоми та явища патологічної біомінералізації в них, було встановлено, що за останні 5 років значно збільшилась кількість публікацій із зазначеної тематики, основними країнами походження наукових досліджень є Сполучені Штати Америки, Японія та Китай. При дослідженні масиву публікацій бази даних Scopus інструментами сервісу SciVal за ключовими словами проблема кальцифікації менінгіом розподіляється на 61 тему та 24 тематичні кластери, переважна більшість яких належить до сфери медицини, а поодинокі до біології та матеріалознавства.

За результатами бібліометричного аналізу 678 публікацій у базі даних Scopus за ключовими словами «кальцифікація» та «менінгіома» їх можна розподілити на 7 тематичних кластерів та 4 хронологічні етапи. Незважаючи на поширеність кальцифікації менінгіом, на сьогоднішній день відсутнє фундаментальне уявлення про етіологію та патогенез даного процесу. Вивчення морфологічних особливостей менінгіом із кальцифікацією може допомогти покращити діагностику та лікування новоутворень центральної нервової системи.

Ключові слова: менінгіома, кальцифікація, біомінералізація, псамомні тільця, тверда мозкова оболонка.

Автор, відповідальний за листування: Роман А. Москаленко, кафедра патологічної анатомії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Denysenko AP, Moskalenko RA. [Bibliometric analysis of the scientific literature on meningiomas with calcification]. *EUMJ*. 2022;10(1):98-108

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):98-108](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):98-108)

INTRODUCTION/ВСТУП

Менінгіоми – це найпоширеніші негліальні пухлини центральної нервової системи (ЦНС). Вони можуть локалізуватися на основі черепа, вздовж серпа мозку та намету мозочка, а також навколо півкуль головного мозку. Хоча ці новоутворення походять з клітин павутинної мозкової оболонки, вони зазвичай прикріплюються на широкій основі до твердої мозкової оболонки, що зумовлює їх кулясту або напівкулясту форму. Також були описані бляшкоподібні менінгіоми, що характеризуються інфільтративним ростом [1–3].

Було досліджено велику кількість факторів ризику розвитку первинних пухлин ЦНС. Серед них достовірними для менінгіом виявились іонізуюче випромінювання та наявність пухлини у близького члена родини (батьків, братів та сестер, дітей) [4].

Окрім того, менінгіоми займають перше місце серед вторинних пухлин головного мозку, що виникають після променевої терапії черепа. Отже, якщо для лікування первинного вогнища в ЦНС застосовується іонізуюче випромінювання, необхідно зважати на ризик виникнення вторинних менінгіом та проводити довготривале спостереження за даними пацієнтами [5, 6].

Мета: бібліометричний аналіз та систематизація даних щодо поширення, етіології, морфології та основних трендів дослідження менінгіом з явищами кальцифікації.

Матеріали та методи: автори провели пошук інформації щодо менінгіом в електронних базах даних, таких як PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar, за останні 25 років за такими ключовими термінами, як менінгіоми, кальцифікація, псамомні тільця. Для бібліометричного аналізу застосовувалися онлайн-платформа для моніторингу та аналізу міжнародних наукових досліджень з використанням інструментів візуалізації та сучасних метрик цитування SciVal (Scopus) та інструмент для побудови та візуалізації бібліометричних мереж VOSviewer.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поширеність, класифікація та клінічні прояви менінгіом

Менінгіоми становлять 37,6 % від усіх пухлин ЦНС та виявляються з частотою 8,83 випадки на 100 000 населення. Вони в 19 разів частіше локалізуються в оболонках головного мозку, ніж спинного. Менінгіоми діагностуються у жінок у 2,32 рази частіше, причому кількість

випадків зростає з віком (у середньому 65,5 років). Більшість менінгіом гістологічно відносять до доброякісних (80,5 %), тоді як решта демонструє ознаки атипізму (17,7 %) та злоякісності (1,7 %). Десятирічна виживаність для пацієнтів зі злоякісними менінгіомами складає 61,7 %, а з доброякісними – 83,7 % [7].

Незважаючи на те, що менінгіоми більш характерні для людей похилого віку, вони зустрічаються і у дітей (< 1 % від усіх менінгіом). Дитячі менінгіоми відрізняються більш агресивною поведінкою та рівномірним співвідношенням між хлопчиками та дівчатками, а спинномозкова локалізація спостерігається в 3 рази частіше, ніж у дорослих та становить 10 % від усіх пухлин ЦНС у дітей [8–10].

Незважаючи на частоту виявлення менінгіом, кожен окремий випадок часто викликає труднощі ще з моменту діагностики та класифікації. ВООЗ розподіляє менінгіоми за трьома ступенями злоякісності (доброякісні, атипові, злоякісні), а також виділяє 15 гістологічних підтипів, серед яких – 9 відносяться до доброякісних (менінготеліальний, фіброзний, перехідний, псамоматозний, ангіоматозний, мікрокістозний, секреторний, з вираженою лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією та метастатичний), 3 до атипових (хордоїдний, світлоклітинний та атиповий) та 3 до злоякісних (папілярний, рабдоїдний та анапластичний) [11].

Клінічно пухлини оболонок головного мозку можуть проявляти себе головним болем, епілепсією, розладами поведінки та іншими неврологічними та когнітивними порушеннями [12]. Спинномозкові менінгіоми зазвичай маніфестують раніше внутрішньочерепних через анатомічні особливості (внутрішньоспинномозковий простір значно менший внутрішньочерепного) та можуть проявлятися відповідно до локалізації неврологічними порушеннями в кінцівках, проблемами з сечовипусканням та дефекацією [13, 14]. Більшість менінгіом перебігає безсимптомно та виявляється випадково за допомогою сучасних методів нейровізуалізації або під час аутопсії [15, 16].

Проте існує значна кількість патологій твердої мозкової оболонки, що можуть імітувати менінгіоми під час рентгенологічних досліджень, у тому числі метастази інших пухлин (гліобластома, меланоцитарні пухлини), гранулематозні захворювання (туберкульоз, саркоїдоз), лімфопроліферативні та аутоімунні захворювання [17–19].

Морфологічна діагностика та лікування менингіом

Зазвичай менингіоми відносяться до доброякісних новоутворень із експансивним характером росту. Пухлинний вузол, пов'язаний із твердою мозковою оболонкою, утворює нішу у мозковій речовині та відокремлюється від неї капсулою, що утворюється з тканин м'якої оболонки та сполучнотканинних волокон. Значно рідше менингіоми типової структури із повільним злоякісним ростом проростають у мозкову речовину у вигляді пологих або язикоподібних виступів. Іноді вони також проростають в кістки черепа по гаверсовим каналам. Позачерепні метастази спостерігаються вкрай рідко [2].

Розглянемо декілька найпоширеніших гістологічних підтипів доброякісних менингіом. Для менинготеліального варіанту характерні однотипні ендотеліальні клітини середньої величини, морфологічно дуже близькі до ендотелію мозкових оболонок. Клітини овальної або полігональної форми, які тісно прилягають одна до одної. Ядра округло-овальної форми, ядрця невеликі з нечіткими контурами. Мітози спостерігаються рідко, колагенові та аргірофільні волокна відсутні. Строма в деяких випадках невиражена (представлена кровоносними судинами та сполучною тканиною), а в інших характеризується утворенням неповних перетинок зі сполучнотканинних волокон, за рахунок чого пухлина приймає альвеолярний вид [20].

Також характерною, хоча і непостійною, ознакою для менингіом взагалі є ділянки зі своєрідним концентричним розташуванням сплосчених пухлинних клітин, що нагадують поперечний розріз цибулини. Їх розмір коливається від 20 до 100 μ – відповідно розрізняють дрібні та великі концентричні структури [21].

Псамоматозні менингіоми характеризуються великою кількістю «менингеальних піщинок» – псамомних тілець («psammos» – з грец. пісок). Це відносно великі округлі утворення, часто шаруватої структури. Вони значно відрізняються від більш дрібних включень в нейроектодермальних пухлинах. Невелика кількість псамомних тілець може зустрічатися в менингіомах будь-якого підтипу та слугує їх характерною ознакою. Одночасно з ними можна спостерігати гіаліноподібні кулі, що мають схожу структуру, проте без або з частковою кальцифікацією [22].

У випадку фібробластичного підтипу пухлинна тканина складається із фібробластоподібних витягнутих клітин, які розташовуються пара-

лельно і утворюють пучки, що вигинаються та переплітаються між собою в різних напрямках. Ядра середньої величини, овальної або витягнутої форми із заокругленими кінцями. Між пухлинними клітинами розташовуються в різній кількості аргірофільні волокна, що іноді частково піддаються колагенізації (можна спостерігати при забарвленні пікрофуксином) [23].

Ангіоматозні менингіоми характеризуються великою кількістю кровоносних судин. У різних комбінаціях можна спостерігати тонкостінні синусоїди з широкими просвітами, багаточисленні судини невеликого калібру з товстими, фіброзними або гіалінізованими стінками; а також численні прекапіляри та капіляри. Таким чином, даний підтип нагадує судинну пухлину, але містить характерні для менингіом ділянки, що дозволяє його відрізнити від ангіоми та ангіоретикуломи [24].

В атипичних менингіомах поруч із ділянками звичайної для менингіом тканини можна спостерігати вогнища щільно розташованих дедиференційованих дрібних клітин, бідних на протоплазму з округлими або поліморфними витягнутими гіперхромними ядрами. В інших випадках наявні великі одноподібні або гігантські багатоядерні клітини. Іноді зустрічаються множинні дрібні вогнища некрозу. Характер росту даних пухлин інфільтративний або інфільтративно-експансивний із вузькою зоною інфільтрації; темп розвитку дещо швидший, ніж у типових менингіом [25].

Для злоякісних менингіом характерний інфільтративний характер росту. При проростанні у мозкову речовину спостерігається її значна деструкція та відсутність капсули. Темп росту доволі швидкий (клінічно – від декількох місяців до року). Після оперативного видалення пухлина часто рецидивує. Іноді можна спостерігати метастази лімфогенним шляхом, дуже рідко – позачерепні метастази. Атипізм клітин проявляється у переважанні мономорфних дрібних клітин із незначною кількістю протоплазми та невеликими гіперхромними ядрами. Спостерігається грубі гіалінізовані балки та поширені або множинні дрібні вогнища некрозу [26].

Хоча більшість менингіом діагностується за допомогою характерної локалізації та рутинного забарвлення гематоксиліном-еозином, різноманітність гістологічних підтипів зумовлює необхідність диференційної діагностики. В одній і тій самій менингіомі часто спостерігаються структури, характерні одразу для декількох підтипів. У

такому випадку пухлини відносять до того підтипу, структури якого переважають [27].

У диференційній діагностиці може допомогти імуногістохімічне дослідження. Оскільки для менингіом характерні епітеліоїдний та мезенхімальний фенотипи, буде спостерігатися експресія епітеліально-мембранного антигену та віментину. Менингіоми, як правило, негативні по відношенню до цитокератинів (окрім секреторного підтипу) та S100 [28].

Ще одною властивістю даних пухлин є ядерна експресія рецептора прогестерону. Не зважаючи на те, що вона обернено пропорційна ступеню диференціації, важко зробити достовірні прогностичні висновки базуючись лише на результатах імуногістохімічного дослідження. На основі жіночої схильності, збільшення розмірів пухлин під час вагітності та експресії рецепторів прогестерону були висунуті гіпотези про роль гормонів у патогенезі менингіом. Дані маркери найчастіше застосовуються для діагностики, проте мають неоптимальну чутливість і специфічність [29–30].

Ще одним описаним антигеном, який експресується в менингіомах, є рецептор соматостатину 2а. Моноклональне антитіло до нього має більш високу чутливість та специфічність за інші маркери. Отже, воно може бути корисним при диференційній діагностиці зі шванномами, солітарними фіброзними пухлинами та іншими новоутвореннями ЦНС [31–34].

Також деякі дослідники припускають прогностичну значимість використання Ki-67 під час діагностики менингіом та рекомендують ретельне спостереження за пацієнтами, у яких експресія даного маркера більше 4 % [35–37].

Першою лінією лікування для всіх менингіом є хірургічне втручання. Однак, якщо клінічна ситуація дозволяє (вперше виявлені пухлини до 2,5 см без неврологічної симптоматики), можна розглянути вибірковою стратегію за умов регулярного клінічного та рентгенологічного контролю [38].

