

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Вовченко М. М. Вплив любительських занять спортом на якість здоров'я	8	Vovchenko M. M. The Influence of Amateur Sports on Health Quality
Горб Ю. Г., Серік С. А., Ткаченко О. В., Рябуха В. В. Сучасні підходи щодо лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу	14	Gorb Yu. G., Serik S. A., Tkachenko O. V., Ryabukha V. V. Modern Approaches to Treatment of Chronic Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
Комар Т. В., Хмара Т. В., Ковальчук П. Є., Ризничук М. О., Бірюк І. Г., Заморський І. І. Онтологія уроджених вад хребта	32	Komar T. V., Khmara T. V., Kovalchuk P. Ye., Ryznychuk M. O., Biriuk I. G., Zamorskii I. I. Ontology of Congenital Spine Defects
Півняк О. А., Неханевич О. Б. Проблеми фізичної терапії псоріатичних артропатій на фоні коморбідної патології	42	Pivnyak O. A., Nekhanevych O. B. Problems of Physical Therapy of Psoriatic Arthritis with Comorbidities
Роровіч І. Ю. A Modern View of Morphological Changes in the Gums in the Course of Inflammatory Processes	51	Попович І. Ю. Сучасні уявлення про морфологічні зміни в яснах при запальних процесах
Стельмах Г. Я. Сучасні погляди на розвиток аорти і становлення топографії окремих її гілок у ранньому періоді онтогенезу людини	56	Stelmakh G. Ya. Modern Views on the Development of the Aorta and the Formation of the Topography of its Individual Branches in the Early Period of Human Ontogenesis
Експериментальна медицина і морфологія		
Введенський Д. Б., Волкова Н. О., Юхта М. С., Сокіл Л. В., Гольцев А. М. Вплив клітинної терапії на динаміку маркерів запалення в крові щурів з ад'ювантним артритом	62	Vvedenskyi D. B., Volkova N. O., Yukhta M. S., Sokil L. V., Goltsev A. M. Influence of Cell Therapy on the Dynamics of Inflammatory Markers in Blood of Rats with Adjuvant Arthritis
Волос Л. І., Дудаш А. П. Особливості експресії COX-2 в різних молекулярних підтипах інвазивного протокового раку грудної залози	68	Volos L. I., Dudash A. P. Features of the COX-2 Expression in Different Molecular Subtypes of Invasive Ductal Breast Cancer
Тертишник Д. Ю., Прокопюк О. С., Прокопюк В. Ю., Лазуренко В. В., Борзенкова І. В., Черняк О. Л. Морфологічні особливості плаценти від вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом	79	Tertyshnyk D. Yu., Prokopiuk O. S., Prokopiuk V. Yu., Lazurenko V. V., Borzenkova I. V., Chernyak O. L. Morphological Features of Placenta from Pregnant Women with Placental Dysfunction due to Diabetes Mellitus
Клінічна медицина		
Березняков В. І. Еритроцити та їх значення в патогенезі негоспітальної пневмонії	86	Berezyakov V. I. Erythrocytes and Their Importance in the Pathogenesis of Community-Acquired Pneumonia
Залюбовська О. І., Грищенко В. В. Клініко-анамнестичні характеристики та медикаментозний супровід вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом і тромбофіліями	91	Zalyubovska O. I., Hryshchenko V. V. Clinical and Anamnestic Characteristics and Medical Accompanying of Pregnant Women with a Burdened Obstetric History and Thrombophilia

Іваницька Т. А., Казаков Ю. М., Фам Т. А., Петров Є. Є. Особливості змін деяких показників госпіталізації, гемостазу та прокальцитоніну у пацієнтів з гострою респіраторною вірусною хворобою - COVID-19 при наявності цукрового діабету	98	Ivanytska T. A., Kazakov Yu. M., Fam T. A., Petrov Ye. Ye. Peculiarities of Changes in Some Indicators of Hospitalization, Hemostasis and Procalcitonin in Patients with COVID-19 in the Presence of Diabetes Mellitus
Ілащук Т. О., Гусарчук А. Г. Характеристика лабораторних показників за ревматоїдного артриту окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця	104	Ilashchuk T. O., Husarchuk A. G. Characteristics of Laboratory Indicators in Rheumatoid Arthritis Individually and in Combination with Coronary Heart Disease
Козар В. В., Новікова І. В., Кулакова А. В., Єрьоменко Р. Ф., Должикова О. В., Бречка Н. М. Гематологічні показники у пацієнтів із ішемічною хворобою серця в критичному стані	112	Kozar V. V., Novikova I. V., Kulakova A. V., Yeromenko R. F., Dolzhykova O. V., Brechka N. M. Hematological Indicators in Patients with Crisis Ischemic Heart Disease
Lytvynova O. N., Yeromenko R. F., Lytvynenko H. L., Karabut L. V., Dolzhykova O. V., Kozar V. V., Matviichuk O. P. Features of changes in insulin-like growth factor-1 in patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus	119	Литвинюва О. Н., Єрьоменко Р. Ф., Литвиненко А. Л., Карабут Л. В., Должикова О. В., Козар В. В., Матвійчук О. П. Особливості змін інсуліноподібного фактору росту-1 у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу
Макуріна Г. І., Чернеда Л. О. Вплив тригерних факторів на клінічну розповсюдженість вогнищ себорейного кератозу	125	Makurina G. I., Cherneda L. O. Influence of Trigger Factors on the Clinical Prevalence of Seborrheic Keratosis
Матяшова Л. М. Вплив гострого інтервального голодування на артеріальний тиск, маркери запалення і метаболічні показники	131	Matiasheva L. M. The Effect of Acute Intermittent Fasting on Blood Pressure, Inflammation Markers and Metabolic Parameters
Петрашенко І. І. Оцінка ефективності відеолапароскопічної апендектомії у вагітних	137	Petrashenko I. I. The Efficiency Evaluation of Laparoscopic Appendectomy in Pregnant Women
Петров Є. Є., Бурмак Ю. Г., Треумова С. І., Іваницька Т. А., Савчук Т. А. Особливості змін деяких показників системи гемостазу у хворих на хронічне легеневе серце бронхо-легеневого генезу в стадії декомпенсації та в умовах його коморбідності з гіпертонічною хворобою	144	Petrov Ye. Ye., Burmak Yu. G., Treumova S. I., Ivanytska T. A., Savchuk T. A. The Peculiarities of Some Indices of Hemostasis System Changes in the Patients with Chronic Cor Pulmonale of Broncho-Pulmonary Genesis during Decompensation Stage and in Conditions of its Comorbidity with Hypertensive Disease
Постолєнко В. Ю., Авраменко Н. В., Барковський Д. Є. Стан мікрофлори та ступінь вираженості місцевого імунного захисту в ендометрії жінок з безпліддям, що розвивається на тлі хронічного ендометриту поєданого з бактеріальним вагінозом	150	Postolenko V. Yu., Avramenko N. V., Barkovskiy D. Ye. State of Microflora and Degree of Expression of Local Immune Protection in the Endometry of Women with Infertility Developing on the Ground of Chronic Endometritis and Bacterial Vaginosis
Просолєнко К. О. Особливості структурно-функціональних порушень серця при коморбідності неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби	158	Prosolenko K. O. Peculiarities of Structural and Functional Heart Disorders in Comorbidity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hypertension

Рафальська Н. С., Товажнянська О. Л. Особливості порушення біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з печінковою енцефалопатією	166	Rafalska N. S., Tovazhnyanska O. L. Features of Brain Bioelectric Activity Disturbance in Patients with Hepatic Encephalopathy
Рева Т. В., Рева В. Б., Трефаненко І. В., Шумко Г. І., Гайдичук В. С. Варіанти перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби залежно від виду рефлюксу	171	Reva T. V., Reva V. B., Trefanenko I. V., Shumko H. I., Gaidichuk V. S. Variants of Gastroesophageal Reflux Disease Depending on the Type of Reflux
Safarova R. B. The Course of Pregnancy and the Outcome of Childbirth in Women of Older Reproductive Age	177	Сафарова Р. Б. Перебіг вагітності і пологів у жінок старшого репродуктивного віку
Семененко І. В. Клінічна характеристика обстежених пацієнток із безпліддям та перенесеним пренатальним стресом	182	Semenenko I. V. Clinical Characteristics of the Examined Patients with Infertility and Perioded Prenatal Stress
Khalilova G. M. Somatic and Reproductive Health in Obese Adolescents	191	Халілова Г. М. Соматичне та репродуктивне здоров'я у підлітків дівчат з ожирінням
Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Zaidov E. Ya. The Prevalence and Structure of ENT Diseases in Children	197	Заїдов Е. Я. Поширеність та структура захворювань ЛОР-органів у дітей
Стоматологія		
Belikov O. I., Sorokhan N. N. Characteristics of the Physical and Mechanical Properties of Self-Etching Self-Adhesive Cements for Indirect Restorations in a Comparative Aspect	203	Бєліков О. Б., Сорохан М. М. Характеристика фізико-механічних властивостей самопротравлюючих самоадгезивних цементів для непрямих реставрацій у порівняльному аспекті
Глущенко Т. А. Дослідження цитокінового спектру ротової рідини хворих із генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому	208	Hlushchenko T. A. Investigation of the Cytokine Spectrum of Patients' Oral Fluid with Generalized Periodontitis and Metabolic Syndrome
Клітинська О. В., Стішковський А. В., Зорівчак Т. І., Шетеля В. В., Дячук Й. В. Аналіз ефективності профілактики карієсу у дітей 6–7 років, які постійно проживають в умовах біогеохімічного дефіциту фтору та йоду	213	Klitynska O. V., Stishkovskyy A. V., Zorivchak T. I., Shetelya V. V., Dyachuk J. V. Analysis of the Effectiveness of Caries Prevention in Children of 6-7 Years Old who Permanently Live in Conditions of Biogeochemical Deficiency of Fluoride and Iodine
Ратушний Р. І. Оцінка клінічної ефективності індивідуалізованих протоколів корекції ергономічних параметрів роботи лікарів-стоматологів під час ендодонтичного лікування	219	Ratushnyy R. I. Evaluation of Clinical Effectiveness of Individualized Protocols for Correction of Ergonomic Parameters of Dentists' Work during Endodontic Treatment
Фізична терапія та ерготерапія		
Аравіцька М. Г., Дума З. В., Шеремета Л. М., Данильченко С. І., Біла А. А. Ефективність застосування засобів фізичної терапії для корекції обмеж Фізична терапія та ерготерапія ення життєдіяльності внаслідок поєданого поперекового та тазового болю у жінок з дорсопатіями вагітності у післяпологовому періоді	228	Aravitska M. G., Duma Z. V., Sheremeta L. M., Danylchenko S. I., Bila A. A. Effectiveness of Physical Therapy for the Correction of Limitation of Life Activity due to Combined Low Back Pain and Pelvic Girdle Pain in Women with Dorsopathy of Pregnancy in the Postpartum Period

Вітомський В. В., Вітомська М. В., Василенко Є. В. Розроблення українських версій анкет для оцінки терапевтичного альянсу та задоволеності фізичною терапією на підставі опитувань кардіохірургічних пацієнтів	235	Vitomskyi V. V., Vitomska M. V., Vasylenko Ye. V. Development of Ukrainian Versions of the Working Alliance Inventory and Scale to Measure Patient Satisfaction with Physical Therapy on the Basis of Surveys of Cardiosurgical Patients
Коритко З. І., Майструк М. І., Гайдук О. А., Примачок Л. Л., Чорненька Г. В., Матвійів В. І. Особливості фізичного стану і здоров'я та планування фізичної реабілітації чоловіків другого зрілого віку хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з цукровим діабетом	248	Korytko Z. I., Maistruk M. I., Haiduk O. A., Prymachok L. L., Chornenka H. V., Matviyiv V. I. Features of Physical Condition and Health and Planning of Physical Rehabilitation of Male Patients of the Second Age of Maturity with Hypertension Associated with Diabetes Mellitus
Ляшенко В. П., Одинаць Т. Є., Лукашов С. М. Вплив програми фізичної терапії на поліпшення функціонального стану серцево-судинної системи у жінок середнього віку, хворих на артеріальну гіпертензію	254	Liashenko V. P., Odynets T. Ye., Lukashov S. M. Effect of Physical Therapy Program on Improving the Functional Condition of the Cardiovascular System in Middle Aged Women with Hypertension
Турицька Т. Г., Вінник О. О., Одинаць Т. Є., Гніденко А. М., Лемберг А. Г. Особливості обстеження хворих з болем у колінному суглобі	264	Turitska T. G., Vinnyk O. O., Odynets T. Ye., Hnidenko A. M., Lemberg A. G. Features of the Examination of Patients with Pain in the Knee Joint
Погляд на проблему		
Бодня О. І. Теоретичні аспекти формування концепції лікування переломів кісток, що утворюють підтаранний суглоб	271	Bodnya O. I. Theoretical Aspects of the Formation of the Concept of Treatment of Fractures of Bones that Form the Subtalar Joint
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Гринь В. Г. Морфологічні терміни-епоніми в стоматології як частина професійної культури	281	Hryn V. H. Morphological Eponymous Terms in Dentistry as Part of Professional Culture
Філюк І. О., Кальбус О. І., Шастун Н. П. Методичні аспекти викладання циклу «Неврологія» іноземним студентам у Дніпровському державному медичному університеті	288	Filiuk I. O., Kalbus O. I., Shastun N. P. Methodological Aspects of Teaching the Cycle «Neurology» to Foreign Students at Dnipro State Medical University
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Голєва Г. Ю. Молекулярні механізми патогенезу аутоімунного тиреоїдиту Хашимото (огляд літератури)	292	Holieva H. Yu. Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Autoimmune Hashimoto's Thyroiditis (Literature Review)
Господ В. В., Голодок Л. П., Дрегваль О. А., Черевач Н. В., Скляр Т. В. Використання пробіотичних препаратів для відновлення мікрофлори жінок	300	Hospod V. V., Holodok L. P., Dregval O. A., Cherevach N. V., Sklyar T. V. Use of Probiotic Preparations for Restoration of Women's Microflora
Селюкова Н. Ю., Перець О. В., Гладченко О. М., Карабут Л. В., Матвійчук О. П. Особливості розвитку репродуктивної системи щурів нащадків чоловічої статі, що народжені від батька, який до спаровування отримував фітоестрогени	311	Seliukova N. Yu., Perets O. V., Gladchenko O. M., Karabut L. V., Matviichuk O. P. Features of the Development of the Reproductive System of Male Rats Offspring Born from Fathers who Received Phytoestrogens before Mating
Топалов М. О., Крайник Т. М. Теоретичні основи застосування високотехнологічних засобів реабілітації у дітей з церебральним паралічем	318	Topalov M. O., Krainyk T. M. Theoretical Basis of the Use of High-Tech Rehabilitation Means in Children with Cerebral Palsy

ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Огляди літератури		
Романчук С. В., Одеров А. М., Тичина І. В., Климович В. Б., Гоманюк С. В., Балдецький А. А., Смовж М. А Принципи фізичної підготовки військовослужбовців сухопутних військ збройних сил США за настановою FM-7-22	324	Romanchuk S. V., Oderov A. M., Tychyna I. V., Klymovych V. B., Homanyuk S. V., Baldetskiy A. A., Smovzh M. A. Physical Training Principles for US Land Military Service Personnel according to FM-7-22
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Коробейнікова Л. Г., Муса Джаміль С. А. Вплив якісного співвідношення загальної фізичної підготовки та професійно-прикладної на удосконалення психофізіологічних властивостей студенток-дизайнерів	331	Korobeynikova L. G., Musa Djamil S. A. The Influence of Qualitative Relationship between General Physical Training and Professionally-Applied Training on the Improvement of Psycho-Physiological Properties of Female Students-Designers
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Дух Т. І. Фізичний розвиток та фізична підготовленість учнів середнього шкільного віку загальноосвітніх шкіл м. Львова	337	Dukh T. I. Physical Development and Physical Preparedness of Secondary School Pupils of Lviv

DOI: 10.26693/jmbs07.01.008

УДК 615.825.4: 615.851.85

Вовченко М. М.

ВПЛИВ ЛЮБИТЕЛЬСЬКИХ ЗАНЯТЬ СПОРТОМ НА ЯКІСТЬ ЗДОРОВ'Я

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»,
Харків, Україна

Мета дослідження. Провести аналіз джерел сучасної літератури з питань впливу фізичних навантажень, зокрема практики йоги та тренування з опором, на якість здоров'я. Розглянути обидва типи тренувань як профілактичні заходи або немедикаментозні методи лікування.

Матеріал та методи. Пошук наукової інформації проводився з використанням баз даних PubMed та Web of Science. Для аналізу було вирішено включити переважно оглядові статті, мета-аналізи та систематичні огляди, опубліковані англійською мовою. Проведено аналіз наукової літератури, в якій викладено погляди на особливості застосування йоги та тренування з опором при хронічних неінфекційних захворюваннях.

Результати. Сучасні науковці активно обговорюють проблеми впливу фізичних навантажень на якість життя, адже ВООЗ визначає здоров'я, як стан повного фізичного, психічного та соціального добробуту, а не просто відсутність хвороби чи фізичних дефектів. Визначається, що саме йога та тренування з опором популярні та доступні для більшості молодих людей та людей середнього віку. Особи, які займаються йогою, як правило, мають нижчий індекс маси тіла і демонструють прихильність до здорового способу життя. Вправи на основі йоги є безпечним та ефективним інструментом для лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою, цукровим діабетом. Дихальні вправи при занятті йогою показали позитивний вплив на якість життя, симптоми гіпервентиляції та функцію легень при астмі. Йога, як монотерапія або додаткова терапія демонструє позитивні ефекти при депресії та хронічному стресі. Вправи з опором можуть сприяти здоров'ю кісток, м'язів, обміну речовин, а також асоціюються зі зниженням ризику серцево-судинних подій. Дані, виявлені в результаті цього огляду, свідчать про те, що дотримання здорового способу життя, регулярні фізичні навантаження можуть значно зменшити рівень хронічних

неінфекційних захворювань, суттєво збільшити тривалість та якість життя. Однак, автори наголошують, що дотримання рекомендованих рівнів фізичних навантажень залишається вкрай низьким, тому важливий моніторинг рівня фізичної активності медичними працівниками.

Висновки. Здійснений аналіз, дає змогу зробити підсумок, що обидва типи любительських занять спортом у вільний час, йога та тренування з опором, можуть бути рекомендовані як профілактичні заходи або немедикаментозні методи лікування хронічних неінфекційних захворювань.

Ключові слова: здоровий спосіб життя, йога, тренування з опором, якість життя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної теми «Удосконалити ранню діагностику метаболічних порушень і розробити персоналізовані програми первинної профілактики в неорганізованій популяції», № державної реєстрації 0119U001070.

Вступ. Останніми роками в суспільстві спостерігається тренд на здоровий спосіб життя. Згідно з рекомендаціями ВООЗ саме фізичні навантаження вважаються ключовим елементом у профілактиці багатьох неінфекційних захворювань, включаючи ожиріння, цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні захворювання (ССЗ), новоутворення, хронічні респіраторні захворювання та інші. Рекомендується, щоб здорові дорослі будь-якого віку виконували 150 хвилин вправ середньої інтенсивності або 75 хвилин аеробних фізичних навантажень високої інтенсивності або їх еквівалент на тиждень [1]. Однак, дотримання цієї рекомендації все ще досить низьке, і більше 80 % світового підліткового населення вважається недостатньо фізично активним [2]. Очевидно, що будь-яка фізична активність важлива, і медичні працівники повинні заохочувати людей регулярно робити фізичні вправи.

Мета дослідження. Провести аналіз джерел сучасної літератури з питань впливу фізичних навантажень, зокрема практики йоги та тренування з опором, на якість здоров'я. Розглянути обидва типи тренувань як профілактичні заходи або немедикаментозні методи лікування.

Матеріал та методи. Пошук наукової інформації проводився з використанням баз даних PubMed та Web of Science. Для аналізу було вирішено включити переважно оглядові статті, мета-аналізи та систематичні огляди, опубліковані англійською мовою. Проведено аналіз наукової літератури, в якій викладено погляди на особливості застосування йоги та тренування з опором при хронічних неінфекційних захворюваннях.

Результати дослідження та їх обговорення. Йога та тренування з опором популярні та доступні для більшості молодих та людей середнього віку. Відомо, що йога має різноманітний позитивний вплив на здоров'я. Особи, які займаються йогою, як правило, мають нижчий індекс маси тіла і демонструють кращу прихильність до здорового способу життя [3, 4]. Після втручання на основі йоги спостерігалось значне зниження ризику за шкалою Фремінгема ($p < 0,001$) та *10-річного ризику серцево-судинної смертності* ($p < 0,001$) [5].

Низка досліджень присвячена взаємозв'язку між використанням практики йоги та артеріальним тиском (АТ) [4, 6-9].

Cramer H. вважає, що вправи на основі йоги є безпечним та ефективним інструментом для лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Він повідомляє про зниження систолічного АТ на 10 мм рт. ст. та діастолічного АТ на 8 мм рт. ст. після втручання на основі йоги [6].

Найбільший метааналіз антигіпертензивного ефекту йоги, який включав понад 3500 учасників провела група дослідників, яку очолював Wu Y. Вчені дійшли висновку, що йога є ефективним засобом зниження АТ та покращення якості життя, якщо включати техніки дихання та медитації/психічної релаксації [7, 8].

Chauhan A. та ін. підтвердили позитивний вплив фізичних вправ на основі йоги для зниження АТ у рандомізованому дослідженні [4]. Навпаки, Wolff M. та інші не підтвердили зниження АТ в результаті таких вправ [10]. Але практика йоги продемонструвала позитивний вплив не тільки на серцево-судинну систему. Так, спеціалістами з Медичного коледжу університету Вермонта Kaminsky D.A. та ін. у своєму дослідженні продемонстрували, що дихання впродовж заняття йогою було пов'язане з покращенням перенесення фізичних навантажень у пацієнтів з хронічними необструктивними захворюваннями легень [11]. В огляді 2020 року було показано, що дихальні вправи при занятті йогою,

як немедикаментозна терапія при астмі показали позитивний вплив на якість життя, симптоми гіпервентиляції та функцію легень [12].

Одне з найпоширеніших захворювань у переліку неінфекційних хворіб є ЦД 2 типу. Згідно з атласом Міжнародної діабетичної федерації (восьме видання, 2017 р.), у 2017 р. налічувалося приблизно 425 мільйонів людей з діабетом, і ця цифра, за прогнозами, зросте до 629 мільйонів до 2045 року [13]. Сидячий спосіб життя та нездоровий режим харчування є основними факторами ризику розвитку різних розладів способу життя, включаючи діабет. Психологічний стрес також збільшує ризик і тяжкість діабету. Встановлено, що відсутність фізичної активності збільшує ризик розвитку ЦД в 3 рази, а ішемічної хвороби серця в 2,4 рази [14]. Дослідження Raveendran A.V. та ін. показало, що заняття йогою позитивно впливають на утилізацію глюкози та перерозподіл жиру у людей з ЦД 2 типу [15]. У пацієнтів з ЦД клітини підшлункової залози можуть бути омолоджені, а чутливість β -клітин підшлункової залози може бути підвищена за рахунок поперемінних скорочень і розслаблень живота, які залучаються до практики йоги. Поліпшення кровопостачання м'язів може посилити експресію рецепторів інсуліну в м'язах, спричиняючи збільшення поглинання глюкози [14]. Дослідження проведене в США, яке включало дорослих суб'єктів з ЦД 2 типу, порівняло практику йоги з програмою стандартних вправ двічі на тиждень і довело перевагу йоги для дорослих у вигляді більш значущого зниження глікозильованого гемоглобіну, покращення якості життя та зниження емоційного стресу [16]. Виявилось, що йога є загалом безпечним і цілком здійсненним втручанням для пацієнтів з ЦД 2 типу.

Вивчення даних мета-аналізів та систематичних оглядів показало, що йога може покращити симптоми депресії та тривожних розладів. Як додаткове лікування, фізичні вправи здаються найбільш корисними для лікування резистентної депресії, уніполярної депресії та посттравматичного стресового розладу. Йога, як монотерапія або додаткова терапія демонструє позитивні ефекти, особливо при депресії. Як додаткова терапія, вона полегшує лікування тривожних розладів, зокрема панічного розладу, а також фізичні вправи здаються найбільш корисними для лікування резистентної депресії, уніполярної депресії та посттравматичного стресового розладу. Хоча, позитивні результати менш поширені у людей з тривожними розладами, докази підтверджують позитивний вклад додаткового лікування тренуваннями з йоги. Немає явних негативних ефектів від практики йоги та її загальна користь для здоров'я виправдовує їх використання як додаткову терапію для пацієнтів з депресією та тривожними розладами [17].

За повідомленням Danhauer S.C. зі співавт. в рандомізованому контрольованому дослідженні йога використовувалася під час та після лікування раку молочної залози. Результати як під час, так і після лікування продемонстрували ефективність йоги для покращення загальної якості життя. Так, дослідження проведені під час або після лікування раку, повідомляли про поліпшення втоми. Результати також показали, що йога може покращити стрес та порушення сну під час лікування [18]. Автори зробили також висновок, що висновки з обмеженими або змішаними результатами (наприклад, тривога, депресія, біль, характерні для раку симптоми, такі як лімфедема) та позитивні психологічні результати (наприклад, визначення користі та задоволеність життям) вимагають подальшого вивчення. Важливі майбутні напрямки досліджень йоги в онкології включають: зарахування учасників з іншими типами раку, ніж молочної залози, стандартизацію самооцінки, збільшення використання активних контрольних груп та об'єктивних заходів [18]. Кілька рандомізованих контрольованих досліджень надали докази того, що йога може покращити біомаркери стресу, запалення та імунної функції [19].

Отже, йога зазначається широко поширеним і доступним видом дозвілля в сучасному суспільстві.

Ще одним популярним видом фізичної активності є тренування з опором. Відомо, що вправи з опором можуть сприяти здоров'ю кісток, м'язів та обміну речовин. Liu Y. та співавтори продемонстрували, що вправи з опором раз, два або три рази на тиждень асоціюються зі зниженням ризику серцево-судинних подій на 40 %, і цей ефект не залежить від аеробних вправ [20]. Вправи з опором можуть мати більш виражений вплив на кров'яний тиск, ніж аеробні вправи [21]. У той же час Schroeder E.C. та співавтори не виявили значного зниження тиску крові, ліпідів та серцево-судинного ризику після курсу тренувань з опором, а також після аеробних та комбінованих тренувань [22].

Досить несподівані результати представлені в огляді Brown E.C. зі співавт. [23]. Були проаналізовані дослідження, що вивчали вплив одноразових вправ з обтяженнями на рівень глюкози та інсуліну та ризик ССЗ у людей з діабетом. Зроблено висновок, що одне заняття силовими вправами може бути ефективним для швидкого покращення показників кардіометаболічних маркерів у людей з діабетом.

Всі ці переваги фізичних вправ були показані в клінічних випробуваннях або програмах наукових досліджень. Однак, реальні наслідки за відсутності моніторингу медичними працівниками - це зовсім інша ситуація, можливо, через зниження мотивації

та дотримання вимог. Тому, цікавим є дослідження непальських вчених про вплив занять йогою під керівництвом медичного працівника у пацієнтів з гіпертонічною хворобою [9]. Це багатоцентрове рандомізоване дослідження проводилося у семи аюрведичних центрах здоров'я у Непалі. Різниця систолічного АТ між групою втручання та контрольною групою становила -7,66 мм рт.ст. Для діастолічного АТ різниця становила -3,86 мм рт.ст. Дослідники вважають, що програма йоги ефективна щодо зниження АТ та припускають, якби такі програми стали частиною стандартної лікувальної практики, можна було б очікувати на значні досягнення контролю АТ для пацієнтів з артеріальною гіпертензією [9].

Рекреаційні вправи можуть бути важливими для пропаганди здорового способу життя, однак існує обмежена інформація про їх вплив на здоров'я та, що найважливіше, вплив на фактори ризику серцево-судинної системи у молодих людей без ССЗ.

Регулярні фізичні навантаження - одна з найважливіших складових здорового способу життя. Однак, дотримання рекомендованих рівнів фізичних вправ залишається низьким. На думку Ford E.S. та ін., лише 31,8 % з 27 548 дорослих німців мали більше 150 хвилин фізичної активності на тиждень [24]. Логічно припустити, що такі непрофесійні спортивні заходи, як йога або тренування з опором, можуть значно збільшити фізичну активність та сприяти здоровому способу життя. Насправді, ситуація не така однозначна, і немає високоякісних даних щодо факторів серцево-судинного ризику у людей, які беруть участь у непрофесійному спорті. Крім того, відкритим залишається питання, яка активність має найбільш значний вплив на ліпіди крові та антропометричні параметри [25]. Опубліковано дані, що люди які практикують йогу та силові тренування, мали більш сприятливий профіль ліпідів у крові та антропометричні параметри, ніж контрольна група, а рівень холестерину ЛПНЩ більш пов'язаний з інтенсивністю фізичної активності, ніж з її типом [25].