Під час збору анамнезу необхідно з'ясувати чи не вживає пацієнт гормональних ліків (наприклад, ципротерону ацетат), які іноді призначаються при лікуванні гірсутизму, акне, себореї та облисіння. У таких випадках буває достатньо відміни гормонального лікування для стабілізації або навіть зменшення розмірів пухлини [39].

Для менингіом I ступеня зазвичай достатньо повної хірургічної резекції, в той час як пухлини II та III ступеня додатково потребують ад'ювантної променевої терапії та хімотерапії.

Також проводяться дослідження щодо перспектив таргетної терапії даних новоутворень [40].

Біомінералізація у менингіомах

Явище патологічної біомінералізації є однією із особливостей менингіом. При внутрішньочерепній локалізації кальцифікація спостерігається у 20–25 % випадків, а при спинномозковій у 1–5 % [41, 42].

На даний час немає однозначної думки про походження та біологічне значення кальцифікації пухлин мозкових оболонок. Є припущення, що вона пов'язана з дистрофічною кальцифікацією в процесі дегенерації пухлинних клітин та слугує бар'єром проти подальшого поширення пухлини, а тому є позитивним прогностичним маркером [21].

Виділяють три типи кальцифікації: тотальна, пластинчаста та псамоматозна. Остання спостерігається найчастіше та проявляється формуванням псамомних тілець [22, 43]. За класифікацією ВООЗ кальцифіковані (псамоматозні) менингіоми відносять до доброякісних, їх ріст зазвичай повільний, перебіг безсимптомний, а маніфестація відбувається при великих розмірах [44].

Псамомні тілця можна спостерігати під час забарвлення тканини менингіоми гематоксиліном-еозином всередині концентричних структур. Вони часто асоціюються із уламками клітин та вогнищами некрозу, а також колагеновими волокнами. За допомогою рентгеноструктурного аналізу, сканувальної та просвічуючої електронної мікроскопії, енергодисперсійної рентгенівської спектроскопії та Раман-спектроскопії було виявлено, що основним мінеральним компонентом псамомних тілець є кристали гідроксиапатиту кальцію $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ [45].

Хірургічна тактика при кальцифікованих менингіомах може відрізнятися від класичної, оскільки вони потребують додаткового часу, зумовлюють більшу крововтрату та довший післяопераційний період [46, 47]. У випадках рецидивів розглядається можливість повторної резекції, хоча променева терапія, особливо стереотаксична радіохірургія, також можуть бути ефективними [48].

Після хірургічної резекції пухлин ЦНС утворюється дефект твердої мозкової оболонки та постає проблема його реконструкції для зменшення ризику витоку ліквору та інших ускладнень. Використання аутоотрансплантатів відносно просте та безпечне, проте неможливе при дефектах великих розмірів та потребує додаткової операції. При використанні твердої мозкової

від померлих донорів описані випадки ятрогенної пріонової хвороби. На даний час проводяться дослідження перспективних синтетичних біоматеріалів подібних за структурою до твердої мозкової оболонки [49–51].

Незважаючи на поширеність кальцифікації менінгіом, на сьогоднішній день відсутнє фундаментальне уявлення про етіологію та патогенез даного процесу. Вивчення морфологічних особливостей менінгіом із кальцифікацією може допомогти покращити діагностику та лікування новоутворень ЦНС.

Бібліометричний аналіз наукової літератури

За період від 1938 до 2021 року до бази даних Scopus були включені 678 публікацій, які фільтрувалися за ключовими словами «менінгіома» та «кальцифікація». Як показують результати бібліометричного аналізу, кількість публікацій на зазначену тематику значно зросла за останні 5 років та продовжує збільшуватися, що свідчить про інтерес наукової спільноти до даної проблеми (рис. 1).

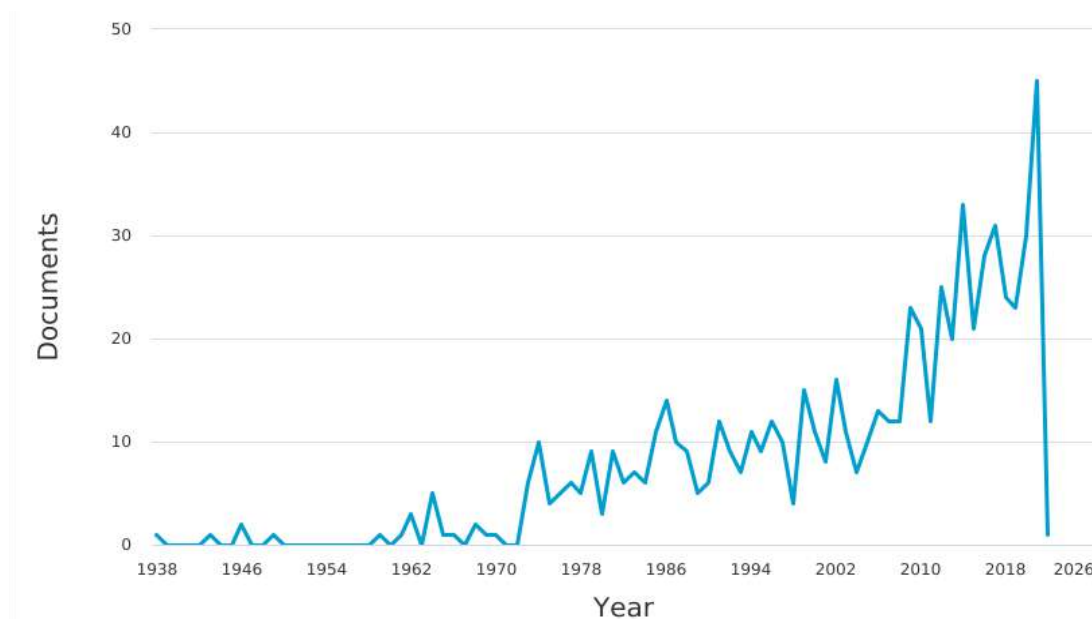


Рисунок 1 – Результат візуалізації хронології виходу публікацій із використанням інструментів бібліометричного аналізу бази даних Scopus

Основними майданчиками для дискусії і оприлюднення результатів наукових досліджень є такі періодичні наукові видання як «Neuroradiology» та «Neurologia Medico Chirurgica», а також «World Neurosurgery» та «Journal Of Neurosurgery», які стали більш популярними в останнє десятиріччя. Серед дослідників, які найбільш продуктивні та цитовані у галузі дослідження менінго-судинних пухлин з кальцифікацією можна виділити Nakasu Satoshi (Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan). Серед провідних дослідників менінгіом переважають вчені з Сполучених Штатів Америки, Японії та Китаю.

За результатами бібліометричного аналізу 154 публікацій бази даних Scopus інструментами сервісу SciVal за ключовими словами «кальцифікація» та «менінгіома» за останні 5 років, їх можна розподілити на 61 тему, переважна більшість яких належить до сфери медицини, у тому числі

онкології, нейрохірургії та патоморфології. Також у зазначеному масиві даних можна виділити 24 тематичні кластери, більшість яких належить до сфери медицини, а поодинокі до біології та матеріалознавства (рис. 2).

За результатами бібліометричного аналізу 678 публікацій у базі даних Scopus за ключовими словами «кальцифікація» та «менінгіома» їх можна розподілити на 7 тематичних кластерів: пухлини головного мозку, асимптоматичні менінгіоми, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, диференційна діагностика, кальцифікація та псамомні тільки (рис. 3). Також можна виділити 4 хронологічні етапи: дослідження за допомогою комп'ютерної томографії, виявлення кальцифікації в менінгіомах, дослідження за допомогою магнітно-резонансної томографії, візуалізація менінгіом із кальцифікацією (рис. 4).

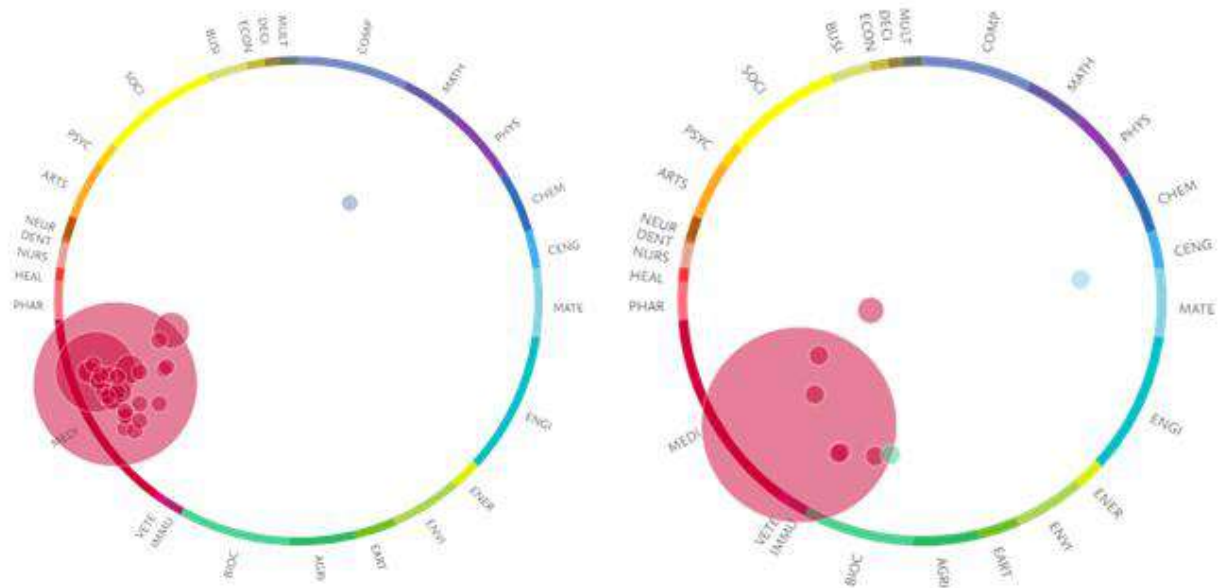


Рисунок 2 – Результат візуалізації розподілу публікацій за темами та кластерами із використанням інструментів бібліометричного аналізу SciVal

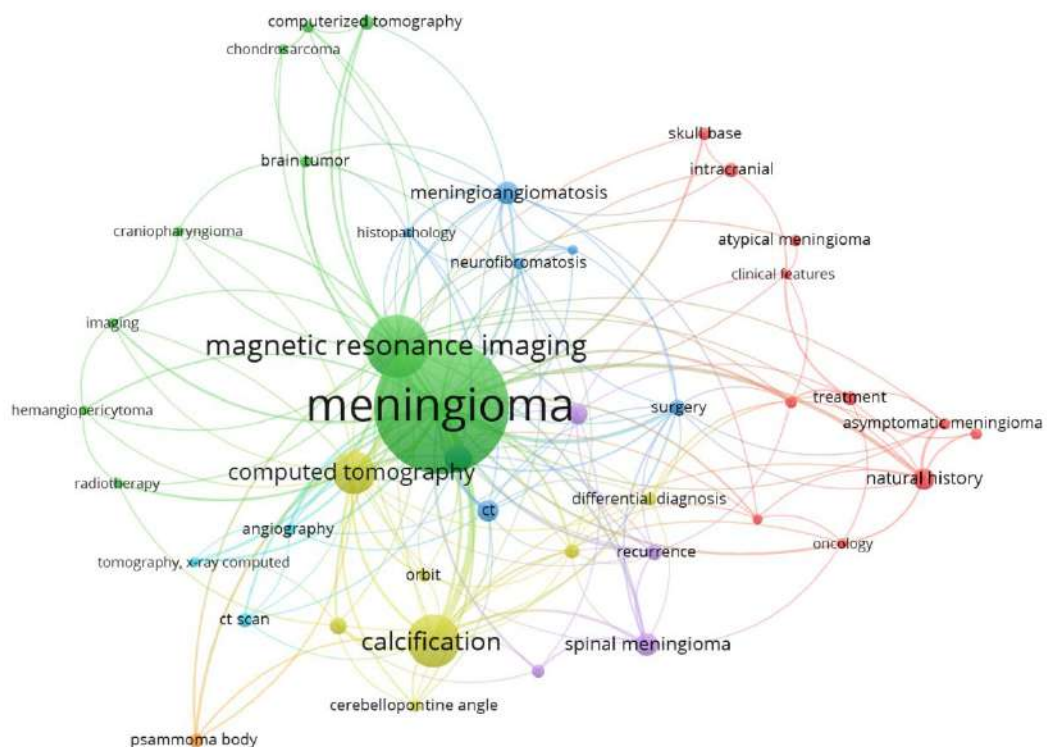


Рисунок 3 – Результат візуалізації закономірностей тематичного розподілу теми патологічної біо-мінералізації менингіом із використанням інструментів бібліометричного аналізу VOSviewer