Позитивний вплив йоги на серцево-судинні фактори ризику продемонстровано у низці публікацій. Так, у мета-аналізі 44 клінічних рандомізованих досліджень Cramer H. та співавт. показали користь втручання йоги у пацієнтів без діабету з високим серцево-судинним ризиком, в порівнянні зі звичайним лікуванням. Йога асоціювалася зі значним зниженням систолічного АТ (-10,00 мм рт. ст.) та діастолічного АТ (-7,45 мм. рт. ст.), окружності талії (-1,45 см), тригліцеридів (-10,92 мг/дл) та резистентності до інсуліну (-0,19). У хворих на ЦД практика йоги також позитивно впливала на систолічний АТ, антропометричні параметри та ліпіди.

У пацієнтів групи йоги був нижчий систолічний АТ (-6,8 мм рт. ст.); знизився загальний рівень холестерину (-16,59 мг/дл), холестерину-ЛПНЩ (-10,26 мг/дл) і ТГ (-23,6 мг/дл). Проте у здорових людей зміни АТ та ліпідів не були статистично значущими [26]. За даними Connolly L.J. та співавт., рівень холестерину ЛПВЩ жінок в постменопаузі був єдиним параметром, який суттєво змінився після 12-тижневих тренувань, тоді як загальний рівень холестерину та тригліцеридів, холестерину-ЛПНЩ залишався незмінним [27].

Mann S. підсумував результати кількох досліджень і продемонстрував, що тренування з опором сприяють зменшенню загального холестерину та холестерину ЛПНЩ [28]. Було показано, що збільшення загального обсягу рухів, вимірюване кількістю сетів та/або повторень, мало більший вплив на ліпіди в крові, ніж збільшення інтенсивності, як це спостерігається у режимах низької частоти повторень із великою вагою.

Однак, дані Chu P. та співавт. не продемонстрували суттєвої різниці у впливі йоги на ліпіди [29]. Втім, Breneman C.B. та співавт. продемонстрували, що вплив фізичної активності на ліпіди

може бути пов'язаний з початковим рівнем ліпідів. Водночас, у суб'єктів, які продовжували тренування згодом, менше шансів на розвиток атерогенної дисліпідемії [30].

Варта уваги робота дослідників з Індії, де пропонується додавання йоги при кардіореабілітації пацієнтів. Вони зазначають, що інтеграція практики йоги до програми кардіореабілітації незважаючи на те, що додаткових переваг у покращенні серцевої функції не виявлено, але вона може бути корисною для зменшення депресії, тривоги та покращення якості життя такої категорії пацієнтів [31].

Висновки. Здійснений аналіз, дає змогу зробити підсумок, що обидва типи любительських занять спортом у вільний час, йога та тренування з опором, можуть бути рекомендовані як профілактичні заходи або немедикаментозні методи лікування хронічних неінфекційних захворювань.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи важливу роль фізичної активності, як прагнення особистості до гармонійного розвитку, доцільно відзначити перспективність вивчення акцент на підвищенні ролі медичного працівника у прагненні займатись фізичними вправами.

References

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-2381. PMID: 27222591. PMCID: PMC4986030. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
2. *Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world*. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Cartwright T, Mason H, Porter A, Pilkington K. Yoga practice in the UK: a cross-sectional survey of motivation, health benefits and behaviors. *BMJ Open*. 2020;10(1):e031848. PMID: 31932388. PMCID: PMC7044896. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031848
4. Chauhan A, Semwal DK, Mishra SP, Semwal RB. Yoga Practice Improves the Body Mass Index and Blood Pressure: A Randomized Controlled Trial. *Int J Yoga*. 2017;10(2):103-106. PMID: 28546682. PMCID: PMC5433109. doi: 10.4103/ijoy.IJOY_46_16
5. Yadav R, Yadav RK, Sarvottam K, Netam R. Framingham Risk Score and Estimated 10-Year Cardiovascular Disease Risk Reduction by a Short-Term Yoga-Based Life Style Intervention. *J Altern Complement Med*. 2017;23(9):730-737. PMID: 28437144. doi: 10.1089/acm.2016.0309
6. Cramer H. The Efficacy and Safety of Yoga in Managing Hypertension. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(2):65-70. PMID: 26575122. doi: 10.1055/s-0035-1565062
7. Wu Y, Pescatello LS. The Clinical Utility of Neuromotor Exercise as Antihypertensive Lifestyle Therapy. *Curr Sports Med Rep*. 2020;19(4):133-136. PMID: 32282457. doi: 10.1249/JSR.0000000000000700
8. Wu Y, Johnson BT, Acabchuk RL, Chen S, Lewis HK, Livingston J, et al. Yoga as Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(3):432-446. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.023
9. Dhungana RR, Pedisic Z, Joshi S, Khanal MK, Kalauni OP, Shakya A, et al. Effects of a health worker-led 3-month yoga intervention on blood pressure of hypertensive patients: a randomised controlled multicentre trial in the primary care setting. *BMC Public Health*. 2021;21(1):550. PMID: 33743622. PMCID: PMC7981931. doi: 10.1186/s12889-021-10528-y
10. Wolff M, Rogers K, Erdal B, Chalmers JP, Sundquist K, Midlöv P. Impact of a short home-based yoga programme on blood pressure in patients with hypertension: a randomized controlled trial in primary care. *J Hum Hypertens*. 2016;30(10):599-605. PMID: 26791478. doi: 10.1038/jhh.2015.123

11. Kaminsky DA, Guntupalli KK, Lippmann J, Burns SM, Brock MA, Skelly J, et al. Effect of Yoga Breathing (Pranayama) on Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Controlled Trial. *J Altern Complement Med*. 2017;23(9):696-704. PMID: 28714735. PMCID: PMC5610410. doi: 10.1089/acm.2017.0102
12. Santino TA, Chaves GS, Freitas DA, Fregonezi GA, Mendonça KM. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD001277. PMID: 32212422. PMCID: PMC7096190. doi: 10.1002/14651858.CD001277.pub4
13. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017. Chapter 3, The global picture. p. 40-59.
14. Thangasami SR, Chandani AL, Thangasami S. Emphasis of yoga in the management of diabetes. *J Diabetes Metab*. 2015; 6: 613. doi:10.4172/2155-6156.1000613
15. Raveendran AV, Deshpandae A, Joshi SR. Therapeutic Role of Yoga in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(3):307-317. PMID: 30112866. PMCID: PMC6145966. doi: 10.3803/EnM.2018.33.3.307
16. Bock BC, Thind H, Fava JL, Dunsiger S, Guthrie KM, Stroud L, et al. Feasibility of yoga as a complementary therapy for patients with type 2 diabetes: The Healthy Active and in Control (HA1C) study. *Complement Ther Med*. 2019;42:125-131. PMID: 30670230. PMCID: PMC6598709. doi: 10.1016/j.ctim.2018.09.019
17. Saeed SA, Cunningham K, Bloch RM. Depression and Anxiety Disorders: Benefits of Exercise, Yoga, and Meditation. *Am Fam Physician*. 2019;99(10):620-627. PMID: 31083878
18. Danhauer SC, Addington EL, Cohen L, Sohl SJ, Van Puymbroeck M, Albinati NK, et al. Yoga for symptom management in oncology: A review of the evidence base and future directions for research. *Cancer*. 2019;125(12):1979-1989. PMID: 30933317. PMCID: PMC6541520. doi: 10.1002/cncr.31979
19. Venkatesh H N, Ravish H, Delphine Silvia C R, Srinivas H. Molecular signature of the immune response to yoga therapy in stress-related chronic disease conditions: An insight. *Int J Yoga*. 2020;13:9-17. PMID: 32030016. PMCID: PMC6937878. doi: 10.4103/ijoy.IJOY_82_18
20. Liu Y, Lee DC, Li Y, Zhu W, Zhang R, Sui X, et al. Associations of Resistance Exercise with Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(3):499-508. PMID: 30376511. PMCID: PMC7385554. doi: 10.1249/MSS.0000000000001822
21. MacDonald HV, Johnson BT, Huedo-Medina TB, Livingston J, Forsyth KC, Kraemer WJ, et al. Dynamic Resistance Training as Stand-Alone Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(10):e003231. PMID: 27680663. doi: 10.1161/JAHA.116.003231
22. Schroeder EC, Franke WD, Sharp RL, Lee DC. Comparative effectiveness of aerobic, resistance, and combined training on cardiovascular disease risk factors: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210292. PMID: 30615666. PMCID: PMC6322789. doi: 10.1371/journal.pone.0210292
23. Brown EC, Franklin BA, Regensteiner JG, Stewart KJ. Effects of single bout resistance exercise on glucose levels, insulin action, and cardiovascular risk in type 2 diabetes: A narrative review. *J Diabetes Complications*. 2020;34(8):107610. PMID: 32402840. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107610
24. Ford ES, Bergmann MM, Kröger J, Schienkiewitz A, Weikert C, Boeing H. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1355-62. PMID: 19667296. doi: 10.1001/archinternmed.2009.237
25. Isayeva AS, Vovchenko MM, Galchynska VY. Blood lipids and anthropometric parameters in healthy subjects practicing yoga or resistance training in leisure time. What matters: type or intensity of physical activity? *Pol Merkur Lekarski*. 2021;49(291):203-208. PMID: 34218239
26. Cramer H, Lauche R, Haller H, Steckhan N, Michalsen A, Dobos G. Effects of yoga on cardiovascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(2):170-83. PMID: 24636547. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.02.017
27. Connolly LJ, Scott S, Morencos CM, Fulford J, Jones AM, Knapp K, et al. Impact of a novel home-based exercise intervention on health indicators in inactive premenopausal women: a 12-week randomised controlled trial. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(4):771-782. PMID: 32193660. doi: 10.1007/s00421-020-04315-7
28. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. 2014;44(2):211-21. PMID: 24174305. PMCID: PMC3906547. doi: 10.1007/s40279-013-0110-5
29. Chu P, Gotink RA, Yeh GY, Goldie SJ, Hunink MG. The Effectiveness of Yoga in Modifying Risk Factors for Cardiovascular Disease and Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(3):291-307. PMID: 25510863. doi: 10.1177/2047487314562741
30. Breneman CB, Polinski K, Sarzynski MA, Lavie CJ, Kokkinos PF, Ahmed A, et al. The impact of cardiorespiratory fitness levels on the risk of developing atherogenic dyslipidemia. *Am J Med*. 2016;129(10):1060-1066. PMID: 27288861. PMCID: PMC5039056. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.05.017

31. Sharma KNS, Pailoor S, Choudhary NR, Bhat P, Shrestha S. Integrated Yoga Practice in Cardiac Rehabilitation Program: A Randomized Control Trial. *J Altern Complement Med.* 2020;26(10):918-927. PMID: 32608989. doi: 10.1089/acm.2019.0250

UDC 615.825.4: 615.851.85

The Influence of Amateur Sports on Health Quality

Vovchenko M. M.

Abstract. In recent years, there has been a trend in society for a healthy lifestyle. According to the World Health Organization recommendations, exercise is considered a key element in the prevention of many non-communicable diseases, including obesity, diabetes mellitus, cardiovascular disease, tumors, chronic respiratory diseases and others.

The purpose of the study was to analyze the sources of modern literature on the effects of exercise, including yoga and resistance training, on health. Both types of training were considered as preventive measures or non-drug treatments.

Materials and methods. The search for scientific information was conducted using PubMed and Web of Science databases. For the analysis, it was decided to include mainly review articles, meta-analyses and systematic reviews published in English. An analysis of the scientific literature, which presents views on the features of the use of yoga and resistance training in chronic non-communicable diseases was carried out.

Results and discussion. Modern scientists are actively discussing the impact of exercise on quality of life, because the World Health Organization defines health as a state of complete physical, mental and social well-being, and not just the absence of disease or physical disabilities. It is determined that yoga and resistance training are popular and accessible to most young and middle-aged people. People who practice yoga tend to have a lower body mass index and show a commitment to a healthy lifestyle. Yoga-based exercises are a safe and effective tool for treating patients with hypertension and diabetes. Breathing exercises during yoga have shown a positive effect on quality of life, symptoms of hyperventilation and lung function in asthma. Yoga, as monotherapy or adjunctive therapy, has positive effects on depression and chronic stress. Resistance exercises can promote bone, muscle, and metabolic health, and are associated with a reduced risk of cardiovascular events. The data revealed as a result of this review indicate that a healthy lifestyle, regular exercise can significantly reduce the level of chronic non-communicable diseases, significantly increase the duration and quality of life. However, the authors emphasize that compliance with the recommended levels of physical activity remains extremely low, so it is important to monitor the level of physical activity by health professionals.

Conclusion. The analysis allows us to conclude that both types of amateur leisure sports, yoga and resistance training, can be recommended as preventive measures or non-drug treatments for chronic non-communicable diseases.

Keywords: healthy lifestyle, yoga, resistance training, quality of life.

ORCID and contributionship:

Maryna M. Vovchenko : 0000-0002-4704-4604 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Maryna M. Vovchenko

GI "L.T.Malaya Therapy National Institute NAMSU",
Chronic Non-communicable Disease Prevention Department
2A, Liubovi Maloy Ave., Kharkiv 61039, Ukraine
tel: +380505728467, e-mail: mar.vovch@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.014

УДК 616.12 - 008.46 - 085:616.379 — 008.64

Горб Ю. Г., Серік С. А., Ткаченко О. В., Рябуха В. В.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»,
Харків, Україна

Розглянуті питання епідеміології, патофізіології та основні принципи лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу. Приділено увагу як засобам корекції глікемії, так і лікування безпосередньо хронічної серцевої недостатності з урахуванням ефективності, кардіоваскулярної безпеки препаратів, а також їхнього впливу на перебіг і прогноз хронічної серцевої недостатності. Наведені результати рандомізованих клінічних досліджень з вивчення ефективності різних груп препаратів для лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Вказано, що загальною метою лікування цукрового діабету 2 типу є досягнення і підтримка глікемічного контролю, а також зниження ризику його довгострокових ускладнень, зокрема, хронічної серцевої недостатності. Метою лікування хронічної серцевої недостатності є покращення клінічного статусу і якості життя пацієнтів, зниження частоти госпіталізації та смертності. Призначення деяких груп цукрознижувальних препаратів чинить нейтральний або негативний вплив на перебіг і прогноз хронічної серцевої недостатності, тому мають обмеження або не рекомендуються при лікуванні пацієнтів на цукровий діабет 2 типу та хронічну серцеву недостатність. Акцент в лікуванні хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу зроблений на тих класах препаратів, які продемонстрували суттєві переваги щодо впливу на захворюваність і смертність, пов'язані із хронічною серцевою недостатністю і цукровим діабетом 2 типу у порівнянні з іншими препаратами, а саме на інгібіторах натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іІЗКТГ-2) та інгібіторах рецепторів ангіотензину II та неприлізину (АРНІ) (сакубітрин/валсартан). «Фантастичною четвіркою» називають фахівці такі класи препаратів, як іІЗКТГ-2, АРНІ, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів та β -адреноблокатори, враховуючи значний позитивний вплив їх комбінованого застосування на перебіг і прогноз хронічної серцевої недостатності.