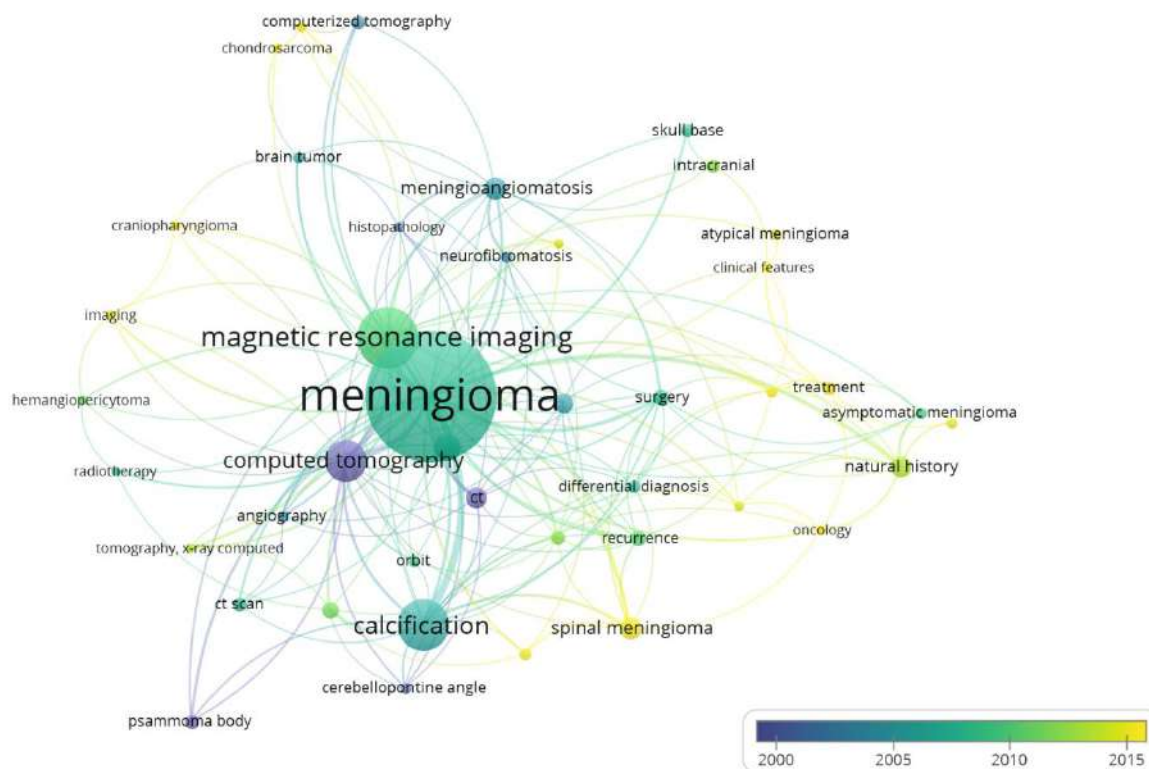


Рисунок 4 – Результат візуалізації закономірностей хронологічного розвитку теми патологічної біомінералізації менингіом із використанням інструментів бібліометричного аналізу VOSviewer

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

Патологічна біомінералізація спостерігається у 20–25 % внутрішньочерепних та 1–5 % спинномозкових менингіом та, вірогідно, пов'язана з процесом дегенерації пухлинних клітин. Найчастіше вона проявляється у формуванні псамомних тілець, основним мінеральним компонентом яких є кальцію гідроксипатит. Хоча кальцифікація, ймовірно, виконує захисну роль та є позитивною прогностичною ознакою, на неї необхідно зважати під час вибору хірургічної тактики. Також постає проблема закриття дефектів твердої мозкової оболонки за допомогою біологічних та синтетичних трансплантантів.

Згідно проведеного бібліометричного аналізу наукових літературних джерел про менингіоми та явища патологічної біомінералізації в них, було встановлено, що за останні 5 років значно збільшилась кількість публікацій із зазначеної тематики, а основними країнами походження наукових досліджень є Сполучені Штати Аме-

рики, Японія та Китай. При дослідженні масиву публікацій бази даних Scopus інструментами сервісу SciVal за ключовими словами проблема кальцифікації менингіом розподіляється на 61 тему та 24 тематичні кластери, переважна більшість яких належить до сфери медицини, а поодинокі до біології та матеріалознавства.

За результатами бібліометричного аналізу 678 публікацій у базі даних Scopus за ключовими словами «кальцифікація» та «менингіома» їх можна розподілити на 7 тематичних кластерів (пухлини головного мозку, асимптоматичні менингіоми, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, диференційна діагностика, кальцифікація та псамомні тілця) та 4 хронологічні етапи (дослідження за допомогою комп'ютерної томографії, виявлення явища кальцифікації в менингіомах, дослідження за допомогою магнітно-резонансної томографії, лікування менингіом із кальцифікацією).

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Незважаючи на поширеність кальцифікації менингіом, на сьогоднішній день відсутнє фундаментальне уявлення про етіологію та патогенез даного процесу. Вивчення морфологічних особливостей менингіом із кальцифікацією може допомогти покращити діагностику та лікування новоутворень ЦНС.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Робота є фрагментом та виконана за підтримки науково-дослідної теми «Стан мінералізованих тканин при застосуванні нових композитів з наночастинками Ag⁺ Cu²⁺» (номер державної реєстрації № 0121U100471).

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Smirniotopoulos JG, Jäger HR. Differential Diagnosis of Intracranial Masses. In: Hodler J, Kubik-Huch RA, von Schulthess GK, eds. *Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2020–2023: Diagnostic Imaging*. Cham (CH): Springer; February 15, 2020.93-104. doi:[10.1007/978-3-030-38490-6_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-38490-6_8)
- Magill ST, Vagefi MR, Ehsan MU, McDermott MW. Sphenoid wing meningiomas. *Handb Clin Neurol*. 2020;170:37-43. doi:[10.1016/B978-0-12-822198-3.00026-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00026-4)
- Samadian M, Sharifi G, Mousavinejad SA, et al. Surgical Outcomes of Sphenoorbital En Plaque Meningioma: A 10-Year Experience in 57 Consecutive Cases. *World Neurosurg*. 2020;144:e576-e581. doi:[10.1016/J.WNEU.2020.09.002](https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2020.09.002)
- Vienne-Jumeau A, Tafani C, Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(10):664-678. doi:[10.1016/J.NEUROL.2019.08.004](https://doi.org/10.1016/J.NEUROL.2019.08.004)
- Yamanaka R, Hayano A, Kanayama T. Radiation-Induced Meningiomas: An Exhaustive Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2017;97:635-644.e8. doi:[10.1016/J.WNEU.2016.09.094](https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2016.09.094)
- Raheja A, Satyarthee G. Sphenoid wing en plaque meningioma development following craniopharyngioma surgery and radiotherapy: Radiation-induced after three decades. *Asian J Neurosurg*. 2017;12(3):358. doi:[10.4103/1793-5482.180946](https://doi.org/10.4103/1793-5482.180946)
- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*. 2019;21(Suppl 5):V1-V100. doi:[10.1093/NEUONC/NOZ150](https://doi.org/10.1093/NEUONC/NOZ150)
- Dudley RWR, Torok MR, Randall S, et al. Pediatric versus adult meningioma: comparison of epidemiology, treatments, and outcomes using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Neurooncol*. 2018;137(3):621-629. doi:[10.1007/S11060-018-2756-1](https://doi.org/10.1007/S11060-018-2756-1)
- Hong S, Usami K, Hirokawa D, Ogiwara H. Pediatric meningiomas: a report of 5 cases and review of literature. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(11):2219-2225. doi:[10.1007/S00381-019-04142-Y](https://doi.org/10.1007/S00381-019-04142-Y)
- Marrazzo A, Cacchione A, Rossi S, et al. Intradural Pediatric Spinal Tumors: An Overview from Imaging to Novel Molecular Findings. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021;11(9). doi:[10.3390/DIAGNOSTICS11091710](https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS11091710)
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-820. doi:[10.1007/s00401-016-1545-1](https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1)
- Zouaoui S, Darlix A, Rigau V, et al. Descriptive epidemiology of 13,038 newly diagnosed and histologically confirmed meningiomas in France: 2006-2010. *Neurochirurgie*. 2018;64(1):15-21. doi:[10.1016/J.NEUCHI.2014.11.013](https://doi.org/10.1016/J.NEUCHI.2014.11.013)
- Alafaci C, Grasso G, Granata F, Salpietro FM, Tomasello F. Ossified spinal meningiomas: Clinical and surgical features. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;142:93-97. doi:[10.1016/J.CLINURO.2016.01.026](https://doi.org/10.1016/J.CLINURO.2016.01.026)
- Hua L, Zhu H, Deng J, et al. Clinical and prognostic features of spinal meningioma: a thorough analysis from a single neurosurgical center. *J Neurooncol*. 2018;140(3):639-647. doi:[10.1007/S11060-018-2993-3](https://doi.org/10.1007/S11060-018-2993-3)
- Islim AI, Mohan M, Moon RDC, et al. Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol*. 2019;142(2):211-221. doi:[10.1007/S11060-019-03104-3](https://doi.org/10.1007/S11060-019-03104-3)
- Nakasu S, Notsu A, Nakasu Y. Prevalence of incidental meningiomas and gliomas on MRI: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2021;163(12):3401-3415. doi:[10.1007/S00701-021-04919-8](https://doi.org/10.1007/S00701-021-04919-8)