Сучасні підходи щодо лікування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу базуються на оновлених рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої

недостатності, а також на рекомендаціях Американської діабетичної асоціації з класифікації, профілактики та лікування серцевої недостатності у пацієнтів з діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, хронічна серцева недостатність, лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом НДР відділу ішемічної хвороби серця та метаболічних порушень «Вивчити епігенетичні чинники метаболічного запалення при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу», № держ. реєстрації 0120U000068.

Вступ. Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) є найважливішою медико-соціальною проблемою сучасності, що обумовлено його значною поширеністю, високим рівнем інвалідизації та смертності. Загальна кількість людей із ЦД 2 типу збільшиться, за прогнозом експертів Міжнародної діабетичної федерації (IDF), з 463 млн у 2019 році до 578 млн у 2030 році і до 700 млн у 2045 році [1, 2, 3]. ЦД 2 типу є серйозною глобальною епідемією та спричиняє величезне навантаження на системи охорони здоров'я в усьому світі [4, 5, 6]. В умовах пандемії COVID-19 хворі на ЦД 2 типу більш вразливі щодо зараження й тяжчого перебігу цього захворювання [7, 8, 9, 10].

Тісний взаємозв'язок ЦД 2 типу і серцево-судинних захворювань (ССЗ) – добре відомий факт, підтверджений результатами великих популяційних досліджень [6, 11, 12]. ЦД 2 типу значно поширений у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та має важливе значення внаслідок безпосереднього впливу на перебіг ХСН і відповідних змін у традиційних підходах щодо визначення індивідуального ризику несприятливих подій, оптимальної стратегії діагностики та лікування [13, 14, 15]. Поєднання ЦД 2 типу та ХСН, яке багатьма дослідниками визначається як «смертельний дует», поєднується з підвищеними показниками невідкладної і вторинної госпіталізації та погіршенням короткострокового й віддаленого прогнозу зі зростанням приблизно удвічі ризику серцево-судинної та загальної смертності [16, 17, 18]. Нещодавні дослідження виявили, що частота госпіталізації з приводу ХСН була вдвічі вищою у пацієнтів із ЦД

2 типу, ніж без нього, та ХСН була першим ускладненням у 24% хворих із діабетом [19].

В Україні поширеність ХСН становить приблизно 2 %, а в осіб віком понад 65 років сягає 10 % [20]. 90-добова смертність серед хворих, які були ургентно госпіталізовані з ознаками декомпенсації ХСН або з гострою СН досягає 40%, а 5-річна смертність хворих із маніфестною ХСН – майже 50 %. Пацієнти із ХСН також мають більший ризик зараження COVID-19, і наслідки захворювання можуть бути також більш серйозними [21].

Проблема лікування ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу має велике значення, оскільки виникнення ХСН суттєво погіршує якість їхнього життя та прогноз захворювання [22, 23, 24]. Враховуючи багатofакторність патогенезу та гетерогенність ЦД 2 типу, вибір оптимальної з патогенетичної точки зору терапії ХСН у кожного конкретного пацієнта є актуальним і важливим завданням [6, 25, 26]. Така ситуація створює передумови пошуку нових шляхів і вдосконалення методів лікування ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу. Новітні досягнення в галузі фармакології значно розширюють арсенал лікарських засобів та їх комбінацій, що сприяє покращенню терапевтичних результатів, поліпшенню прогнозу та якості життя пацієнтів [18, 27, 28].

Мета дослідження. Огляд наукової літератури і узагальнити результати досліджень, присвячених лікуванню ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Епідеміологія ХСН при ЦД 2 типу

Встановлено, що хворі з ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) та ЦД 2 типу в анамнезі мали вищий ризик госпіталізації внаслідок ХСН або серцево-судинної смерті порівняно з хворими без діабету в анамнезі [17, 29, 30]. З другого боку, ХСН є потужним фактором виникнення предіабету та вперше діагностованого ЦД 2 типу [31, 32]. ЦД 2 типу серед хворих із ХСН виявляли у 26–43 % випадків незалежно від фенотипу ХСН. Пацієнти із ЦД 2 типу та ХСН зі збереженою ФВ ЛШ на ранніх стадіях її розвитку мають відносно помірний ризик серйозних ускладнень діабету, тоді як у хворих із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ відзначають 2–4-разове підвищення ризику тяжких макросудинних ускладнень, таких як інсульт, інфаркт міокарда та раптова смерть [1, 2, 33].

Наявність ЦД 2 типу значно збільшує ризик розвитку ХСН, причому поширеність ХСН вища серед жінок [6, 34]. Уперше різниця щодо частоти виникнення ЦД 2 типу за статеву ознакою була продемонстрована у Фремінгемському дослідженні, за даними якого ризик розвитку ХСН при ЦД 2 типу був вищим, порівняно із загальною популяцією, у 4 рази для чоловіків та у 8 разів – для жінок [35]. За іншими даними, ризик виникнення ХСН

при ЦД 2 типу вдвічі збільшується в чоловіків та у 5 разів у жінок. За результатами реєстрів госпіталізованих пацієнтів з приводу ХСН у Європі та Північній Америці, поширеність ЦД 2 типу становила близько 40–45 %, але ці дані були отримані без врахування ФВ ЛШ [3, 36]. У дослідженні ASIAN-HF поширеність ЦД 2 типу в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ спостерігалася у 43 % чоловіків та у 42 % жінок, за даними інших авторів поширеність супутнього ЦД 2 типу в пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ значно вища в жіночій популяції, ніж у чоловічій (41,0 проти 27,9 %) [34, 37, 38].

Пацієнти з ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та наявністю ЦД 2 типу характеризуються гіршим клінічним перебігом захворювання лише в жінок, що поєднується у них з ознаками більш вираженого ураження органів-мішеней (серце, нирки), гіршою азотовидільною функцією нирок [39]. За даними Воронкова Л.Г. та ін., в Україні наявність ЦД 2 типу в чоловічій когорті не впливає на тривалість життя, в той час як у жінок із ЦД 2 типу п'ятирічне виживання було значно нижчим порівняно з таким у жінок без діабету [37]. Хронічна хвороба нирок, що виникає як наслідок ЦД 2 типу, нерідко супроводжується гіперкаліємією й високим рівнем затримки рідини і є встановленим фактором ризику госпіталізації та смертності при ХСН [14, 20, 40]. Результати Менделівського рандомізованого дослідження свідчать про те, що генетична схильність до інсулінорезистентності та ЦД 2 типу відіграє причинно-наслідкову роль у етіології ХСН та що ішемічна хвороба серця (ІХС) може опосередкувати цей зв'язок, тим самим підтверджуючи важливість профілактики ІХС у пацієнтів із ЦД 2 типу для запобігання розвитку ХСН [5, 22, 29].

Патофізіологічні механізми ХСН при ЦД 2 типу

Основними патогенетичними зв'язками між ХСН і ЦД 2 типу насамперед є ураження органів-мішеней, зумовлені діабетом (нефропатія, мікрота макроангіопатія, мікровазкулярне запалення, дисфункція ендотелію, атеросклероз та нейропатичні зміни) [6, 12, 33]. До кардіоваскулярних захворювань, які співіснують із ЦД 2 типу та підвищують ризик розвитку ХСН, відносяться ІХС, артеріальна гіпертензія (АГ), інфаркт міокарда, ішемічний інсульт і фібриляція передсердь [18, 41, 42]. Важливим зв'язком між ХСН і ЦД 2 типу є абдомінальне ожиріння, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, дисліпідемія та гіперурикемія [14, 17]. Стабільно високі рівні глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) (>10%) та/або розчинної форми стимулюючого фактора росту (sST2) >35 нг/мл у хворих із ЦД 2 типу є потужними біомаркерами високого ризику розвитку ХСН. Кожне збільшення рівня HbA_{1c} на 1% пов'язане зі збільшенням ризику розвитку

ХСН на 8% [17, 43]. З абдомінальним ожирінням та з епікардіальним/периваскулярним депонуванням жиру пов'язані порушення релаксаційної та контр-активної здатності міокарда і, відповідно, підвищення ризику маніфестації ХСН [22, 44]. Також ЦД 2 типу робить вагомий внесок у розвиток ХСН за рахунок активації ренін-ангіотензин-альдостеронової (РААС) і симпато-адреналової систем, збільшення рівня ендотеліну-1, посилення оксидативного стресу, системного запалення, «метаболічної пам'яті», ліпотоксичності, глюкозотоксичності та інших факторів [33, 45, 46]. Внаслідок цих процесів порушується перфузія міокарда з подальшою мітохондріальною дисфункцією, апоптозом кардіоміоцитів і необоротним фіброзом міокарда, що є морфологічною основою виникнення фібриляції передсердь та розвитку ХСН [18, 47, 48].

ЦД 2 типу викликає ремоделювання серця, що лежить в основі розвитку діабетичної кардіоміопатії (КМП), призводить до систолічної і діастолічної дисфункції міокарда та/або порушень серцевого ритму [20]. Діастолічна дисфункція лівого шлуночка є ранньою ознакою діабетичної КМП, може бути безсимптомною, або проявлятися ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [1, 49]. Дисфункція міокарда лівого шлуночка при діабетичній КМП виникає внаслідок метаболічних і структурних змін, що розвиваються у пацієнтів із ЦД 2 типу за відсутності ІХС, АГ та уражень клапанів серця [1, 33]. ЦД 2 типу змінює експресію та регуляцію іонних каналів та транспортерів, що погіршує генерацію імпульсів, провідність, зв'язок збудження-скорочення та скоротливість кардіоміоцитів. Збільшена тривалість інтервалу QT зберігається у низки хворих на ЦД 2 типу незважаючи на суворий контроль глікемії, що вказує на те, що одного глікемічного контролю недостатньо для нормалізації електрофізіологічних порушень в міокарді, а також досягнення кращих клінічних результатів [33, 41]. Важливим незалежним чинником ризику смерті пацієнтів із ЦД 2 типу є діабетична кардіоваскулярна автономна нейропатія (ДКАН), яка розвивається приблизно у 50 % хворих і виникає на ґрунті метаболічного дисбалансу та розладів мікроциркуляції в міокарді. ДКАН значно підвищує частоту розвитку дисфункції лівого шлуночка, ІХС, нестабільної стенокардії, аритмії, безбольової форми інфаркту міокарда і на 50-60% збільшує ризик раптової смерті [1, 42].

Вивчення патогенезу ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу і нові доказові дані дають можливість коригувати її природний перебіг за допомогою широкого спектра методів лікування, втручань і стратегій догляду [16, 50]. Безумовною запорукою успішної терапії цих хворих є не лише контроль факторів ризику та лікування основного захворювання, а й

вплив на всі можливі патогенетичні механізми ХСН при ЦД 2 типу [26, 51, 52].

Лікування ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу

Специфічного лікування ХСН у хворих на ЦД 2 типу не існує, тобто стратегія медикаментозної терапії ХСН залишається незмінною, але існують певні особливості у виборі лікарських засобів при ХСН за наявності ЦД 2 типу [33, 45, 53]. Більше того, не було проведено спеціальних рандомізованих клінічних досліджень, які були б присвячені виключно хворим на ЦД 2 типу з метою зниження ризику виникнення або уповільнення прогресування ХСН [13, 20]. Лікування пацієнтів із ХСН та ЦД 2 типу передбачає не тільки усунення її симптомів; найпріоритетнішими завданнями є зниження захворюваності, частоти госпіталізації і покращення якості життя та прогнозу [29, 31, 36].

Контроль глікемії. Досягнення компенсації вуглеводного обміну вважається центральною ланкою в комплексі заходів, спрямованих на запобігання розвитку та прогресування пізніх ускладнень ЦД 2 типу, зокрема, ХСН [25, 49, 54]. Для пацієнтів із ХСН та ЦД 2 типу питання глікемічного контролю має особливе значення не тільки тому, що це поєднання суттєво погіршує перебіг і прогноз захворювання, а й тому, що наявність ХСН в певній мірі обмежує вибір цукрознижувальних препаратів [25, 55, 56].

ADA та Європейська асоціація з вивчення діабету рекомендують орієнтований на пацієнта підхід щодо вибору відповідного фармакологічного засобу контролю рівня глюкози в крові. Дані рекомендації враховують ефективність і безпечність окремих препаратів та ключові фактори пацієнта: 1) важливі супутні захворювання, такі як атеросклеротичні серцево-судинні захворювання та показники їх високого ризику, хронічна хвороба нирок та ХСН, 2) ризик гіпоглікемії, 3) вплив на вагу тіла, 4) побічні ефекти, 5) вартість, 6) уподобання пацієнта [26, 43, 57]. Встановлено, що ризик смерті збільшується як при високих, так і занадто низьких значеннях HbA_{1c} , а терапія з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії асоціюється з певним зниженням загальної смертності. Цільовий рівень HbA_{1c} для більшості хворих із маніфестною ХСН та ЦД 2 типу має утримуватися в межах 7,0-8,0 % [46, 58, 59]. Протидіабетичні препарати відрізняються за ефектом у пацієнтів із ХСН, і перевагу слід віддавати тим з них, які є більш безпечними та зменшують симптоми ХСН [19, 60, 61].