17. Lyndon D, Lansley JA, Evanson J, Krishnan AS. Dural masses: meningiomas and their mimics. *Insights Imaging*. 2019;10(1). doi:[10.1186/S13244-019-0697-7](https://doi.org/10.1186/S13244-019-0697-7)
18. Nagai Yamaki V, de Souza Godoy LF, Alencar Bandeira G, et al. Dural-based lesions: is it a meningioma? *Neuroradiology*. 2021;63(8):1215-1225. doi:[10.1007/S00234-021-02632-Y](https://doi.org/10.1007/S00234-021-02632-Y)
19. Starr CJ, Cha S. Meningioma mimics: five key imaging features to differentiate them from meningiomas. *Clin Radiol*. 2017;72(9):722-728. doi:[10.1016/J.CRAD.2017.05.002](https://doi.org/10.1016/J.CRAD.2017.05.002)
20. Celtikci E, Kaymaz AM, Akgul G, Karaaslan B, Emmez OH, Borcek A. Retrospective Analysis of 449 Intracranial Meningioma Patients Operated Between 2007 and 2013 at a Single Institute. *Turk Neurosurg*. 2018;28(1):1-6. doi:[10.5137/1019-5149.JTN.17866-16.1](https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.17866-16.1)
21. Das DK. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? *Diagn Cytopathol*. 2009;37(7):534-541. doi:[10.1002/DC.21081](https://doi.org/10.1002/DC.21081)
22. Chang HK, Wu JC, Lin DSC, et al. Calcified meningiomas. *J Neurosurg Spine*. 2014;20(1):117-118. doi:[10.3171/2013.6.SPINE13512](https://doi.org/10.3171/2013.6.SPINE13512)
23. Berghoff AS, Kresl P, Rajky O, et al. Analysis of the inflammatory tumor microenvironment in meningeal neoplasms. *Clin Neuropathol*. 2020;39(6):256-262. doi:[10.5414/NP301156](https://doi.org/10.5414/NP301156)
24. Yang L, Ren G, Tang J. Intracranial Angiomatous Meningioma: A Clinicopathological Study of 23 Cases. *Int J Gen Med*. 2020;13:1653-1659. doi:[10.2147/IJGM.S292202](https://doi.org/10.2147/IJGM.S292202)
25. Chen R, Aghi MK. Atypical meningiomas. *Handb Clin Neurol*. 2020;170:233-244. doi:[10.1016/B978-0-12-822198-3.00043-4](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822198-3.00043-4)
26. Champeaux C, Jecko V, Houston D, et al. Malignant Meningioma: An International Multicentre Retrospective Study. *Neurosurgery*. 2019;85(3):E461-E468. doi:[10.1093/NEUROS/NYY610](https://doi.org/10.1093/NEUROS/NYY610)
27. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas R V. An overview of meningiomas. *Future Oncol*. 2018;14(21):2161-2177. doi:[10.2217/FON-2018-0006](https://doi.org/10.2217/FON-2018-0006)
28. Ersoz S, Yilmaz ZS, Eyuboglu I, Yazar U. Xanthomatous Meningioma: A Case Report. *Turk Neurosurg*. 2019;29(1):141-144. doi:[10.5137/1019-5149.JTN.19561-16.1](https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.19561-16.1)
29. Toland A, Huntoon K, Dahiya SM. Meningioma: A Pathology Perspective. *Neurosurgery*. 2021;89(1):11-21. doi:[10.1093/neuros/nyab001](https://doi.org/10.1093/neuros/nyab001)
30. Solomon DA, Pekmezci M. Pathology of meningiomas. *Handb Clin Neurol*. 2020;169:87-99. doi:[10.1016/B978-0-12-804280-9.00005-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804280-9.00005-6)
31. Menke JR, Raleigh DR, Gown AM, Thomas S, Perry A, Tihan T. Somatostatin receptor 2a is a more sensitive diagnostic marker of meningioma than epithelial membrane antigen. *Acta Neuropathol*. 2015;130(3):441-443. doi:[10.1007/S00401-015-1459-3](https://doi.org/10.1007/S00401-015-1459-3)
32. Anis SE, Lotfalla M, Zain M, Kamel NN, Soliman AA. Value of SSTR2A and Claudin - 1 in Differentiating Meningioma from Schwannoma and Hemangiopericytoma. *Open access Maced J Med Sci*. 2018;6(2):248-253. doi:[10.3889/OAMJMS.2018.062](https://doi.org/10.3889/OAMJMS.2018.062)
33. Graillon T, Sanson M, Campello C, et al. Everolimus and Octreotide for Patients with Recurrent Meningioma: Results from the Phase II CEVOREM Trial. *Clin Cancer Res*. 2020;26(3):552-557. doi:[10.1158/1078-0432.CCR-19-2109](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2109)
34. Fodi C, Skardelly M, Hempel JM, et al. The immunohistochemical expression of SSTR2A is an independent prognostic factor in meningioma. *Neurosurg Rev*. Published online 2021. doi:[10.1007/S10143-021-01651-W](https://doi.org/10.1007/S10143-021-01651-W)
35. Liu N, Song SY, Jiang JB, Wang TJ, Yan CX. The prognostic role of Ki-67/MIB-1 in meningioma: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(9). doi:[10.1097/MD.00000000000018644](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018644)
36. Mirian C, Skyrman S, Bartek J, et al. The Ki-67 Proliferation Index as a Marker of Time to Recurrence in Intracranial Meningioma. *Neurosurgery*. 2020;87(6):1289-1298. doi:[10.1093/NEUROS/NYAA226](https://doi.org/10.1093/NEUROS/NYAA226)
37. Choi Y, Lim DH, Yu J Il, et al. Prognostic Value of Ki-67 Labeling Index and Postoperative Radiotherapy in WHO Grade II Meningioma. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(1):18-23. doi:[10.1097/COC.0000000000000224](https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000224)
38. Apra C, Peyre M, Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(3):241-249. doi:[10.1080/14737175.2018.1429920](https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1429920)
39. Kalamarides M, Peyre M. Dramatic Shrinkage with Reduced Vascularization of Large Meningiomas After Cessation of Progestin Treatment. *World Neurosurg*. 2017;101:814.e7-814.e10. doi:[10.1016/J.WNEU.2017.03.013](https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2017.03.013)
40. Qin C, Huang M, Pan Y, Li Y, Long W, Liu Q. Brain-invasive meningiomas: molecular mechanisms and potential therapeutic options. *Brain Tumor Pathol*. 2021;38(3):156-172. doi:[10.1007/S10014-021-00399-X](https://doi.org/10.1007/S10014-021-00399-X)
41. Ruggeri AG, Fazzolari B, Colistra D, Cappelletti M, Marotta N, Delfini R. Calcified Spinal Meningiomas. *World Neurosurg*. 2017;102:406-412. doi:[10.1016/J.WNEU.2017.03.045](https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2017.03.045)
42. Adams LC, Böker SM, Bender YY, et al. Assessment of intracranial meningioma-associated calcifications using susceptibility-weighted MRI. *J*



- Magn Reson Imaging*. 2017;46(4):1177-1186. doi:[10.1002/JMRI.25614](https://doi.org/10.1002/JMRI.25614)
43. Liu L, Lu Y, Peng W, et al. Imaging features of intracranial psammomatous meningioma. *J Neuroradiol = J Neuroradiol*. 2017;44(6):395-399. doi:[10.1016/J.NEURAD.2017.06.003](https://doi.org/10.1016/J.NEURAD.2017.06.003)
 44. Goel A, Darji H, Shah A, Rai S, Biswas C, Lunawat A. Ossified Anterior Foramen Magnum Meningioma: Report of Long-Term Surgical Outcome. *World Neurosurg*. 2020;141:59-63. doi:[10.1016/J.WNEU.2020.06.011](https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2020.06.011)
 45. Vidavsky N, Kunitake JAMR, Estroff LA. Multiple Pathways for Pathological Calcification in the Human Body. *Adv Healthc Mater*. 2021;10(4). doi:[10.1002/adhm.202001271](https://doi.org/10.1002/adhm.202001271)
 46. Kobayashi K, Ando K, Nakashima H, et al. Characteristics of cases with and without calcification in spinal meningiomas. *J Clin Neurosci*. 2021;89:20-25. doi:[10.1016/J.JOCN.2021.04.019](https://doi.org/10.1016/J.JOCN.2021.04.019)
 47. Aydin Ozturk P, Yilmaz T, Ozturk U, Aydin K. Pediatric Orbital Roof Intradiploic Meningioma Operated by Eyebrow Incision. *Pediatr Neurosurg*. 2020;55(5):309-312. doi:[10.1159/000511282](https://doi.org/10.1159/000511282)
 48. Grasso G, Alafaci C. Calcified Spinal Meningioma: A Lurking Danger. *World Neurosurg*. 2017;107:579-580. doi:[10.1016/J.WNEU.2017.08.038](https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2017.08.038)
 49. Sun H, Wang H, Diao Y, et al. Large retrospective study of artificial dura substitute in patients with traumatic brain injury undergo decompressive craniectomy. *Brain Behav*. 2018;8(5). doi:[10.1002/BRB3.907](https://doi.org/10.1002/BRB3.907)
 50. Azzam D, Romiyo P, Nguyen T, et al. Dural Repair in Cranial Surgery Is Associated with Moderate Rates of Complications with Both Autologous and Nonautologous Dural Substitutes. *World Neurosurg*. 2018;113:244-248. doi:[10.1016/J.WNEU.2018.01.115](https://doi.org/10.1016/J.WNEU.2018.01.115)
 51. Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;153:207-218. doi:[10.1016/B978-0-444-63945-5.00012-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00012-X)

(received 14.01.2022, accepted 04.03.2022)

(одержано 14.01.2022, затверджено 04.03.2022)

Information about the authors/Відомості про авторів

Денисенко Анастасія Петрівна – аспірантка кафедри патологічної анатомії Медичного інституту СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (e-mail: a.denysenko@med.sumdu.edu.ua; тел.: +38(050)948-14-69).

Москаленко Роман Андрійович – доктор медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії, СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua; тел.: +38(097)980-27-31).

ABSTRACT

Yuriy K. Vasyliov

<https://orcid.org/0000-0001-5732-0193>

*Department of Public Health,
Medical Institute, Sumy State
University, Sumy, Ukraine*

**F. F. MERING (1822–1887) – PROFESSOR OF STATE MEDICAL
SCIENCE AT THE UNIVERSITY OF ST. VLADIMIR**

Introduction. Fedir Fedorovych (Georg-Friedrich Friedrichovych) Mering was one of the leading specialists in internal medicine in the Russian Empire in the second half of the 19th century. However, his scientific career started not at the Therapeutic Department, but at the Department of State Medical Science. Our analysis of the literature showed that not all stages of F. F. Mering's life were equally well explored. The **objective** of this article, first of all, was to focus on the coverage of this period in the biography of a prominent Kyivan professor-therapist of the second half of the 19th century. To do this, we will use new historical sources: published and archival ones (such as the curriculum vitae of F. F. Mering).

Results. From September 1/13, 1853, F. F. Mering as an adjunct headed the Department of State Medical Science at the University of St. Vladimir, and from November 4/16, 1854 till December 13/25, 1857, he worked as an extraordinary professor at this department. At the Department of State Medical Science, F. F. Mering lectured on the following subjects: 1) forensic medicine; 2) medical police; 3) hygiene; and 4) the doctrine of epizootic diseases. At the same time, Prof. Mering started lecturing on the history of medicine (since 1854). In addition, from May 31/June 12, 1855, he was in charge of the therapeutic hospital clinic at the Kyiv Military Hospital; in connection with this, on January 29/February 10, 1856, he was appointed junior intern at this hospital. In connection with the relocation of Prof. Mering to the Department of Special Pathology and Therapy in 1857, F. F. Erhardt took the place of an adjunct, and since 1859, the latter was the last extraordinary professor at the department. During these years and until the end of the 1860–61 academic year, Prof. Mering continued lecturing on medical police and hygiene, and F. F. Erhardt gave lectures on forensic medicine.

Keywords: F. F. Mering, the University of St. Vladimir, Department of Medical Science.

Corresponding author: Yuriy K. Vasyliov, Department of Public Health, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine
e-mail: y.vasilyev@med.sumdu.edu.ua

РЕЗЮМЕ

Юрій К. Васильєв

<https://orcid.org/0000-0001-5732-0193>

Кафедра громадського здоров'я,
Сумський державний університет,
м. Суми, Україна

ПРОФЕСОР ДЕРЖАВНОГО ЛІКАРОЗНАВСТВА
УНІВЕРСИТЕТУ СВЯТОГО ВОЛОДИМИРА Ф. Ф. МЕРІНГ
(1822–1887)

Федір Федорович (Георг-Фрідріх Фрідріхович) Мерінг – один із найбільших фахівців із внутрішніх хвороб у Російській імперії другої половини XIX ст. Водночас його наукова кар'єра розпочалася не на терапевтичній кафедрі, а на кафедрі державного лікарського знання. Наведений нами аналіз літератури показав, що не всі етапи життєвого шляху Ф. Ф. Мерінга досліджено рівнозначно. У зв'язку з цим **мета даної роботи** насамперед сконцентруватися на висвітленні даного періоду біографії видатного київського професора-терапевта другої половини XIX ст. Для цього були залучені нові історичні джерела – передусім опубліковані, і навіть архівні (послужний список Ф. Ф. Мерінга).

Результати. З 1/13 вересня 1853 р. Ф. Ф. Мерінг очолив кафедру державного лікарознавства в Університеті Св. Володимира у званні ад'юнкту, а з 4/16 листопада 1854 р. по 13/25 грудня 1857 р. він працював екстраординарним професором цієї кафедри.

На кафедрі державного лікарознавства Ф. Ф. Мерінг викладав предмети цієї кафедри: 1) судову медицину; 2) медичну поліцію; 3) гігієну; та 4) вчення про епізоотичні хвороби. Водночас проф. Мерінг почав читати курс історії медицини (з 1854 р.). Крім того, з 31 травня /12 червня 1855 р. він завідував терапевтичною госпітальною клінікою у Київському військовому шпиталі; у зв'язку з чим 29 січня /10 лютого 1856 р. його було призначено молодшим ординатором у цей шпиталь. У зв'язку з переходом 1857 р. проф. Мерінга на кафедру приватної патології та терапії, у тому ж 1857 році ад'юнктом по кафедрі державного лікарознавства став Ф. Ф. Ергардт (з 1859 р. він – останній екстраординарний професор цієї кафедри). У ці роки й до кінця 1860/61 навчального року проф. Мерінг продовжував читати медичну поліцію та гігієну, а Ф. Ф. Ергардт викладав судову медицину.

Ключові слова: Ф. Ф. Мерінг, Університет Святого Володимира, кафедра лікарознавства.

Автор, відповідальний за листування: Юрій К. Васильєв, кафедра громадського здоров'я, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
e-mail: y.vasilyev@med.sumdu.edu.ua

How to cite/ Як цитувати статтю: Vasyliov YuK. F. F. Mering (1822–1887) – Professor of State Medical Science at the University of St. Vladimir. *EUMJ*. 2022;10(1):109-115
DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):109-115](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):109-115)

INTRODUCTION/ВСТУП

Professor Fedir Fedorovich (Georg-Friedrich Friedrichovich) Mering went down in the history of medicine as one of the leading specialists in internal medicine in the Russian Empire in the second half of the 19th century. He was second to none in Ukraine. However, his scientific career started not at the therapeutic department, but at the Department of State Medical Science.

His first biography was published during his lifetime [1]. Then an obituary written by his student, professor-therapist Tritshel [2], was published after Mering's death and a biographical note appeared in the Brockhaus and Efron Encyclopaedic Dictionary [3]. In the Soviet era, only one article [4] and biographical notes in two editions of the Ukrainian Soviet Encyclopedia [5, 6] were published.

In modern Ukraine, interest has been revived to Prof. F. F. Mering. For instance, his biography was published in the repeatedly reprinted biographical dictionary of the Bogomolets National Medical University [7–11]. It was not indicated in these publications that F. F. Mering was a professor at the Department of State Medical Science. Neither was it in the article written by Peleshchuk et al. [12], which largely duplicated their own article from the Soviet era [4].

In the noughties, a monographic study about F. F. Mering [13] was published; the authors for the first time used a number of new historical sources for the biography of the personality. Undoubtedly, this book became an important milestone in the study of the life and work of Prof. Mering. At the same time, the authors did not figure out what the Department of State Medical Science had been like. Dzeman [14] followed the mentioned book, in particular, when presenting the activities of F. F. Mering at the Department of State Medical Science.

The next important step in the study of Mering's biography was a Ph.D. thesis research in Historical Sciences by V. O. Mering [15]. This author, who also published papers under the name of Koziy, did not have higher medical education and, therefore, devoted his work to the role of the Mering family in the educational and social life of Ukraine in the second half of the 19th – early 20th centuries rather than to field-specific aspects of Prof. Mering's work.

In Russia, a historian of internal diseases Borodulin [16] published a paper, which focused on Mering as a therapist, while an article by Kazakevich et al. [17] was of a compilation nature, duplicating the inaccuracies and mistakes of previous authors.

The above review of the literature shows that not all stages of F. F. Mering's life were equally well explored and left gaps in his biography. So the fact that he was a professor of state medical science before moving to the therapeutic department was either not indicated in the literature, or stated inconsistently. In this regard, the purpose of this article, first of all, was to focus on the coverage of this period in the biography of a prominent Kievan professor-therapist of the second half of the 19th century. To do this, we will use new historical sources: published and archival ones. The latter is represented by the curriculum vitae of F. F. Mering, which has not

been sufficiently studied so far [State Archive of Kyiv. F. 16. Op. 465. D. 4762. LL.291-309].

Materials and methods: archival and published historical sources; the historical method was used.

Results. Georg-Friedrich Mering was born on February 26/March 10, 1822, in a Lutheran family (for convenience, hereinafter we will provide dates according to both the Julian and Gregorian calendars.) He was born in the city of Don in the Kingdom of Saxony (now it is the state of Saxony, Germany). In 1845, he graduated from the University of Leipzig upon the defense of a doctoral thesis in Medicine and Surgery; thereafter, he moved to the Russian Empire.

Having affirmed his foreign diploma at the University of St. Vladimir, F. F. Mering began to make practice in the Poltava province. Then he went to St. Petersburg, where he began to prepare for the doctoral exam. Here he got acquainted with N. I. Pirogov, and in 1851, he passed the exam for the degree of Doctor of Medicine and defended his Leipzig thesis at the University of Dorpat (now the University of Tartu, Estonia), which paved the way for his academic career.

N. I. Pirogov invited him to compete for the post of adjunct at the Department of Special Pathology and Therapy of Kyiv University, but another applicant won the contest. However, in 1853, the Department of State Medical Science was vacant, after the resignation of Prof. I. F. Leonov [18]. F. F. Mering was offered to deliver the departmental subjects as an adjunct, and he agreed (in accordance with the University Charter of 1863, adjuncts after 10 years took the rank of associate professors). Before moving to Kyiv from the Chernihiv province, where he made practice at that time, F. F. Mering took Russian citizenship on June 30/July 12, 1853.

Thus, from September 1/13, 1853, he worked as an adjunct at the Department of State Medical Science. The following year (since November 4/16, 1854) he took the rank of an extraordinary professor at this department.

In the 1853–1854 academic year, adjunct Mering delivered forensic medicine for students of the medical faculty, and hygiene for students of the medical and law faculties [19]. In the next semester, he lectured on medical police to medical students, and on forensic medicine to the students of both medical and law faculties [20]. Later Prof. Mering delivered lectures on the same disciplines at the Department of State Medical Science, but

for some years, he also lectured on the doctrine of epizootic diseases for medical students [21].

When F. F. Mering came to work at the Department of State Medical Science in 1853, professor A. I. Slobodzinskyi had been already lecturing there as an associate professor (1822–1869). Here we should give the following clarification: later, in accordance with the University Charter of 1863, associate professors ("docents") were renamed into "private-docents" and, therefore, the then-adjuncts were higher on the executive ladder than the then-associate professors. Thus, initially, F. F. Mering had an assistant who delivered lectures on a part of the departmental subjects, but on December 20, 1855/January 1, 1856, he resigned "due to poor health", so later Prof. Mering worked at the Department of State Medical Science alone.

According to the University Charter of 1842, the Department of State Medical Science did not include the history of medicine, but for some additional fee, F. F. Mering started lecturing on this course since the first half of the 1854–1855 academic year. In addition, he was entrusted with a hospital therapeutic clinic (since May 31/June 12, 1855), which did not belong to the Department of State Medical Science, but was previously administered by a professor of special pathology and therapy. Due to the fact that Prof. Mering became the head of the clinic located at the Kyiv Military Hospital, he was assigned as a junior intern at this hospital (from January 29/February 10, 1856).

During the cholera outbreak raging in Kyiv in 1855, the medical faculty was invited to assist the provincial committee of public health. To manage the two established cholera hospitals, university professors V. V. Becker (1811–1874) and F. F. Mering were assigned, and seven students were seconded to help them. It was stated in the university report that Prof. Becker and Prof. Mering, while managing the said hospitals, "set an example of exceptional selflessness, diligence, and love for the afflicted," and the students mentioned tried to imitate their mentors [22].

In addition, Prof. F. F. Mering and Prof. S. P. Alferiev (1816–1884) were sent to the locations of the Southern Army in March 1856, according to the Highest Command Order, to fight against epidemic typhus. By this time, hostilities on the fronts of the Crimean War had ceased, and on March 18(30), 1856, the Treaty of Paris was signed, but the typhus epidemic continued in the

troops. They returned from this trip on June 20/July 2, 1856.

Both professors spent six weeks in military temporary hospitals in Odessa, where they were engaged in practical duties (support for those who fell ill with "typhoid diseases"), as well as observing and studying the disease. After that, for further observations on typhus in other places, professors Alferiev and Mering traveled to Mykolaiv, Kherson, Perekop, Simferopol, and Bakhchisaray, visited the allied camp in the Crimea (the occupying troops were still on the peninsula), Balaklava and Kamysh; and, finally, with the Highest Permission, they were sent to study the properties and characteristics of "typhoid fever" in Constantinople (the then-called Istanbul), where they had the opportunity to survey Turkish hospitals, as well as temporary military French, English and Sardinian hospitals. Both Prof. Alferiev and Prof. Mering during this trip were elected as corresponding members of the Turkish Medical Society in Constantinople [23].

Not until 1857 the Department of Special Pathology and Therapy became vacant. On December 13/25, 1857, F. F. Mehring was redirected as an extraordinary professor to the named department (since 1858, he became an ordinary professor), and in 1865, according to the election, he was relocated to the Department of the Departmental Therapeutic Clinic, which he headed until his death. When Prof. Mering left the Department of State Medical Science in 1857, F. F. Erhardt (1828–1895) took the place of an adjunct, and since 1859 he was the last extraordinary professor of state medical science. However, all these years and until the end of the 1860–1861 academic year, Erhardt delivered only forensic medicine, while Prof. Mering gave lectures on therapy, as well as medical police and hygiene [24].

There is evidence of Prof. Mering as an excellent lecturer on hygiene and forensic medicine. Prof. Tritschel wrote: "How interesting and popular his lectures on hygiene were among students, we can learn from his former students who report that his classroom was always crowded not only with students of the medical faculty, but also of other faculties: he knew how to spark the interest of his students in a lively and completely scientific presentation of this young science" [2]. Prof. Romanovich-Slavatinsky stated: "He read forensic medicine to us when he was still an

adjunct. <...> Despite his Leipzig Russian language, he delivered forensic medicine to us so interestingly that we attended lectures at the anatomical theater with pleasure” [25].

It only remains for us to briefly conclude the biography of Prof. Mering. In 1878, he became an honored ordinary professor due to the fact that he had served out 25 years in the academic domain, and on January 4/16, 1887, he was awarded a title of an honorary member of the University of St. Vladimir. Ranks: Court Councillor (1857), Collegiate Councillor (1861), State Councillor (1869), State Councillor (1871), Privy Councillor (1881). Orders of St. Anna, 3rd class (1856); St. Vladimir, 4th class (1859); St. Stanislaus, 2nd class (1862); St. Anna, 2nd class (1865); St. Vladimir, 3rd class (1867); St. Stanislaus, 1st class (1874); St. Anna, 1st class (1883); St. Vladimir, 2nd class (1887). In addition, he was

awarded a dark bronze medal on the St. Andrew suspension ribbon in commemoration of the Crimean war of 1853–1856. Thus, F. F. Mering obtained aristocracy both by order (Order of St. Vladimir, 4th class) and by rank (Active State Councillor).

Prof. Mering was married (since 1859) to Katerina M. Mering (1841–?) – the daughter of nobleman M. M. Tomara and A. M. Tomara, nee Ivanenko. Mering's children: Sophia (23.04/5.05.1860 – ?; the married name – Countess Konovnitsyna), Mykhailo (8/20.02.1862 – ?); Nadiya (8/20.11.1864 – ?; married name Telepniewa); Sergiy (23.08/4.09.1867–1926) and Volodymyr (1869 – ?). The wife and children were of the Orthodox faith.

Fedir Mering died on October 19/31, 1887, in Kyiv and was buried in the Askold's grave cemetery, which has not survived.

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

1) Since September 1/13, 1853, F. F. Mering as an adjunct headed the Department of State Medical Science at the University of St. Vladimir, and from November 4/16, 1854 till December 13/25, 1857, he worked as an extraordinary professor at this department.

2) At the Department of State Medical Science, F. F. Mering lectured on the following subjects: 1) forensic medicine; 2) medical police; 3) hygiene; and 4) the doctrine of epizootic diseases.

3) At the same time, Prof. Mering started lecturing on the history of medicine (since 1854). In addition, from May 31/June 12, 1855, he was in charge

of the therapeutic hospital clinic at the Kyiv Military Hospital; in connection with this, on January 29/February 10, 1856, he was appointed junior intern at this hospital.