Пацієнтам із ЦД 2 типу, у яких встановлено атеросклеротичне серцево-судинне захворювання або показники його високого ризику, захворювання нирок, *інгібітори натрійзалежного коотранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) (емпагліфлозин, дапагліфлозин, канагліфлозин та ін.)* або

агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) (*ліраглутид, семаглутид, дулаглутид*) рекомендуються як частина режиму зниження рівня глюкози, незалежно від HbA_{1c} з врахуванням специфічних для пацієнта факторів [29, 43, 55]. Ці групи препаратів навіть можуть використовуватися як засоби початкової глюкозознижувальної терапії, враховуючи доведені їхні суттєві серцево-судинні переваги [62].

EMPA-REG OUTCOME було довгостроковим, багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим дослідженням, в якому взяло участь понад 7000 пацієнтів із 42 країн із ЦД 2 типу та високим ризиком серцево-судинних подій. У ході цього дослідження було відзначено 772 первинні результати протягом періоду спостереження, що в середньому становив 3,1 року. В рамках дослідження EMPA-REG OUTCOME емплагліфлозин продемонстрував перевагу для первинної кінцевої серцево-судинної точки та значне зниження серцево-судинної смертності у пацієнтів із ЦД 2 типу. Додавання емплагліфлозину до стандартного лікування призвело до значного зменшення кількості госпіталізацій з приводу ХСН на 35% порівняно з плацебо. Хоча у більшості пацієнтів у цьому дослідженні на початку не було серцевої недостатності, ця користь була незмінною у пацієнтів із ХСН в анамнезі та без неї [63, 64, 65]. Подібним чином у дослідженнях CANVAS та DECLARE-TIMI 58 було зменшено госпіталізацію з приводу ХСН на 33% та 27% відповідно при застосуванні канагліфлозину і плацебо [66].

DECLARE-TIMI 58 – це дослідження, яке було проведене з метою оцінки впливу селективного іНЗКТГ-2 дапагліфлозину на кардіоваскулярні та ренальні результати у пацієнтів з ЦД 2 типу, які мали атеросклеротичні серцево-судинні фактори ризику. У дослідженні було рандомізовано 17160 осіб, при цьому менша частина пацієнтів – 6974 пацієнти (40,6%) являла собою осіб із встановленими атеросклеротичними ССЗ, а більша частина – 10168 пацієнтів (59,4%) з множинними факторами ризику їх розвитку. У пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, сукупна частота виникнення випадків серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу ХСН була значно нижчою (4,9%) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (5,8%), відносно зниження ризиків цієї кінцевої точки становило 17%. При цьому у пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, основним «драйвером» зниження частоти розвитку подій даної комбінованої точки стало значне зниження на 27% ризику госпіталізацій з приводу ХСН [29, 67, 68].

Вивчення порівняльної ефективності впливу різних класів антигіперглікемічних препаратів на тяжкість наслідків гострого респіраторного

синдрому коронавірусу (SARS-CoV-2) показало, що призначення іНЗКТГ-2 та агоністів рецепторів GLP-1 асоціюється із нижчою смертністю та іншими несприятливими клінічними наслідками при встановленому діагнозі COVID-19 порівняно із застосуванням інгібіторів DPP-4 [21, 69]. Разом з тим профіль кардіоваскулярної безпечності іНЗКТГ-2 повинен бути зіставлений з потенційними ризиками виникнення інфекцій сечовивідних шляхів і таких рідкісних потенційних ускладнень, як еуглікемічний діабетичний кетоацидоз, ампутація нижньої кінцівки та переломи (останні ускладнення можуть виникати лише при застосуванні канагліфлозину) [54, 55, 66].

Агоністи рецепторів GLP-1 мають доведені серцево-судинні переваги, знижують ризик інфаркту міокарда, інсульту та серцево-судинної смерті у пацієнтів із ЦД 2 типу і можуть бути застосовані у хворих із ЦД 2 типу зі стабільною ХСН та зниженою ФВ ЛШ, але не рекомендуються хворим з гострою СН або декомпенсацією ХСН зі зниженою ФВ ЛШ [15, 25, 69]. Агоністи рецепторів GLP-1 також зменшують частоту серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД 2 типу та ожирінням [44]. У дослідженні LEADER ліраглутид знижував ризик серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда та інсульту на 13%, а також загальної летальності в осіб із високою ймовірністю розвитку або встановленим ССЗ [70]. Дослідження SUSTAIN-6 показало зниження показників смертності від ССЗ, інфаркту міокарда, інсульту на тлі приймання семаглутиду порівняно із плацебо [71]. Отримані дані також дозволяють припустити, що агоністи рецепторів GLP-1 можуть покращити функцію нирок за рахунок посилення натрійурезу та зменшення альбумінурії, а також знизити системне запалення та агрегацію тромбоцитів [40, 57, 61].

У пацієнтів із ЦД 2 типу та стабільною ХСН метформін здійснює сприятливий ефект та може застосовуватись для зниження рівня глюкози, якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) залишається >30 мл/хв/1,73 м², але його слід уникати нестабільним або госпіталізованим пацієнтам із ХСН [56, 61]. У механізмі лікувального ефекту метформіну суттєву роль відіграє не тільки його антигіперглікемічний ефект, але й вплив на інші мішені, зокрема імунообумовлений запальний процес, який притаманний діабету та його ускладненням [59, 72]. Монотерапія метформіном приводила до зниження рівня ендотеліну-1 на 65%, NT-proBNP на 40%, а також до підвищення рівня GLP-1 у крові пацієнтів із ЦД 2 типу, що, можливо, свідчило про позитивний захисний ефект метформіну на серцево-судинну систему [23, 73]. Якщо цільовий показник HbA_{1c} не досягається приблизно через 3 місяці, метформін можна

поєднувати з іншим антигіперглікемічним препаратом. Порівняльний мета-аналіз свідчить про те, що кожен новий клас неінсулінових препаратів, доданих до початкової терапії метформіном, як правило, знижує рівень HbA_{1c} приблизно на 0,7-1% [43, 67, 72].

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4), або гліптини, поліпшують показники глікемії, проте їхній вплив на смертність або серцево-судинні події за даними різних досліджень та мета-аналізів є нейтральним, вони не мають клінічно важливих кардіоренальних переваг і не рекомендуються для зменшення серцево-судинних подій у хворих на ЦД 2 типу із ХСН [30, 39, 60]. При застосуванні саксагліптину у пацієнтів із ЦД 2 типу кількість госпіталізацій з приводу ХСН зростала на 27%. Призначення вілдагліптину було пов'язане зі збільшенням об'ємів лівого шлуночка та більшою кількістю смертей і серцево-судинних подій в невеликому дослідженні у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН. Не було виявлено жодних відмінностей у порівнянні з плацебо щодо випадків ХСН при застосуванні алогліптину, ситагліптину та лінагліптину [19, 57, 74].

Тіазолідиндіони (глітазони), збільшуючи затримку рідини, підвищують ризик загострення ХСН і частоту госпіталізацій, тому рекомендовано утримуватися від їх призначення пацієнтам із ЦД 2 типу, ХСН або підвищеним ризиком її розвитку [25, 61]. У проспективному дослідженні впливу піоглітазону на розвиток макросудинних подій, у якому взяло участь 5238 осіб, його застосування асоціювалося зі зниженням ризику смерті від ССЗ, інфаркту міокарда або інсульту, але зі збільшенням ймовірності розвитку ХСН порівняно із плацебо. *Похідні сульфонілсечовини* можуть збільшувати ризик загострення ХСН, тож їх слід призначати з обережністю [19, 43, 60].

Інсулін може розглядатися як альтернативна терапія хворих на ЦД 2 типу та ХСН з метою поліпшення контролю глікемії, якщо ініціальне призначення метформіну та/або іНЗКТГ-2 не дозволяє досягти її оптимального рівня [20, 43]. Інсулін необхідний пацієнтам із ЦД 1 типу та деяким пацієнтам із ЦД 2 типу, особливо коли функція β -клітин виснажена. Своєчасне призначення інсуліну сприяє ефективному глікемічному контролю, зниженню ліпо- і глюкозотоксичності, а також захисту β -клітин. Проте інсулінотерапія асоційована з підвищенням ваги та ризиком гіпоглікемії, тому її слід призначати з обережністю та за умов ретельного моніторингу [8, 75, 76].

Препарати для лікування ХСН при ЦД 2 типу. Лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН зі зниженою ФВ ЛШ (<40 %) повинно передбачати призначення *іНЗКТГ-2, інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту (іАПФ),*

блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) (у разі непереносимості іАПФ), інгібіторів рецепторів ангіотензину II та неприлізину (АРНІ), β -адреноблокаторів (БАБ) і антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) [5, 24, 29, 33].

іАПФ були першим класом препаратів, які знижують смертність та захворюваність пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. *іАПФ* рекомендуються всім пацієнтам із ХСН, якщо вони не протипоказані або не переносяться, їх слід титрувати до максимально переносимих рекомендованих доз [18, 43, 60].

β -адреноблокатори застосовуються у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ у комбінації з *іАПФ* та діуретиками для покращення симптомів, зниження ризику госпіталізації і смертності [77]. Основу доказової бази щодо застосування БАБ при ХСН складають 3 ключові дослідження – CIBIS II, COPERNICUS і MERIT-HF, які охопили приблизно 9000 пацієнтів з помірною та тяжкою ХСН, рандомізованих за прийомом плацебо чи БАБ [78]. За поєднання ЦД 2 типу та ХСН призначення БАБ є абсолютно показаним, всі позитивні властивості їх повністю зберігаються [29, 43, 60].

Призначення БАБ у клінічно стабільних пацієнтів із ХСН з еуволемією слід розпочинати з низьких доз і поступово збільшувати їх до максимально переносимої дози. Для лікування пацієнтів із ХСН рекомендовані 4 БАБ, ефективність і безпека яких були доведені у великих рандомізованих клінічних дослідженнях, а саме *бісопролол* (дослідження CIBIS II, що включало пацієнтів із ЦД 2 типу та патологією нирок), *карведілол*, *метопрололу суццинат CR/XL* та *небіволол* [60]. Карведілол, вірогідно, має сприятливіший вплив на глікемічний контроль ніж метопрололу суццинат CR/XL та бісопролол, він покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну, зменшує параметри інсулінорезистентності, і його можна використовувати переважно у хворих із ЦД 2 типу та ХСН зі зниженою ФВ ЛШ для поліпшення глікемічного контролю [79].

Результати дослідження SENIORS, яке включало 2128 пацієнтів віком старше 70 років (середній вік 76 років) із ХСН показали, що небіволол добре переносився пацієнтами похилого віку і був ефективним у зниженні захворюваності та смертності незалежно від початкової ФВ ЛШ. У пацієнтів із наявною стенокардією зі зниженою ФВ ЛШ та попереднім інфарктом міокарда показане подальше тривале застосування БАБ [32, 61].

Згідно з сучасними рекомендаціями, БАБ показані пацієнтам із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ незалежно від наявності в них порушень серцевого ритму, у тому числі пацієнтам із стабільним синусовим ритмом [80]. Хоча БАБ можуть контролювати частоту скорочень шлуночків у пацієнтів із ХСН

та фібриляцією передсердь, переваги БАБ щодо смертності від усіх причин спостерігалися лише у пацієнтів із ХСН з синусовим ритмом [81]. Дослідження MOCHA показало, що БАБ призводили до дозозалежного поліпшення функції лівого шлуночка і зниження смертності та частоти госпіталізацій у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ. У дослідженні CAPRICORN було показано, що терапія БАБ запобігає початку або рецидиву фібриляції передсердь у пацієнтів із ХСН з порушенням функції лівого шлуночка після інфаркту міокарда (5,4% у групі плацебо проти 2,3% у групі БАБ) після 1,3 року, а також у групі пацієнтів з відносно низьким ризиком, які переважно страждають на АГ [82].

АПНІ поєднують в собі інгібування шляху РААС з інгібуванням ферменту несприлизину, вони мають сприятливий ефект у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ і рекомендуються у складі комплексної терапії ХСН поряд з ІАПФ, БАБ, АМР та ІНЗКТГ-2 [16, 24, 28, 60]. У проспективному дослідженні PARADIGM-HF було встановлено, що застосування *сакубітрилу/валсартану* асоціювалося із більшим зниженням рівня HbA_{1c} , частоти госпіталізації з приводу ХСН, серцево-судинної смертності та меншою потребою в ініціації лікування інсуліном, ніж застосування еналаприлу у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ [31, 83]. Сакубітрил/валсартан сприяв якіснішому контролю глікемії, ніж еналаприл, ймовірно, за рахунок модуляції ендогенних ефектів несприлизину. Дійсно, несприлизин може стимулювати ліполіз, посилювати окиснення ліпідів та резистентність до інсуліну. Інгібування несприлизину сакубітрилом/валсартаном може сприяти поліпшенню глікемічних параметрів, посиленню ефектів агоністів рецепторів GLP-1 та інгібіторів DPP-4, а також запобігати зниженню функції нирок [31, 53, 57]. Ретроспективне когортне дослідження показало захисний нирковий ефект сакубітрилу/валсартану, особливо в підгрупах пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ або вихідною рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² [84]. Сакубітрил/валсартан не може бути застосований у пацієнтів з ангіоневротичним набряком у анамнезі, а також одночасно з лікарськими засобами, що містять аліскірен, пацієнтам із ЦД 2 типу або хворим з порушенням функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) [16, 53].

У пацієнтів літнього віку із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та супутніми захворюваннями, зокрема, з АГ, лікування сакубітрилом/валсартаном було ефективним і безпечним та супроводжувалось поліпшенням показників ФВ ЛШ, ремоделювання серця, артеріального тиску, рШКФ, сечової кислоти, рівня глюкози у сироватці крові та HbA_{1c} [83]. В іншому дослідженні у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, які отримували сакубітрил/валсартан, через 12 місяців лікування зниження концентрації

NT-ProBNP суттєво корелювало з покращенням ехокардіографічних показників об'ємів лівого шлуночка і лівого передсердя, а також діастолічної функції лівого шлуночка, що свідчило про те, що сакубітрил/валсартан може сприяти зворотньому ремоделюванню серця у хворих із ХСН [85]. Раннє призначення сакубітрилу/валсартану пацієнтам з неішемічною дилатаційною кардіоміопатією сприяло зворотньому ремоделюванню лівого шлуночка та поліпшенню його функції [86]. Також комбінована терапія із застосуванням сакубітрилу/валсартану була ефективною у зниженні NT-ProBNP в пацієнтів із ЦД 2 типу зі збереженою ФВ ЛШ [87].