4) In connection with the relocation of Prof. Mering to the Department of Special Pathology and Therapy in 1857, F. F. Erhardt took the place of an adjunct, and since 1859, the latter was the last extraordinary professor at the department. During these years and until the end of the 1860–61 academic year, Prof. Mering continued lecturing on medical police and hygiene, and F. F. Erhardt gave lectures on forensic medicine.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

The authors declare no conflict of interest.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

None.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ikonnikov VS. *Biograficheskij slovar professorov i prepodavatelej Universiteta Sv. Vladimira v chest 50-letiya universiteta:1834-1884*. [Biographical Directory of Professors and Lecturers of the University of St. Vladimir in Honor of the 50th Anniversary: 1834-1884] Kiev: 1884.
2. Tritshel KG. [Obituary of the late Professor F. F. Mering]. Kiev 1888:55-59.
3. *Enciklopedicheskij slovar Brokgauza i Efrona*. [Encyclopedic Dictionary of Brockhaus and Efron] Kn. 37 SPb: 1896. pp 120-121.
4. Peleshuk AP, Zhukovskij LI. [Professor F. F. Mering is the oldest professor in Kyiv]. *Klinicheskaya medicina*, 1989;7:153-154.
5. *Ukrainska Radianska Entsyklopediia* T 9. [Ukrainian Soviet Encyclopedia. Vol. 9] Kyiv: Holov. red. URE AN URSR, 1962. pp. 66.

6. *Ukrainska Radianska Entsyklopediia*. T. 6. [Ukrainian Soviet Encyclopedia. Vol. 6.] Kyiv: Holovna red. URE AN URSR, 1981. pp. 463.
7. Makarenko IM, Polyakova IM. *Biograficheskii slovar zaveduyuschih kafedrami i professorov Kievskogo meditsinskogo instituta (1841—1991)* [Biographical Directory of Heads of Departments and Professors of the Kiev Medical Institute (1841—1991)]. Kiev: Zdorovia Publ., 1999. pp. 72-73.
8. Makarenko IM, Poliakova IM. *Biografichny`j dovidny`k zaviduvachiv kafedr ta profesoriv Nacional`nogo medychnogo universy`tetu im. O.O. Bogomol`cya (1841-2001)* [Biographical Directory of Heads of Departments and Professors of the Bogomolets National Medical University (1841-2001)]. Kyiv: Stolittia Publ., 2001. pp. 103
9. Moskalenko VF, Poliakova IM. *Biohrafichnyi slovnyk zaviduvachiv kafedr ta profesoriv Natsionalnoho medychnoho universytetu imeni O.O. Bohomoltsia (1841-2006) Universytetu Sv. Volodymyra* [Biographical Directory of Heads of Departments and Professors of the Bogomolets National Medical University (1841-2006) of the University of St. Vladimir]. Kyiv: Knyha plius Publ., 2006. pp. 158-159.
10. Moskalenko VF, Tsekhmister YaV, Poliakova IM. *Biohrafichnyi slovnyk zaviduvachiv kafedr ta profesoriv vid medychnoho fakultetu Universytetu Sv. Volodymyra do Natsionalnoho medychnoho universytetu imeni O.O. Bohomoltsia 1841-2006: u 2-kh knykh. Knyha 1.* [Biographical Directory of Heads of Departments and Professors: from the University of St. Vladimir to the Bogomolets National Medical University 1841-2006: In 2 Volumes. Volume 1] Kyiv: Avitsena Publ., 2011. pp. 95-97.
11. Poliakova IM, Shypulin VP, Holubieva Hlu, Dohuzov VD, Zamiatkyna Ale, Nazarenko DI. *Biohrafichnyi slovnyk zaviduvachiv kafedr ta profesoriv: Naukovo-biohrafichne vydannia z istorychnym narysom: Do 175-richchia Natsionalnoho medychnoho universytetu imeni O.O. Bohomoltsia. 1841-2016; u 2 tomakh. T 1* [Biographical Directory of Heads of Departments and Professors: Scientific and Biographical Publication with a Historical Essay: To the 175th Anniversary of the Bogomolets National Medical University. 1841-2016; in 2 volumes. Vol. 1.] Kyiv: Avitsena Publ., 2016. pp. 84-86
12. Peleshchuk A, Zhukovskiy L. [F. Mering is a talented Kyivan therapist] *Ahapi*, 1999;11:18-21.
13. Solejko LP, Solejko EV, Carenko SA. *Professor Fedor Mering: Vozvrashenie v istoriyu otechestvennoj nauki*. [Professor Fedor Mering: Return to the History of Russian Science]. Vinnytsia: Nova kniga Publ., 2005.
14. Dzeman MI. [Materials on the History of the Formation of Traditions of Internal Medicine Clinical Teaching at the University of St. Vladimir (part 3: Professor F.F. Mering)]. *Praktykuiuchy likar*. 2016;5(4):70-89.
15. Merinh VO. [The Mering Family in the Educational and Public Life of Ukraine in the Late XIX – Early XX Century]. Retrieved from: https://shron1.chtyvo.org.ua/Merinh_V/Rodyna_Merinhiv_v_osvitnomu_ta_hromadskomu_zhytti_Ukrainy_druhoi_polovyny_KhIKh_pochatku_KhKh_stoli.pdf?
16. Borodulin VI, Brevnov VP. [Professor F. F. Mering and the Clinic of Internal Diseases in Russia in the Late 19th Century: On the History of the Faculty Therapeutic Clinic of the University of St. Vladimir]. *Problemy socialnoj gigieny, zdravooohraneniya i istorii medycyny*, 2000;2:55-58.
17. Kazakevich AS, Ivanova IA, Sazhin AA. [Professor of Medicine Friedrich Friedrichovich (Fiodor Fiodorovich) Mering]. *Tverskoj medicinskij zhurnal*, 2017;4:56-59.
18. Vasyliev KK, Vasyliev YK, Zinchuk AN. The initial period of functioning of the Medical Faculty of the Imperial University of the Saint Vladimir and teaching of medical police. *Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsyny*. 2021;1:165-172. doi: [10.32687/0869-866X-2021-29-1-165-172](https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-1-165-172)
19. *Kratkij otchet i rech, chitannye v torzhestvennom sobranii Imperatorskogo universiteta Sv. Vladimira 10 iyunya 1854 goda*. [Brief Report and Speech at the Solemn Meeting of the Imperial University of St. Vladimir on June 10, 1854] Kiev, 1854. pp. 19.
20. *Obozrenie prepodavaniya nauk i iskusstv v Imperatorskom universitete Sv. Vladimira v pervom polugodii 1854-55 uchebnogo goda*. [Review of the teaching of sciences and arts at the Imperial University of St. Vladimir in the first half of the 1854-55 academic year] Kiev, 1854. pp. 13.
21. *Obozrenie prepodavaniya nauk i iskusstv v Imperatorskom universitete Sv. Vladimira v pervom polugodii 1855-56 uchebnogo goda*. [Review of the teaching of sciences and arts at the Imperial University of St. Vladimir in the first half of the 1855-56 academic year] Kiev, 1856. pp. 14.
22. *Rech i kratkij otchet, chitannye v torzhestvennom sobranii Imperatorskogo universiteta Sv. Vladimira 9 iyunya 1856 goda*. [Speech and Short Report at the Solemn Meeting of the Imperial University of St. Vladimir on June 9, 1856]. Kiev, 1856. pp. 16-17.
23. *Kratkij otchet, chitannyy v torzhestvennom sobranii Imperatorskogo universiteta Sv. Vladimira 10*



- iyunya 1857 goda. [Brief report at the Solemn Meeting of the Imperial University of St. Vladimir on June 10, 1857] Kiev, 1858. pp. 8-10.
24. *Obozrenie prepodavaniya nauk i iskusstv v Imperatorskom universitete Sv. Vladimira v pervom polugodii 1860-61 uchebnogo goda.* [Review of the teaching of sciences and arts at the Imperial University of St. Vladimir in the first half of the 1860-61 academic year] Kiev, 1861. pp. 14.
25. Romanovich-Slavatinskij AV. *Moya zhizn i akademicheskaya deyatel'nost. 1832-1884 gg.* [My Life and Academic Activity. 1832-1884.] Vestnik Evropy, kn. 2. 1903. pp. 619.

(received 17.02.2022, accepted 17.03.2022)

(одержано 17.02.2022, затверджено 17.03.2022)

Information about the authors/Відомості про авторів

Vasyliiev Yuriy Kostyantynovych, PhD in Medicine, Associate Professor
Department of Public Health, Medical Institute of SSU, Sumy, Ukraine
E-mail: y.vasilyev@med.sumdu.edu.ua, tel. +380994480002.

ABSTRACT

Antonina V. Berezhna

<https://orcid.org/0000-0002-3258-5985>

Anastasiia O. Liubchenko

<https://orcid.org/0000-0001-6574-894X>

Marharyta S. Medvedieva

<https://orcid.org/0000-0003-1884-1783>

*Department of Epidemiology,
Kharkiv National Medical
University, Kharkiv, Ukraine*

ASSESSMENT OF DENTAL STUDENTS' ATTITUDE TO DISTANCE LEARNING: CROSS-SECTIONAL STUDY

Introduction. For a long time, the question of the expediency of introducing distance learning in the medical education remained debatable. However, the pandemic of COVID-19 has affected all sides of life. Medical universities were forced to introduce distance learning.

Purpose. To assess dental students' attitude to distance learning in order to further improve the quality of educational process at the Medical University during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods. In October-November, 2021, a cross-sectional epidemiological study on the attitude of students to distance learning and their evaluation of its effectiveness was conducted in Medical University in Kharkiv. Dental students were invited to take part in an online survey created using the Google Forms service. Participation in the survey was anonymous, voluntary and free. All participants were informed about the purpose and objectives of the study. A total of 202 people were surveyed. The average age of the respondents was 19.3 ± 1.8 years.

Methods of descriptive statistics were used for statistical analysis. The significance of difference between the two samples on qualitative characteristics was assessed using Student's t-test. The level of significance was 5%. Statistical data processing was performed using the Microsoft Office 2016 software package.

Results. The majority of respondents (38.6%, $n = 78$) indicated that distance learning is quite effective, but less effective than traditional university attendance. 20.3% ($n = 41$) and 7.9% ($n = 16$) of dental students rated ineffective and inefficient distance learning, respectively. Among those who supported the distance form of practical classes (47.5%, $n = 96$), the majority of respondents were students of the I–III year (67.7%, $n = 65$; $t\text{-test} = 5.25$, $p < 0.05$).

The analysis of the answers provided by students of the II–V year and interns (in general 170 people) on the practical component of education revealed the following: 53.5% of respondents ($n = 91$) stated that they gained less practical skills than earlier. Ninety-nine respondents (58.2%) stated that due to the introduction of distance learning they got to lack practical skills, so in the future this could affect them as professionals and the quality of their healthcare service. Almost a third of respondents (34.1%, $n = 58$) assumed that medical university did not provide proper practical skills, so practical experience would be needed outside the medical university. The vast majority of respondents (71.2%,

n = 121) said that there were more opportunities to try dental procedures at work in a dental office than in a phantom class at the medical university.

Conclusions. A significant number of dental students indicated loyalty to distance learning, but they complained about the lack of practical skills. The introduction of mixed and hybrid forms of education that will solve the problem of obtaining practical medical competencies is promising for higher dental education.

Key words: survey, dental education, online learning, practical skills, pandemic of COVID-19.

Corresponding author: Antonina V. Berezhna, Department of Epidemiology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
e-mail: a.v.berezhna@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Антоніна В. Бережна

<https://orcid.org/0000-0002-3258-5985>

Анастасія О. Любченко

<https://orcid.org/0000-0001-6574-894X>

Маргарита С. Медведєва

<https://orcid.org/0000-0003-1884-1783>

кафедра епідеміології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

ОЦІНКА СТАВЛЕННЯ ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ «СТОМАТОЛОГІЯ» ДО ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ: КРОС-СЕКЦІЙНЕ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вступ. Тривалий час дискусійним залишалося питання доцільності запровадження дистанційних занять в навчальний процес закладів медичної освіти. Однак, пандемія COVID-19 вплинула на всі сфери життя. Заклади медичної освіти були змушені запровадити дистанційне навчання.

Мета. Оцінити ставлення здобувачів освіти за спеціальністю «Стоматологія» до дистанційного навчання для подальшого поліпшення якості освітнього процесу у закладі вищої медичної освіти в умовах пандемії COVID-19.

Матеріали та методи. У жовтні-листопаді 2021 року у закладі вищої медичної освіти м. Харкова було проведено крос-секційне епідеміологічне дослідження щодо ставлення здобувачів освіти до дистанційного навчання та оцінки ними його ефективності. Здобувачам вищої освіти за спеціальністю «Стоматологія» було запропоновано пройти онлайн-опитування, створене з використанням сервісу Google Forms. Участь в опитуванні була анонімною, добровільною та безоплатною. Всі учасники були проінформовані щодо мети та задач дослідження. В цілому опитування пройшли 202 особи. Середній вік опитаних склав $19,3 \pm 1,8$ років.