Лікування сакубітрилом/валсартаном пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ протягом 3 місяців у дослідженні ENTRESTO-SAS показало його вплив на апное сну і було пов'язане зі значним зниженням індексу апное-гіпноное [88]. Застосування сакубітрилу/валсартану у пацієнтів із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ, які проходили перитонеальний діаліз, було ефективним і безпечним [89]. В експериментальному дослідженні на тваринній моделі предіабету сакубітрил/валсартан перевершував валсартан у покращенні діастолічної функції лівого шлуночка, пов'язаної з ожирінням, і таким шляхом уповільнював прогресування безсимптомної діастолічної дисфункції та жорсткості судин до розвитку ХСН зі збереженою ФВ ЛШ [52].

Місце *БРА* у лікуванні пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ за останні роки змінилося, тепер їх рекомендують головним чином пацієнтам, які не переносять ІАПФ та АПНІ через серйозні побічні ефекти [15, 32]. *Кандесартан* у дослідженні CHARM-Alternative зменшував смертність від ССЗ та частоту госпіталізації з приводу ХСН у пацієнтів, які не отримували ІАПФ через їх непереносимість. *Валсартан*, на додаток до звичайної терапії, яка містить ІАПФ, зменшував кількість госпіталізацій з приводу ХСН у дослідженні Val-HeFT. Проте жоден препарат БРА не знизив смертність від усіх причин у жодному дослідженні [60].

ІНЗКТГ-2, основною роллю яких спочатку було зниження рівня глюкози, показали симптоматичну та прогностичну користь для пацієнтів із ХСН, незалежно від наявності у них ЦД 2 типу [45, 90, 91]. ІНЗКТГ-2 – це перший клас антидіабетичних препаратів, які знижують ризик виникнення та прогресування хронічної хвороби нирок, госпіталізації з приводу ХСН у поєднанні зі значним зниженням серцево-судинної смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу і ХСН зі зниженою ФВ ЛШ [61, 68, 92]. Кардіопротекторний ефект цих препаратів був продемонстрований у клінічних та експериментальних дослідженнях на моделях діабетичної, ішемічної кардіоміопатії, а також серцевої недостатності [19, 39, 66].

іНЗКТГ-2 рекомендовані хворим із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та ЦД 2 типу, які приймають такі схеми лікування: іАПФ або АРНІ (сакубітріл/валсартан) + БАБ + АМР з метою поліпшення віддаленого прогнозу та зниження смертності [24, 29, 53]. У пацієнтів із ХСН і зниженою ФВ ЛШ очікувані сукупні результати ранньої комплексної терапії на основі комбінування іАПФ/АРНІ, БАБ, АМР та іНЗКТГ-2 є найбільш оптимальними щодо поліпшення виживання й зниження смертності та можуть бути розглянуті як новий терапевтичний стандарт [32, 85, 93]. іНЗКТГ-2 чинять суттєвий сприятливий вплив на кінцеві клінічні точки, такі як серцево-судинна смертність, госпіталізація з приводу ХСН та реальні ускладнення [39, 55, 61, 94].

З огляду на результати рандомізованих клінічних досліджень використання іНЗКТГ-2 можна розглядати як невід'ємну частину стратегії профілактики та лікування ХСН у пацієнтів із ЦД 2 типу [19, 29, 51, 95]. У дослідженні EMPEROR-Reduced вищі вихідні концентрації NT-proBNP були пов'язані з більшим ризиком прогресування ХСН або ниркових наслідків, а емплагліфлозину, який призначався в дозі 10 мг на добу пацієнтам із ЦД 2 типу та ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, знижував ризик серцево-судинних та ниркових кінцевих точок, значно знижував концентрацію NT-proBNP, а концентрація NT-proBNP, яка була досягнута через 12 тижнів, виявилася більш інформативною щодо прогнозу, ніж його вихідний рівень [96]. Емплагліфлозину знижував комбіновану первинну кінцеву точку смерті від ССЗ або госпіталізації з приводу ХСН на 25% у пацієнтів із симптомами II–IV класу за NYHA і ФВ ЛШ $\leq 40\%$, які зберігалися незважаючи на стандартну медикаментозну терапію. Це дослідження включало пацієнтів із рШКФ >20 мл/хв/1,73 м², при цьому спостерігалось уповільнення зниження рШКФ у осіб, які отримували емплагліфлозину [63, 64]. Вторинний аналіз результатів дослідження EMPEROR-Reduced показав, що емплагліфлозину не тільки знижував ризик серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу ХСН, а також значно покращував стан здоров'я та якість життя пацієнтів, і цей корисний вплив його був стійким під час тривалого спостереження [97]. Важливим підсумком дослідження EMPEROR-Reduced було те, що емплагліфлозину перевершував плацебо у покращенні результатів лікування пацієнтів із ХСН незалежно від наявності у них ЦД 2 типу [98].

Плацебо-контрольоване дослідження DAPA-HF оцінювало вплив дапагліфлозину на первинний результат погіршення перебігу ХСН або серцево-судинної смерті у пацієнтів із ХСН II, III або IV класів за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації та ФВ ЛШ 40% або менше. З 4744 учасників випробувань 45% мали в анамнезі ЦД

2 типу. Протягом медіани 18,2 місяців група, якій призначався дапагліфлозину, мала нижчий ризик первинного результату, менший ризик першого погіршення події ХСН і менший ризик серцево-судинної смерті порівняно з плацебо. Вплив дапагліфлозину на первинний результат був незмінним незалежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу [61, 68]. У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні лікування пацієнтів із ЦД 2 типу дапагліфлозином протягом 5 тижнів призводило до значних змін у метаболізмі, подібним обмеженню калорій, збільшувало окислення жирів, покращувало чутливість до інсуліну та цілодобовий енергетичний обмін [51].

Мета-аналіз досліджень EMPEROR-Reduced і DAPA-HF створює надійну базу доказів, які підтверджують важливу роль емплагліфлозину та дапагліфлозину у зниженні загальної та серцево-судинної смертності у пацієнтів із ЦД 2 типу і ХСН, а також як засобів, що модифікують перебіг захворювання, здатних зменшити кількість госпіталізацій через ХСН та уповільнити прогресування захворювання нирок. іНЗКТГ-2 порівняно з агоністами рецепторів GLP-1 удвічі зменшують нирковий ризик (39% проти 17%) та у 4 рази знижують ризик ХСН (33% проти 9%) [24, 44, 63, 90, 99].

Дослідження CREDENCE, метою якого була оцінка впливу канагліфлозину на ниркові та серцево-судинні результати у пацієнтів із діабетичною нефропатією, серед яких у 15% на початку була діагностована ХСН, було припинено достроково через зниження на 30% первинної складової кінцевої точки (сукупність збільшення рівня креатиніну в сироватці крові вдвічі або смерть від ниркових або серцево-судинних причин). Вторинним результатом була госпіталізація з приводу ХСН, яка була зменшена ще більшою мірою (на 39%) [99, 100, 101].

У дослідженні VERTIS CV призначення ертугліфлозину пацієнтам із ЦД 2 типу, атеросклеротичним ССЗ та ХСН сприяло зниженню ризику першої і загальної госпіталізації з приводу ХСН, а також смертності від ХСН і ССЗ. При цьому зниження ризику першої госпіталізації було подібним для пацієнтів зі зниженою ($\leq 45\%$) та збереженою ($>45\%$) ФВ ЛШ. Однак у загальній досліджувальній популяції зниження ризику, як правило, було більшим для тих пацієнтів, в яких була знижена ФВ ЛШ порівняно з тими, у яких вона була збережена. Дослідження VERTIS CV також припускає, що пацієнти із ЦД 2 типу та альбумінурією, ймовірно, отримують додаткову користь від зниження ризику розвитку та загострення ХСН [3, 99].

Отримані дані про те, що відносно збільшення інгібування іНЗКТГ-2 сотагліфлозином може забезпечити більший захист від інфаркту міокарда та

інсульту, ніж наявні в даний час інгібітори ІНЗКТГ-2, які забезпечують менший ступінь інгібування ІНЗКТГ-2 [91, 95]. У дослідженні SOLOIST-WHF сотагліфлозин у пацієнтів із ЦД 2 типу та погіршенням перебігу ХСН зменшував загальну кількість серцево-судинних смертей, госпіталізацій та термінових візитів з приводу ХСН порівняно з плацебо на 33% [102]. За даними мета-аналізу, у пацієнтів із ЦД 2 типу сотагліфлозин знижує рівень глюкози в крові, масу тіла, систолічний артеріальний тиск, ризик інфаркту міокарда та госпіталізації з приводу ХСН. Вплив сотагліфлозину на смертність від усіх причин, серцево-судинну смертність та ризик інсульту був нейтральним. Загальний профіль безпеки сотагліфлозину можна порівняти з іншими ІНЗКТГ-2 [103, 104]. Разом з тим, роль подвійного інгібування ІНЗКТГ-1 та ІНЗКТГ-2, що може забезпечити додаткову перевагу над існуючою терапією пацієнтів із ЦД 2 типу, потребує подальшої проспективної та порівняльної оцінки [24, 105].

Загальна користь ІНЗКТГ-2, що охоплює весь спектр ЦД 2 типу та ССЗ з нирковою дисфункцією, не спостерігалася з моменту появи іАПФ 3 десятиліття тому [99]. Діуретичні/натрійуретичні властивості ІНЗКТГ-2 додають важливі переваги у зменшенні застійних явищ і можуть дозволити зменшити потребу в петльових діуретиках у пацієнтів із ХСН. Їх позитивний вплив на серцево-судинні та ниркові наслідки, який значною мірою не залежить від глюкозознижуючої дії, повинен сприяти більш широкому застосуванню цих препаратів [25, 40, 74]. Терапевтичний ефект ІНЗКТГ-2 проявляється вже після початку лікування, тому їх раннє призначення є доцільним і корисним [19, 90]. Аналіз алгоритму електронного медичного запису показав, що 33% пацієнтів із ЦД 2 типу вже на етапі первинної медичної допомоги мають підстави щодо призначення ІНЗКТГ-2 та агоністів рецепторів GLP-1 враховуючи наявність в них ССЗ, в тому числі у 13% ХСН та хронічної хвороби нирок [57, 94].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2021р., *дапагліфлозин, емпагліфлозин, канагліфлозин, ертугліфлозин і сотагліфлозин* рекомендуються для запобігання смерті від ХСН і ССЗ та погіршення функції нирок у пацієнтів із ЦД 2 типу та/або факторами ризику ССЗ та хронічної хвороби нирок. *Дапагліфлозин, емпагліфлозин і сотагліфлозин* також показані для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН зі зниженою ФВ ЛШ з метою зменшення смертності від ССЗ та повторних госпіталізацій з приводу ХСН [60, 105].

АМР (спіронолактон або еплеренон) рекомендується застосовувати у комбінації з іАПФ і БАБ у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ для зниження смертності та ризику госпіталізації, а також для покращення симптомів [77]. Користь АМР у таких

пацієнтів була продемонстрована в дослідженнях EMPHASIS-HF і RALES [15, 77]. Підтримувальні дози АМР показані всім пацієнтам з симптомами ХСН (II-IV клас за NYHA) з ФВ ЛШ $\leq 40\%$: початкова доза спіронолактону та еплеренону складає 25 мг на добу, цільова доза – 50 мг на добу. При застосуванні спіронолактону спостерігалось зниження кількості госпіталізацій внаслідок ХСН на 17%. Спіронолактон і еплеренон не виявили значимих відмінностей у зменшенні смертності хворих із ЦД 2 типу і ХСН [60].

АМР можуть викликати гіперкаліємію та погіршення функції нирок, особливо в літніх людей, хворих із хронічною хворобою нирок та нирковою недостатністю. Тому їх доцільно використовувати у пацієнтів зі збереженою функцією нирок з регулярним моніторингом вмісту електролітів у крові та функції нирок. Еплеренон більш специфічний щодо блокади альдостерону і, отже, рідше викликає гінекомастію [106]. За даними дослідження MIRAD, призначення високих доз еплеренону (100-200 мг на добу) пацієнтам із ЦД 2 типу та високим ризиком ССЗ приводило до суттєвого зниження маси міокарда ЛШ та рівнів NT-proBNP та N-кінцевого пропептиду проколагену типу I (P1NP), що може свідчити про благоприємний вплив еплеренону на ремоделювання серця та його користь для профілактики ХСН [107, 108].

Фінренон – нестероїдний АМР, який є дієвішим та селективнішим за спіронолактон і еплеренон. Результати рандомізованого дослідження ARTS-HF пацієнтів із прогресуючою ХСН, ЦД 2 типу та/або діабетичною хворобою нирок продемонстрували відсутність відмінностей між фінреноном і еплереноном щодо впливу на відносне зниження рівня NT-proBNP (первинну кінцеву точку). Однак фінренон у дозі 10-20 мг/добу рідше зумовлював гіперкаліємію [109, 110].

Застосування АМР також можна розглянути з метою зниження ризику госпіталізації у хворих із ХСН зі збереженою ФВ ЛШ і ЦД 2 типу, якщо протягом року відбулася одна та більше госпіталізація з приводу ХСН, циркулюючий вміст МНУП або NT-proBNP стійко підвищений (>300 пг/мл або >1000 пг/мл відповідно), рівень креатиніну крові <250 мкмоль/л, вміст калію <5 ммоль/л, а рШКФ >30 мл/хв/ $1,73$ м² [24, 29, 32].

Петльові діуретики, у тому числі в комбінації з тіазидними, слід застосовувати для симптоматичної терапії ХСН зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ з метою досягнення еуволемічного контролю [65, 77]. У дослідженні RECODE-CHF (інгібування ІНЗКТГ-2 у комбінації з діуретиками при серцевій недостатності) було показано, що у пацієнтів із ЦД 2 типу та ХСН, які регулярно приймали фуросемід у середній дозі $49,6 \pm 31,3$ мг/добу, емпагліфлозин

призводив до значного збільшення 24-годинного об'єму сечі без підвищення вмісту натрію в сечі порівняно з плацебо, а також до значної втрати ваги та зниження потреби в петльових діуретиках. Ці результати, у поєднанні зі зниженням рівня сечової кислоти в сироватці крові та відсутністю значної ниркової недостатності або порушенням електролітного балансу, розширюють уявлення про механізм діуретичного ефекту емплагліфозину та припускають, що комбінація петльового діуретика та іНЗКТГ-2 може мати сприятливу роль у лікуванні ХСН [111].