Для статистичного аналізу використано методи описової статистики, виконано оцінку значущості відмінностей двох сукупностей за якісними ознаками за допомогою t-критерію Ст'юденту. Рівень значущості склав 5 %. Статистичну обробку даних виконано за допомогою пакету програм Microsoft Office 2016.

Результати дослідження. Більшість респондентів (38,6 %, n = 78) вказали, що дистанційне навчання достатньо ефективне, але менш ефективне, ніж очне. Як малоефективне та неефективне дистанційне навчання оцінювали 20,3 % (n = 41) та 7,9 % (n = 16) здобувачів вищої освіти відповідно. Серед осіб, які вказували на прихильність до дистанційної форми проведення практичних занять (47,5 %, n = 96), більшість респондентів складали здобувачі I–III року навчання (67,7 %, n = 65; t-критерій = 5,25; p < 0,05).

При аналізі відповідей здобувачів II–V року навчання та лікарів-інтернів (всього 170 осіб) щодо практичної складової навчання ви-

явлено наступне: 53,5 % осіб ($n = 91$) вважали, що стали отримувати менше практичних навичок, ніж раніше. Дев'яносто дев'ять респондентів (58,2 %) зазначили, що через впровадження дистанційного навчання їм не вистачає практичних навичок і в майбутньому це може вплинути на них як на фахівців та на якість наданих ними медичних послуг. Майже третина опитаних (34,1 %, $n = 58$) вважала, що в закладі вищої освіти не дають належних практичних навичок, тому отримувати практичний досвід потрібно поза межами закладу вищої освіти. Переважна кількість респондентів (71,2 %, $n = 121$) вважала, що на роботі в стоматологічному кабінеті існує більше можливостей спробувати провести стоматологічні маніпуляції, а ніж в закладі вищої освіти на медичних фантомах.

Висновки. Значна частина опитаних здобувачів вказала на прихильність до дистанційного формату навчання, проте скаржилась на нестачу практичних вмінь та навичок. Перспективним для вищої стоматологічної освіти є запровадження змішаних та гібридних форм навчання, які вирішать проблему отримання практичних лікарських компетентностей.

Ключові слова: опитування, стоматологічна освіта, онлайн-навчання, практичні навички, пандемія COVID-19.

Автор, відповідальний за листування: Антоніна В. Бережна, кафедра епідеміології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
e-mail: a.v.berezhna@gmail.com

How to cite/ Як цитувати статтю: Berezhna AV, Liubchenko AO, Medvedieva MS. [Assessment of dental students' attitude to distance learning: cross-sectional study]. *EUMJ*. 2022;10(1):116-123

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(1\):116-123](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(1):116-123)

INTRODUCTION/ВСТУП

Стрімкий розвиток технологій, комп'ютеризація та інформатизація освіти сприяють подоланню комунікаційних бар'єрів й активному впровадженню дистанційних форм навчання. Дистанційне навчання набуває популярності серед здобувачів освіти, адже має ряд переваг. Зокрема, розширення меж освітнього простору, гнучкість графіку, можливість набуття нових знань, не виходячи з дому, що призводить до економії часу та зменшення матеріальних витрат на проїзд до закладів освіти. Проте, для реалізації ефективного дистанційного навчання всі учасники освітнього процесу мають як мінімум вміти користуватись електронними ресурсами й інтерактивними інструментами, мати необхідні технічні засоби та стабільне інтернет-з'єднання [1].

Тривалий час дискусійним залишалося питання доцільності запровадження дистанційних занять в навчальний процес закладів медичної освіти, вивчалися бар'єри, які перешкоджають інтенсивному впровадженню онлайн-навчання [2]. Оскільки професія лікаря тісно пов'язана із життям та здоров'ям людини, під-

готовка фахівців у цій галузі передбачає набуття не лише теоретичних знань, а й практичних вмінь та навичок. Звісно, сучасні технології, зокрема, платформи віртуальних симуляцій дозволяють здобувачам біомедичних спеціальностей отримувати певні елементи практичних навичок [3], але вони не можуть замінити практичний досвід, отриманий під час виконання маніпуляцій та процедур безпосередньо у ліжка хворого.

У зв'язку з пандемією COVID-19, яку Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила у березні 2020 року [4], суспільний лад у всьому світі суттєво змінився. Звісно, це вплинуло на організацію навчального процесу в закладах освіти, а пандемія COVID-19 стала своєрідним каталізатором впровадження дистанційних форм навчання в освітній процес [5–6].

Технології віддаленого навчання в Україні застосовувались і до пандемії COVID-19, але в галузі медичної освіти дистанційні курси були розроблені переважно для дипломованих спеціалістів, які в рамках безперервного професійного розвитку підвищували свою кваліфікацію [7]. Запровадження локдауну в 2020 році в Україні

паралізувало всі сфери життя, навчальний процес в закладах вищої медичної освіти зазнав значних змін і для підтримки безперервності освіти було здійснено перехід на електронний формат навчання. Виявилось, що ні здобувачі освіти, ні викладачі в повній мірі не були готові до таких змін. Учбовими програмами та навчальними планами також не було передбачено перехід на дистанційний формат навчання.

Незважаючи на труднощі, які виникали при реорганізації освітнього процесу, здобувачі медичної освіти розуміли необхідність переходу на дистанційне навчання, адже стрімке поширення COVID-19 викликало занепокоєння за своє життя та здоров'я [8].

Стоматологія стала однією з гілок медицини, на яку через особливості поширення збудника SARS-CoV-2 пандемія COVID-19 вплинула вкрай негативно [9]. Це проявилось не тільки в зниженні попиту на стоматологічні послуги під час карантинних обмежень, а й на якість підготовки майбутніх фахівців, які були позбавлені можливості отримувати практичні навички та живого спілкування з пацієнтами.

З огляду на все вищезазначене, **мета дослідження** – оцінити ставлення здобувачів освіти за спеціальністю «Стоматологія» до дистанційного навчання для подальшого поліпшення якості освітнього процесу у закладі вищої медичної освіти в умовах пандемії COVID-19.

Матеріали та методи дослідження. У жовтні-листопаді 2021 року у закладі вищої медичної освіти м. Харкова було проведено крос-секційне епідеміологічне дослідження щодо ставлення здобувачів освіти до дистанційного навчання та оцінки ними його ефективності. Здобувачам вищої освіти за спеціальністю «Стоматологія» було запропоновано пройти онлайн-опитування, створене з використанням сервісу Google Forms. Опитувальник включав 28 обов'язкових питань для всіх потенційних респондентів та 7 додаткових питань для потенційних респондентів, які поєднують навчання та роботу в галузі стоматології. Активне посилання на опитувальник було поширено серед студентської спільноти. Участь в опитуванні була анонімною, добровільною та безоплатною. Всі учасники були проінформовані щодо мети та задач дослідження.

В цілому опитування пройшли 202 особи, серед них – 32 здобувачі I року навчання (15,8 %), 57 здобувачів II року навчання (28,2 %), 44 здобувачі III року навчання (21,8 %), 40 здобувачів

IV року навчання (19,8 %), 18 здобувачів V року навчання (8,9 %), 5 лікарів-інтернів I року навчання (2,5 %) та 6 лікарів-інтернів II року навчання (3,0 %).

Оскільки здобувачі I року навчання відповідно до робочого плану спеціальності «Стоматологія» вивчають здебільшого гуманітарні, соціально-економічні дисципліни та дисципліни природничо-наукової підготовки, вони не можуть об'єктивно оцінити ефективність дистанційного навчання при набутті практичних навичок. Тому при аналізі питань, пов'язаних з практичною складовою навчального процесу в умовах дистанційного навчання, відповіді здобувачів I року навчання не враховувались.

Відповіді респондентів було систематизовано у вигляді табличної бази даних. Статистичний аналіз отриманих даних, який базувався на застосуванні методів описової статистики та оцінці значущості відмінностей двох сукупностей за якісними ознаками за допомогою t-критерію Ст'юдента [10], виконано з використанням пакету програм Microsoft Office 2016. Рівень значущості дорівнював 5 % ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення.

Визначено, що більшість респондентів склали особи жіночої статі (69,3 %, $n = 140$). Вік респондентів коливався у межах 16-25 років, та в середньому склав $19,3 \pm 1,8$ років (мода = 18,0; медіана = 19,0).

Аналіз відповідей здобувачів освіти показав, що третина опитаних (33,2 %, $n = 67$) вважала дистанційне навчання ефективним. Дещо більше респондентів (38,6 %, $n = 78$) вказали, що дистанційне навчання достатньо ефективне, але менш ефективне, ніж очне. Інші здобувачі вищої освіти оцінювали дистанційне навчання як малоефективне та неефективне – 20,3 % ($n = 41$) та 7,9 % ($n = 16$) відповідно. Незважаючи на неоднозначні відповіді щодо ефективності дистанційного навчання, більшість здобувачів (66,8 %, $n = 135$) бажала б надалі продовжувати навчання в такому форматі. На доречність проведення лекційних занять у дистанційному режимі вказало 90,1 % осіб ($n = 182$) з загального числа респондентів. Було виявлено, що трохи більше за половину опитаних (52,5 %, $n = 106$) віддавали перевагу очному формату проведення практичних занять. Слід зазначити, що значна частина респондентів (71,3 %, $n = 144$) погодилась з тим, що не зважаючи на запровадження дистанційного навчання, вивчення профільних дисциплін має обов'язково проходити за особистої

присутності здобувачів в закладі вищої освіти. Серед осіб, які вказували на прихильність до дистанційної форми проведення практичних занять (47,5 %, $n = 96$), більшість респондентів складала здобувачі I–III року навчання (67,7 %, $n = 65$; t -критерій = 5,25; $p < 0,05$). Це вірогідно свідчить про те, що здобувачі I–III року навчання недооцінюють важливість проведення практичних занять в очному форматі.

Респондентам було запропоновано обрати платформи, яким вони віддають перевагу для навчання в режимі онлайн. До переліку входили наступні платформи: «Google Meet», «Zoom», «Moodle» та «Microsoft Teams». Виявлено, що при проведенні занять дистанційно більшість опитаних (77,7 %, $n = 157$) віддає перевагу платформі «Google Meet». Платформі «Zoom» для дистанційного навчання віддавали перевагу 15 респондентів (7,4 %). Двадцять чотири здобувачі (11,9 %) зазначили, що всі платформи мають свої переваги та недоліки, тому краще користуватись декількома. Тільки 6 респондентів (3,0 %) вказали, що не має ніякої різниці, яку платформу використовувати для онлайн-занять. Жоден зі здобувачів не вказав платформи «Moodle» та «Microsoft Teams» як ті, яким вони віддають перевагу при навчанні в режимі онлайн.

Значна частина опитаних (88,1 %, $n = 178$) зазначила, що у зв'язку із запровадженням онлайн-форми навчання має більше вільного часу. З них 79,8 % осіб ($n = 142$) використовують вільний час для отримання додаткових знань зі своєї спеціальності. Проте інші 20,2 % ($n = 36$) респондентів вказали, що не зважаючи на появу додаткового часу самоосвітою не займаються. Двадцять чотири здобувачі з загального числа опитаних (11,9 %) вважали, що більше вільного часу через дистанційний формат навчання не стало, адже навантаження навпаки збільшилось.

Оцінюючи вплив дистанційного навчання на якість власної підготовки до занять 40,1 % респондентів ($n = 81$) вказали, що вони почали краще готуватись до занять. Сімдесят три особи (36,1 %) вказали, що якість підготовки до занять через дистанційне навчання не змінилась. Однак 18,8 % ($n = 38$) здобувачів освіти зазначили, що стали гірше готуватись до занять. Ще 5,0 % ($n = 10$) респондентів вказали, що взагалі перестали готуватись до занять через дистанційну форму навчання. Майже третина опитаних вважала (28,2 %, $n = 57$), що рівень знань здобувачів значно покращився б, якби незважаючи на дистанційний формат навчання, екзамен та

заліки здобувачі складали б безпосередньо викладачеві в закладі вищої освіти. З огляду на останнє можна припустити, що необхідність безпосереднього контакту з викладачем при проведенні підсумкового контролю, може мотивувати й стимулювати частину здобувачів до більш ретельної та якісної підготовки до занять.