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME пацієнти із ЦД 2 типу, які отримували петльові діуретики, мали гірший результат незалежно від того, повідомляли вони про симптоми ХСН чи ні. Серед пацієнтів, у яких не була діагностована ХСН, ризик серцево-судинних подій, включаючи смерть, був більшим у тих, кому призначали петльові діуретики, особливо у комбінації з тіазидними діуретиками. За відсутності діагнозу ХСН, призначення петльових діуретиків має спонукати дослідників і клініцистів звернути увагу на невиявлену серцеву дисфункцію та ХСН. І навпаки, пацієнти з діагнозом ХСН, які не лікуються петльовими діуретиками, мають кращий прогноз, ніж пацієнти з ХСН, які отримують петльові діуретики [65].

Петльові діуретики викликають більш інтенсивний і коротший діурез, ніж тіазидні діуретики, хоча вони діють синергічно (послідовна блокада нефрона), і їхню комбінацію можна використовувати для подолання резистентності до діуретиків. Однак і побічні ефекти при цьому є більш імовірними, тому їх комбінації слід застосовувати з обережністю [60].

Івабрадин уповільнює частоту серцевих скорочень шляхом пригнічення If-каналу в синусовому вузлі, тому він ефективний лише у пацієнтів із синусовим ритмом. Івабрадин рекомендується застосовувати у хворих із ЦД 2 типу та ХСН із ФВ ЛШ $\leq 35\%$ за наявності синусового ритму на ЕКГ із частотою скорочень серця у спокої ≥ 70 за 1 хв. В дослідженні SHIFT івабрадин знижував комбіновану кінцеву точку смертності від ССЗ та госпіталізацію пацієнтів із ХСН, які отримували терапію, що включала іАПФ (або БРА), БАБ та АМР. У групі хворих, які отримували івабрадин, відзначалося достовірне зниження на 18% частоти смертельних наслідків від серцево-судинних причин та кількості госпіталізацій у зв'язку з погіршенням перебігу ХСН, а також зниження на 26% числа окремих вторинних кінцевих точок (смерті та госпіталізації з приводу ХСН) [16, 45].

Європейське агентство з лікарських засобів схвалило використання івабрадину в Європі у пацієнтів із ХСН з ФВ ЛШ $\leq 35\%$ та синусовим рит-

мом із частотою серцевих скорочень ≥ 75 ударів на хвилину, тому що івабрадин покращував виживання на підставі ретроспективного аналізу підгруп. Рекомендується докласти всіх зусиль, щоб розпочати терапію БАБ та довести її до максимально переносимих доз до того, як розглянути питання призначення івабрадину [60]. Доведено клінічну ефективність комбінації івабрадину та сакубітрілу/валсартану для лікування ХСН, а також те, що саме одночасне, а не послідовне призначення цих препаратів є найбільш ефективним для досягнення зворотнього ремоделювання лівого шлуночка і безпечним з точки зору виникнення побічних ефектів [112, 113].

Дигоксин може бути корисним у пацієнтів із симптоматичною ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та фібриляцією передсердь і прискореним шлуночковим ритмом, коли інші терапевтичні засоби не можуть бути використані. Дигоксин в комбінації з БАБ може забезпечити контроль частоти серцевих скорочень у пацієнтів із ХСН та фібриляцією передсердь, хоча його застосування асоціювалося з підвищенням смертності. Однак це може бути пов'язане з тим, що дигоксин, як правило, призначався хворим з більш вираженою ХСН та літнім пацієнтам [81]. Він призначається в дозі 0,125–0,25 мг на добу. Дигоксин має вузьке терапевтичне вікно, тому його рівень слід контролювати, щоб концентрація дигоксину в сироватці крові була $< 1,2$ нг/мл. Також слід з обережністю його застосовувати у жінок, людей похилого віку, при гіпокаліємії та недоїданні. У пацієнтів зі зниженою функцією нирок можна розглянути доцільність застосування дигітоксину [60].

Останніми роками розроблені і вже застосовуються в клінічній практиці такі фармакологічні засоби, як розчинні стимулятори гуанілатциклази та активатори міозину [18, 28]. *Веріцигуат* є пероральним стимулятором розчинної гуанілатциклази – ферменту, необхідного для функціонування сигнального шляху оксиду азоту (NO). Веріцигуат, безпосередньо стимулюючи розчинну гуанілатциклазу, а також діючи спільно з NO, підвищує рівень циклічного гуанозинмонофосфату в клітинах, що покращує функціональний стан судин і міокарда у пацієнтів із ХСН. У міжнародному плацебо-контрольованому дослідженні VICTORIA оцінювали ефективність та безпеку веріцигуату у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ ($< 45\%$) та декомпенсованою ХСН [114]. У всіх 5050 пацієнтів, які були залучені у це дослідження, спостерігалось нещодавнє (< 6 міс) погіршення перебігу ХСН, у 3751 хворих був ЦД 2 типу. Застосування веріцигуату у дозі до 10 мг на добу призводило до зниження ризику первинної кінцевої точки (смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації з приводу ХСН)

в усіх підгрупах пацієнтів порівняно з плацебо, при цьому сприятливий ефект веріцигуату зберігався тривалий час після госпіталізації. Побічні ефекти під час прийому веріцигуату (гіпотензія, синкопе) були рідкими у пацієнтів усіх підгруп [114].

Омекамтів мекарбіл є селективним активатором серцевого міозину (міотропом), який посилює серцеві скорочення, зв'язуючись із міозином і збільшуючи ймовірність взаємодії між міозином та актином під час серцевого циклу [115]. У дослідженні GALACTIC-HF оцінювали ефективність та безпеку омекамтіву мекарбілу або плацебо на додаток до стандартної терапії у 8256 пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, включаючи пацієнтів як в стаціонарних, так і в амбулаторних умовах, 40% хворих мали ЦД 2 типу [116]. Первинна кінцева точка першої події ХСН або смерті від ССЗ при прийомі даного препарату знижувалась на 8%, але суттєвого зниження смертності від ССЗ не було встановлено. Як відзначив проф. Teerlink J.R., «відсутність впливу омекамтіву мекарбілу на смертність від серцево-судинних або інших причин є дивовижною, враховуючи попередні докази покращення об'єму та функції лівого шлуночка, а також зниження частоти серцевих скорочень та рівня NT-proBNP під впливом омекамтіву мекарбілу» [116].

Результати дослідження COSMIC-HF, в яке були залучені пацієнти із ХСН зі зниженою ФВ ЛШ та ЦД 2 типу, продемонстрували дозозалежне покращення систолічної функції та ремоделювання лівого шлуночка і концентрації натрійуретичних пептидів у плазмі крові після 20 тижнів лікування омекамтівом мекарбілом порівняно з плацебо [115]. Хоча в даний час цей препарат не ліцензований для застосування при лікуванні ХСН, однак у майбутньому він може бути доданий до стандартної терапії ХСН зі зниженою ФВ ЛШ для зменшення ризику серцево-судинної смертності та госпіталізації з приводу ХСН [60]. Рекомендації щодо використання калієвих біндерів (зв'язувачів) ґрунтуються головним чином на доцільності їх застосування та обмеженому позитивному клінічному досвіді. Проте, призначення переважно патиромеру та натрію-цирконію циклосилікату дозволяло підтримувати еукаліємію і зберігати позитивний профіль безпеки у хворих із ХСН, які потребували призначення антагоністів РААС [27, 45].

Отже, ЦД 2 типу безпосередньо впливає на патоморфоз, перебіг і прогноз ХСН та потребує певних змін щодо визначення оптимальної стратегії лікування [11, 29, 117]. Поєднання ЦД 2 типу та ХСН в значній мірі визначає несприятливий прогноз у хворих, та створює труднощі у веденні цих пацієнтів як для кардіологів, так і для ендокринологів [18, 53].

Загальною метою лікування ЦД 2 типу є досягнення і підтримка глікемічного контролю, а також зниження ризику його довгострокових ускладнень, зокрема, ХСН [19, 44, 93]. Метою лікування ХСН є покращення клінічного статусу і якості життя пацієнтів, зниження частоти госпіталізації та смертності [30, 77]. Лікування пацієнтів даної категорії повинно бути комплексним та збалансованим між корекцією гіперглікемії та нейрогуморальних зрушень [32, 46, 50, 58]. Слід також враховувати той факт, що деякі групи цукрознижувальних препаратів (інгібітори DPP-4, тiazолідиндіони, похідні сульфонілсечовини та ін.) чинять нейтральний або негативний вплив на перебіг і прогноз ХСН, тому мають обмеження або не рекомендуються при лікуванні пацієнтів на ЦД 2 типу та ХСН.

Покращення ситуації з ранньою діагностикою і лікуванням ЦД 2 типу в останні роки стало можливим завдяки спільним зусиллям науковців та клініцистів щодо вивчення патогенезу і перебігу ЦД 2 типу та коморбідних з ним захворювань, постійному удосконаленню шляхів їх діагностики та лікування, використанню багатофакторних стратегій зниження ризику, профілактичній спрямованості терапевтичних заходів [4, 14, 46]. До найбільш важливих досягнень в останні роки, що сприяли суттєвому покращенню результатів лікування хворих із ХСН та ЦД 2 типу, можна віднести розробку новітніх класів лікарських засобів, проведення масштабних рандомізованих клінічних досліджень, які продемонстрували переваги окремих груп препаратів щодо їхнього впливу на розвиток, перебіг і прогноз ХСН при ЦД 2 типу та дозволили оновити терапевтичний алгоритм у цих пацієнтів [27, 39, 45, 74].

Враховуючи синергічний вплив на різні ланки патогенезу ХСН, а також на підставі нових доказів, до препаратів першої лінії лікування ХСН додано нові класи – іНЗКТГ-2 та АРНІ [16, 25, 83]. Постійно зростає кількість даних великих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень, які свідчать про те, що іНЗКТГ-2 є ефективними і потужними засобами зниження ризику розвитку або декомпенсації ХСН при ЦД 2 типу [99]. Зниження частоти госпіталізації і смертності хворих із ХСН та ЦД 2 типу, яке було досягнуте в ряді останніх досліджень, пов'язують саме із застосуванням іНЗКТГ-2 та АРНІ. іНЗКТГ-2 виявилися єдиними препаратами для лікування ЦД 2 типу, які продемонстрували істотне зниження ризику виникнення серцево-судинних подій та рівня смертності від ССЗ [40, 45, 66]. «Фантастичною четвіркою» називають фахівці такі класи препаратів, як іНЗКТГ-2, АРНІ, АМР та БАБ, враховуючи значний позитивний вплив їх комбінованого застосування на перебіг і прогноз ХСН [15, 16, 24, 77].

Терапевтичні підходи щодо лікування ХСН у хворих на ЦД 2 типу повинні враховувати особливості перебігу захворювання, короточасний та віддалений прогноз, а також можливості різних ланок надання медичної допомоги [5, 30, 53]. У цьому контексті є надзвичайно актуальними подальші дослідження, спрямовані як на вивчення патофізіологічних механізмів ХСН при ЦД 2 типу, так і на розробку та впровадження в клінічну практику більш ефективних методів її лікування.

Висновки. До найбільш важливих досягнень в останні роки, що сприяли суттєвому покращенню результатів лікування хворих із ХСН та ЦД 2 типу, можна віднести: - розробку новітніх класів лікар-

ських засобів; - проведення масштабних рандомізованих клінічних досліджень, які продемонстрували переваги окремих груп препаратів щодо їхнього впливу на розвиток, перебіг і прогноз ХСН при ЦД 2 типу; - оновлений комплексний та збалансований між корекцією гіперглікемії та нейрогуморальних зрушень терапевтичний алгоритм ведення цих пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях планується поглиблене вивчення патогенетичних механізмів ХСН при ЦД 2 типу з метою розробки і впровадження у практику нових, більш ефективних лікарських засобів та оптимізації схем медикаментозної терапії пацієнтів даної категорії.

References

1. Rajbhandari J, Fernandez CJ, Agarwal M, Yeap BXY, Pappachan JM. Diabetic heart disease: A clinical update. *World J Diabetes*. 2021;12(4):383-406. PMID: 33889286. PMCID: PMC8040078. <https://doi.org/10.4239/wjdv12.i4.383>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. 2019. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 41(2):255-323. PMID: 31497854. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(1):4-6. PMID: 33298411. doi: 10.2337/dc21-Srev
5. American Diabetes Association. 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(1):34-39. PMID: 33298414. <https://doi.org/10.2337/dc21-S003>
6. Bruemmer D, Nissen SE. Prevention and management of disease in patients with diabetes: current challenges and opportunities. *Endocrinol Metab*. 2020;9:81-89. PMID: 32803139. PMCID: PMC7410032. <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000199>
7. Bloomgarden Z.T. Diabetes and COVID-19. *J Diabetes*. 2020;12(4):347-348 PMID: 32162476. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13027>
8. Dandona P, Ghanim H. Diabetes, Obesity, COVID-19, Insulin, and Antidiabetes Drugs. *Diabetes Care*. 2021 Jul 8;dc210003. PMID: 34244331. <https://doi.org/10.2337/dci21-0003>
9. Ran J, Zhao S, Han L, Ge Y, Chong MKC, Cao W, et al. Increase Diabetes Mortality Associated With COVID-19 Pandemic in the U.S. *Diabetes Care*. 2021 June 29;44(7):146-147. PMID: 34135014. <https://doi.org/10.2337/dci21-0213>
10. Spanakis EK, Yoo A, Ajayi ON, Siddiqui T, Khan MM, Seliger SL, et al. Excess Mortality in COVID-19-Positive Versus COVID-19-In patients With Diabetes: A Nationwide Study. *Diabetes Care*. 2021 July 7; 44(6):dc202350. PMID: 34233926. <https://doi.org/10.2337/dc20-2350>
11. Liatis S. Clinical Translation of Cardiovascular Outcome Trials in Type 2 Diabetes: Is There More or Is There Less Than Meets the Eye? *Diabetes Care*. 2021;44(6):641-646. PMID: 34155034. <https://doi.org/10.2337/dci21-0518>
12. Beggs SA, Jhund PS, McMurray JV. Anticoagulation, atherothrombosis, heart failure: lessons from COMMANDER-HF and CORONA. *Eur Heart J*. 2021 May 21;42(20):5-7. PMID: 30357375. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy609>
13. Głowczyńska R, Piotrowicz E, Szalewska D, Piotrowicz R, Kowalik I, Pencina MJ, et al. Effects of hybrid comprehensive telerehabilitation cardiopulmonary capacity in heart failure patients depending on mellitus: subanalysis of the TELEREH-HF randomized clinical trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 May 13;20(1):106. PMID: 33985509. PMCID: PMC8120915. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01292-9>
14. Editorial mini team Diabetes and Metabolic Disease. *Eur Heart J*. 2021 Jun 14;42(23):2230. PMID: 34125888. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab290>