Також здобувачам було запропоновано оцінити вплив дистанційного навчання на якість підготовки до ліцензійних іспитів «КРОК». Хоча більшість респондентів вважала, що перехід на дистанційний режим навчання не впливає або навіть призвів до покращення якості підготовки до ліцензійних іспитів «КРОК» (40,6 %, $n = 82$ та 34,2 %, $n = 69$ відповідно), чверть здобувачів (25,2 %, $n = 51$) вказала, що якість підготовки погіршилась.

При аналізі відповідей здобувачів II–V року навчання та лікарів-інтернів (загалом 170 осіб) щодо практичної складової навчання виявлено наступне: 53,5 % осіб ($n = 91$) вважали, що стали отримувати менше практичних навичок, ніж раніше. Дев'яносто дев'ять респондентів (58,2 %) зазначили, що через впровадження дистанційного навчання їм не вистачає практичних навичок і в майбутньому це може вплинути на них як на фахівців та на якість наданих ними медичних послуг. На думку 52,4 % здобувачів ($n = 89$) практичні навички краще отримувати в закладі вищої освіти при роботі на медичних фантомах; 13,5 % здобувачів ($n = 13,5$) вказали, що практичні навички краще отримувати на практичних заняттях. Проте майже третина опитаних (34,1 %, $n = 58$) вважала, що в закладі вищої освіти не дають належних практичних навичок, тому отримувати практичний досвід потрібно поза межами закладу вищої освіти. Крім того, переважна кількість респондентів (71,2 %, $n = 121$) вважала, що на роботі в стоматологічному кабінеті існує більше можливостей спробувати провести стоматологічні маніпуляції, а ніж в закладі вищої освіти на медичних фантомах. Слід зазначити, що в цілому отримані результати узгоджуються із результатами інших наукових досліджень [5, 11–14]. Так, за даними A. Badovinac et al. (2021) здобувачі стоматологічної освіти скаржились на втрату практичних курсів, причому 65,0 % осіб вважали, що ці курси не будуть компенсовані [12]. Здобувачі стоматологічної школи Гіссенського університету імені Юстуса Лібіха незважаючи на здебільшого позитивну оцінку щодо впровадження онлайн-навчання повідомили, що не відчували себе до-

бре підготовленими до практичної частини навчальної програми [13]. Здобувачі стоматологічної школи університету Загреб зазначили, що добре адаптувались до нових форм навчання, пов'язаних із запровадженням двох локдаунів через пандемію COVID-19, але досі не впевнені в своїй компетентності в клінічному середовищі та у своїй майбутній кар'єрі [14].

При аналізі відповідей на питання, які стосуються роботи за сумісництвом, визначено, що в цілому майже третина здобувачів (32,2 %, n = 65) пропускала заняття в закладі вищої освіти через роботу. З них 32,3 % осіб (n = 21) вказали, що рідко пропускають(-ли) заняття; 38,5 % осіб (n = 25) – що інколи пропускають(-ли) заняття; 10,8 % осіб (n = 7) – що часто пропускають(-ли) заняття; 18,4 % осіб (n = 12) – що постійно пропускають(-ли) заняття заради роботи. Визначено, що на момент опитування 38,1 % респондентів (n = 77) поєднували навчання та роботу. З них, у 56 випадках (72,7 %) робота здобувачів була пов'язана з їх спеціальністю.

При аналізі відповідей на додаткові питання для здобувачів, робота яких була пов'язана з їх спеціальністю, визначено, що більшість осіб (69,6 %, n = 39) знайшли роботу під час дії обмежень, введених через COVID-19. Значна частина опитаних (96,4 %, n = 54) вказала, що завдяки роботі дізнається щось нове у галузі стоматології. Лише 10 респондентів (17,9 %) вказали, що переважно нові знання за спеціальністю вони отримують під час навчання в закладі вищої освіти, а не на роботі. П'ятдесят три особи (94,6 %) повідомили, що колеги на роботі навчають їх тонко-

шам практичної діяльності. Переважна частина опитаних (92,9 %, n = 52) вважала, що саме завдяки роботі опанувала більшість мануальних навичок, які можуть знадобитись в професійній діяльності у майбутньому. Майже одностайно (96,4 %, n = 54) респонденти вказали, що завдяки роботі вони набули навичок спілкування із пацієнтами та стали почувати себе впевненіше. П'ятдесят здобувачів (89,3 %) зазначили, що завдяки можливості поєднувати навчання та роботу, змогли визначитись із спеціалізацією, за якою хочуть працювати у майбутньому.

Таким чином, запровадження дистанційного режиму навчання в закладах вищої медичної освіти на початку пандемії COVID-19 попередило повне припинення освітнього процесу в усьому світі. Однак з огляду на неможливість формування необхідних практичних вмінь та навичок на онлайн-заняттях при підготовці медичних працівників, та лікарів стоматологічного профілю зокрема, дистанційне навчання не може повністю замінити та витіснити традиційні підходи до підготовки фахівців. Тому оптимальним напрямком в умовах сьогодення та пандемії COVID-19 є впровадження змішаних, гібридних форм навчання, за яких здобувачі освіти зможуть отримувати не тільки теоретичні знання, а й практичні вміння та навички [15-16]. При роботі в такому форматі лекційні заняття доцільно проводити в режимі онлайн, а практичні заняття – в малих групах (орієнтовно 6-8 осіб) за особистої присутності здобувачів в закладах освіти з дотриманням необхідних протиепідемічних та профілактичних заходів.

CONCLUSIONS/ВИСНОВКИ

Незважаючи на прихильність значної частини опитаних здобувачів до дистанційного формату навчання, респонденти повідомили про нестачу практичних вмінь та навичок, яку частина здобувачів компенсує поєднуючи навчання та роботу в галузі стоматології. Отже питання підготовки фахівців за спеціальністю «Стоматологія» в дис-

танційному форматі в Україні в умовах пандемії COVID-19 потребує подальшого вивчення. Враховуючи отримані результати та міжнародний досвід роботи закладів стоматологічної освіти в умовах пандемії COVID-19 заняття доцільно проводити в змішаному режимі, приділяючи особливу увагу набуттю практичних вмінь, навичок та фахових компетентностей.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH/ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Результати проведеного дослідження свідчать про необхідність вивчення питання дистанційного навчання в закладах вищої медичної освіти й надалі. Зокрема, потрібно модифікувати діючі навчальні програми (з огляду на складнощі отримання практичних навичок здобувачами при навчанні в онлайн-форматі) та активно впроваджувати їх в освітнє середовище з оцінкою ефективності у динаміці.

CONFLICT OF INTEREST/КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING/ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Відсутні.

AUTHOR CONTRIBUTIONS/ВКЛАД АВТОРІВ

Усі автори внесли істотний внесок у розробку початкової та доопрацьованої версій цієї статті. Вони несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю або цілісністю наведеної інформації.

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Özudoğru G. Problems faced in distance education during COVID-19 pandemic. *Participatory Educational Research*. 2021;8(4):321-333. doi: [10.17275/per.21.92.8.4](https://doi.org/10.17275/per.21.92.8.4)
2. O'Doherty D, Dromey M, Loughheed J, Hannigan A, Last J, McGrath D. Barriers and solutions to online learning in medical education – an integrative review. *BMC Medical Education*. 2018;18(1). doi: [10.1186/s12909-018-1240-0](https://doi.org/10.1186/s12909-018-1240-0)
3. Coleman S, Smith C. Evaluating the benefits of virtual training for bioscience students. *Higher Education Pedagogies*. 2019;4(1):287-299. doi: [10.1080/23752696.2019.1599689](https://doi.org/10.1080/23752696.2019.1599689)
4. World Health Organization (WHO). *WHO Director-Generals opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020*. Retrieved from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. Al-Balas M, Al-Balas H, Jaber H, Obeidat K, Al-Balas H, Aborajoo E et al. Distance learning in clinical medical education amid COVID-19 pandemic in Jordan: current situation, challenges, and perspectives. *BMC Medical Education*. 2020;20(1). doi: [10.1186/s12909-020-02257-4](https://doi.org/10.1186/s12909-020-02257-4)
6. Brotons P, Virumbrales M, Elorduy M, Mezquita P, Graell M, Balaguer A. ¿Aprender medicina a distancia?: percepción de estudiantes confinados por la pandemia COVID-19. *Revista médica de Chile*. 2020;148(10):1461-1466. doi: [10.4067/S0034-98872020001001461](https://doi.org/10.4067/S0034-98872020001001461)
7. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 446 vid 22.02.2019. *Deiaki pytannia bezperervnoho profesiinoho rozvytku likariv* [Order of the Ministry of Health of Ukraine № 446 of February 22, 2019. Some issues of continuous professional development of doctors]. Kyiv, 2019.
8. Cheng H, Lu S, Yen Y, Siewchaisakul P, Yen A, Chen S. Dental education changed by COVID-19: Student's perceptions and attitudes. *BMC Medical Education*. 2021;21(1). doi: [10.1186/s12909-021-02806-5](https://doi.org/10.1186/s12909-021-02806-5)
9. Tonkaboni A, Amirzade-Irani M, Ziaei H, Ather A. Impact of COVID-19 on dentistry. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2021;1318:623-636. doi: [10.1007/978-3-030-63761-3_34](https://doi.org/10.1007/978-3-030-63761-3_34)
10. Glantz S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Primer of biostatistics]. Moscow: Praktika Publ. House, 1998. 459 p.
11. Hattar S, AlHadidi A, Sawair F, Alraheem I, El-Ma'aita A, Wahab F. Impact of COVID-19 pandemic on dental education: online experience and practice expectations among dental students at the University of Jordan. *BMC Medical Education*. 2021;21(1). doi: [10.1186/s12909-021-02584-0](https://doi.org/10.1186/s12909-021-02584-0)
12. Badovinac A, Par M, Plančak L, Balić M, Vražić D, Božić D et al. The impact of the COVID-19 pandemic on dental education: An online survey of students' perceptions and attitudes. *Dentistry Journal*. 2021;9(10):116. doi: [10.3390/dj9100116](https://doi.org/10.3390/dj9100116)
13. Schlenz M, Schmidt A, Wöstmann B, Krämer N, Schulz-Weidner N. Students' and lecturers' perspective on the implementation of online learning in dental education due to SARS-CoV-2 (COVID-19): a cross-sectional study. *BMC Medical Education*. 2020;20(1). doi: [10.1186/s12909-020-02266-3](https://doi.org/10.1186/s12909-020-02266-3)
14. Adam M, Urbančić-Rak T, Crnić T. Dental students' discomfort and anxiety during the first and the second lockdown due to COVID-19 pandemic at the School of Dental Medicine, University of Zagreb. *Acta Stomatologica Croatica*. 2021;55(2):186-197. doi: [10.15644/asc55/2/8](https://doi.org/10.15644/asc55/2/8)
15. Hassan R, Khalifa A, Elsewify T, Hassan M. Perceptions of clinical dental students toward online education during the COVID-19 crisis: An egyptian multicenter cross-sectional survey. *Frontiers in Psychology*. 2022;12. doi: [10.3389/fpsyg.2021.704179](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.704179)
16. Chang T, Hsu M, Kwon J, Kusdhan M, Hong G. Effect of online learning for dental education in Asia during the pandemic of COVID-19. *Journal of Dental Sciences*. 2021;16(4):1095-1101. doi: [10.1016/j.jds.2021.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.06.006)

(received 19.02.2022, accepted 19.03.2022)

(одержано 19.02.2022, затверджено 19.03.2022)



Information about the authors/Відомості про авторів

Бережна Антоніна Валентинівна – асистент кафедри епідеміології, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна; e-mail: a.v.berezhna@gmail.com; тел.: + 38 (057) 702-11-73.

Любченко Анастасія Олександрівна – здобувач освіти IV року навчання, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна.

Медведєва Маргарита Сергіївна – здобувач освіти IV року навчання, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна.

Наукове видання
Науковий журнал

EASTERN UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL

e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua

<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

Підписано до друку 29.03.2022. Формат 60х84/8

Папір офс. Друк офс.

Ум. друк. арк. 15,11.

Наклад 100 пр. Замовлення № _____

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.