15. Njoroge JN, Teerlink JR. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1468-1486. PMID: 33983837. PMCID: PMC8126502. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318186>
16. Nielsen EE, Feinberg JB, Bu FL, Olsen MH, Raymond I, Steensgaard-Hansen F, et al. Beneficial and harmful effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Open Heart*. 2020;7(2):e001294. PMID: 33257469. PMCID: PMC7705560. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001294>
17. Wamil M, Coleman RL, Adler AI, McMurray JJV, Holman RR. Increased Risk of Incident Heart Failure and Death Is Associated With Insulin Resistance in People With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: UKPDS 89. *Diabetes Care*. 2021 Aug;44(8):1877-1884. PMID: 34162666. <https://doi.org/10.2337/dc21-0429>
18. Tayanloo-Beik A, Roudsari PP, Rezaei-Tavirani M, Biglar M, Tabatabaei-Malazy O, Arjmand B, et al. Diabetes and Heart Failure: Multi-Omics Approaches. *Front Physiol*. 2021 Aug 06;12:1-12. PMID: 34421642. PMCID: PMC8378451. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.705424>
19. Rossing P. Successful glucose lowering therapy triumphs in heart failure. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 26;37:100996. PMID: 34235416. PMCID: PMC8250160. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100996>
20. Rekomendatsiyi Vseukrayins'koyi asotsiatsiyi kardiologiv Ukrayiny ta Vseukrayins'koyi Asotsiatsiyi akhivtsiv iz sertsevoyi nedostatnosti. Sertseva nedostatnist' u khvorykh na tsukrovyy diabet [Recommendations of the All-Ukrainian Association of Cardiologists of Ukraine and the All-Ukrainian Association of Heart Failure Specialists. Heart failure in patients with diabetes]. *Ukr J Cardiol*. 2020;27(3):1-36. [Ukrainian]
21. Anker SD, Butler J, Khan MS, Abraham WT, Bauersachs J, Bocchi E, et al. Conducting clinical trials in heart failure during (and after) the COVID-19 pandemic: an Expert Consensus Position Paper from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2109-2117. PMID: 32498081. PMCID: PMC7314099. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa461>
22. Mordi IR, Lumbers RT, Palmer CNA, Pearson ER, Sattar N, Holmes MV, et al, on behalf of the HERMES Consortium. Type 2 Diabetes, Metabolic Traits, and Risk of Heart Failure: A Mendelian Randomization Study. *Diabetes Care*. 2021 Jul; 44(7):1699-1705. PMID: 34088700. PMCID: PMC8323186. <https://doi.org/10.2337/dc20-2518>
23. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019; 42(3):416-426. PMID: 30104301. PMCID: PMC6385699. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
24. Bauersachs J. Heart failure drug treatment: the fantastic four. *Eur Heart J*. 2021 Feb 7;42(6):681-683. PMID: 33447845. PMCID: PMC7878007. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1012>
25. Lin SN, Phang KK, Toh SH, Chee KH, Huri HZ. Heart Failure With Type 2 Diabetes Mellitus: Association Between Antihyperglycemic Agents, Glycemic Control, and Ejection Fraction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jul 10;11:448. PMID: 32754118. PMCID: PMC7366349. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00448>
26. Pan'kiv VI. Tsukrovyy diabet 2-ho typu: suchasni mizhnarodni nastanovy, personifikovanyy pidkhid i real'na ambulatorna praktyka [Type 2 diabetes: modern international guidelines, personalized approach and real outpatient practice]. *IEJ*. 2020;16(6):33-40. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215384>
27. Zhang JM, Yu RQ, Wu FZ, Qiao L, Wu XR, Fu YJ, et al. BMP 2 alleviates heart failure with type 2 diabetes mellitus and doxorubicin induced AC16 cell injury by inhibiting NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis. *Exp Therapeut Med*. 2021 Aug;22(2):897. PMID: 34257710. PMCID: PMC8243329. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10329>
28. Mann DL, Felker GM. Mechanisms and Models in Heart Failure A Translational Approach. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1435-1450. PMID: 33983832. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318158>
29. Itzhak B, Home P. Heart failure management; a perspective from diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jun;176:108849. PMID: 33957144. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108849>
30. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Gal TB, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jun;23(6):872-881. PMID: 33932268. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2206>
31. Seferovic JP, Solomon SD, Seely EW. Potential mechanisms of beneficial effect of sacubitril/valsartan on glycemic control. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020 Dec 25;11:2042018820970444. PMID: 33489085. PMCID: PMC7768573. <https://doi.org/10.1177/2042018820970444>
32. Bistola V, Simitsis P, Parissis J, Ouwerkerk W, van Veldhuisen DJ, et al. Association between up-titration of medical therapy and total hospitalizations and mortality in patients with recent worsening heart failure across the ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jul;23(7):1170-1181. PMID: 33998113. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2219>
33. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2021;45(2):146-157. PMID: 33813813. PMCID: PMC8024162. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0282>

34. Chandramouli C, Teng TK, Tay WT, Yap J, MacDonald MR, Tromp J, ASIAN-HF Investigators, et al. Impact of diabetes and sex in heart failure with reduced ejection fraction patients from the ASIAN-HF registry. *Eur J Heart Fail.* 2019 Mar;21(3):297-307. PMID: 30548089. <https://doi.org/10.1002/ehf.1358>
35. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet.* 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61752-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3)
36. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6:148-158. PMID: 33031522. PMCID: PMC7542529. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
37. Voronkov LG, Tkach NA, Filatova OL, Gavrilenko TI, Dudnik GY, Lipkan NG, et al. Kliniko-instrumental'na kharakterystyka y p'yatyrichne vyzhyvannya cholovikiv i zhinok iz khronichnoyu sertsevoyu nedostatnistyu ta znyzhenoyu fraktsiyeyu vykydu livoho shlunochka zalezno vid nayavnosti tsukrovoho diabetu 2-ho typu [Clinical and instrumental characteristics and five-year survival of men and women with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type 2 diabetes]. *Ukr J Card.* 2020;27(5):60-70. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.5.6070>
38. Tromp J, Lim SL, Tay WT, Teng TK, Chandramouli C, Ouwkerk W, ASIAN-HF Investigators, et al. Microvascular Disease in Patients With Diabetes With Heart Failure and Reduced Ejection Versus Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care.* 2019 Sep;42(9):1792-1799. PMID: 31292141. <https://doi.org/10.2337/dc18-2515>
39. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. The residual cardiorenal risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Feb 5;20(1):36. PMID: 33546683. PMCID: PMC7866734. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01229-2>
40. Nelson AJ, Pagidipati NJ, Aroda VR, Cavender MA, Green JB, Lopes RD, et al. Incorporating SGLT2i and GLP-1RA for Cardiovascular and Kidney Disease Risk Reduction: Call for Action to the Cardiology Community. *Circulation.* 2021 Jul 6;144(1):74-84. PMID: 34228476. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.05376>
41. Gallego M, Zayas-Arrabal J, Alquiza A, Apellaniz B, Casis O. Electrical Features of the Diabetic Myocardium. Arrhythmic and Cardiovascular Safety Considerations in Diabetes. *Front Pharmacol.* 2021 Jul 8;12:687256. PMID: 34305599. PMCID: PMC8295895. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.687256>
42. Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62:306-314. PMID: 31301314. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.001>
43. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021. Jan;44(1):111-124. PMID: 33298420. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
44. Liuzzo G, Galiuto L. GLP-1 receptor agonists: fighting obesity with an eye to cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2021 May 1;42(17):1652-1653. PMID: 33822032. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab175>
45. Shaw JA, Cooper ME. Contemporary Management of Heart Failure in Patients With Diabetes. *Diabetes Care.* 2020 Dec;43(12):2895-2903. PMID: 33218978. <https://doi.org/10.2337/dc20-2173>
46. Rooney MR, Tang O, Echouffo Tcheugui JB, Lutsey PL, Grams ME, Windham BG, et al. American Diabetes Association Framework for Glycemic Control in Older Adults: Implications for Risk of Hospitalization and Mortality. *Diabetes Care.* 2021 Jul;44(7):1524-1531. PMID: 34006566. <https://doi.org/10.2337/dc20-3045>
47. Zweck E, Scheiber D, Jelenik T, Bönner F, Horn P, Pesta D, et al. Exposure to Type 2 Diabetes Provokes Mitochondrial Impairment in Apparently Healthy Human Hearts. *Diabetes Care.* 2021 May;44(5):82-84. PMID: 33972315. PMCID: PMC8132329. <https://doi.org/10.2337/dc20-2255>
48. Oost LJ, van der Heijden AAWA, Vermeulen EA, Bos C, Elders P JM, Slieker RC, et al. Serum Magnesium Is Inversely Associated With Heart Failure, Atrial Fibrillation, and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Aug;44(8):1757-1765. PMID: 34385344. <https://doi.org/10.2337/dc21-0236>
49. Serhiyenko OO, Serhiyenko VO. Diabetychna kardiomiopatiya: likuvannya [Diabetic cardiomyopathy: treatment]. *IEJ.* 2020;16(8):93-104. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222888>
50. Choi YJ, Han KD, Choi EK, Jung JH, Lee SR, Oh S, et al. Alcohol Abstinence and the Risk of Atrial Fibrillation in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. *Diabetes Care.* 2021 Jun;44(6):1393-1401. PMID: 33875486. <https://doi.org/10.2337/dc20-2607>
51. Op den Kamp YJM, de Ligt M, Dautzenberg B, Kornips E, Esterline R, Hesselink MKC, et al. Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin on Energy Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Crossover Trial. *Diabetes Care.* 2021 Jun; 44(6):1334-1343. <https://doi.org/10.2337/dc20-2887>
52. Aroor AR, Mummidi S, Lopez-Alvarenga JC, Das N, Habibi J, Jia G, et al. Sacubitril/valsartan inhibits obesity-associated diastolic dysfunction through suppression of ventricular-vascular stiffness. *Cardiovascular Diabetology.* 2021. Apr 21;20(1):1-18. PMID: 33882908. PMCID: PMC8061206. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01270-1>

53. Dębska-Kozłowska A, Książczyk M, Lelonek M. Where are we in 2021 with heart failure with reduced ejection fraction?-current outlook and expectations from new promising clinical trials. *Heart Fail Rev.* 2021 May 29. PMID: 34050489. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10120-x>
54. Pérez-Belmonte LM, Ricci M, Sanz-Cánovas J, Cobos-Palacios L, López- Carmona MD , Ruiz-Moreno MI, et al. De-Intensification of Antidiabetic Treatment Using Canagliflozin in Patients with Heart Failure and Type 2 Diabetes: Cana-Switch-HF Study. *EClinicalMedicine.* 2021 May 8;10(9):2013. PMID: 34066707. PMCID: PMC8125841. <https://doi.org/10.3390/jcm10092013>
55. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Caruso P, Esposito K. Sodium-glucose transporter-2 inhibitors for prevention and treatment of cardiorenal complications of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Jan 11;20(1):17. PMID: 33430860. PMCID: PMC7798345. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01213-w>
56. Wang J, Lu Y, Min X, Yuan T , Wei J, Cai Z. The Association Between Metformin Treatment and Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Retrospective Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Mar 12;8:648212. PMID: 33778026. PMCID: PMC7994337. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.648212>
57. Colling C, Atlas SJ, Wexler DJ. Application of 2021 American Diabetes Association Glycemic Treatment Clinical Practice Recommendations in Primary Care. *Diabetes Care.* 2021 Jun;44(6):1443-1446. PMID: 34016618. <https://doi.org/10.2337/dc21-0013>
58. Mariam A, Miller-Atkins G, Pantalone KM, Zimmerman RS, Barnard J, Kattan MW, et al. A Type 2 Diabetes Subtype Responsive to ACCORD Intensive Glycemia Treatment. *Diabetes Care.* 2021 Jun;44(6):1410-1418. PMID: 33863751. PMCID: PMC8247498. <https://doi.org/10.2337/dc20-2700>
59. Kułaczowska ZM, Wróbel M, Rokicka D, Gąsior M, Strojek K. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a review. *Endokrynologia Polska.* 2021;72(2):163-170. PMID: 33970481. <https://doi.org/10.5603/EP.a2021.0033>
60. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Sept 21;42(36):3599-3726. PMID: 34447992. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
61. American Diabetes Association .Addendum. 10.Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jun 16;44(1):125-50. PMID: 33298421. <https://doi.org/10.2337/dc21-S010>
62. Ferrannini G, Gerstein H, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, et al. Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. *Eur Heart J.* 2021 Jul 7;42(26):2565-2573. PMID: 33197271. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa777>
63. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-1424. PMID: 32865377. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
64. Zannad F, Ferreira JP , Pocock SJ , Anker SD , Butler J , Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020 Sep 19;396(10254):819-829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
65. Pellicori P, Fitchett D, Kosiborod MN, Ofstad AP, Seman L, Zinman B, et al. Use of diuretics and outcomes in patients with type 2 diabetes: findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jul;23(7):1085-1093. PMID: 34031968. <https://doi.org/10.1002/ehf.2220>
66. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium- glucose co- transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart.* 2021Feb 26;107(13):1032-1038. PMID: 33637556. PMCID: PMC8223636. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318060>
67. Neuen BL, Arnott C, Perkovic V, Figtree G, de Zeeuw D, Fulcher G, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors with and without metformin: a meta-analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23:382-390. PMID: 33043620. PMCID: PMC7821162. <https://doi.org/10.1111/dom.14226>
68. Cai RP, Xu YL, Su Q. Dapagliflozin in Patients with Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Res Pract.* 2021 Mar 30;2021:6657380. PMID: 33859839. PMCID: PMC8026320. <https://doi.org/10.1155/2021/6657380>
69. Kahkoska AR, Abrahamsen TJ, Alexander GC, Bennett TD, Chute CG, Haendel MA, et al. Association Between Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use and COVID-19 Outcomes. *Diabetes Care.* 2021 Jul;44(7):1564-1572. PMID: 34135013. PMCID: PMC8323175. <https://doi.org/10.2337/dc21-0065>

70. Buse JB, Bain SC, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, et al. Cardiovascular Risk Reduction With Liraglutide: An Exploratory Mediation Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1546-1552. PMID: 32366578. PMCID: PMC7305014. <https://doi.org/10.2337/dc19-2251>
71. Verma S, McGuire DK, Bain SC, Bhatt DL, Leiter LA, Mazer CD, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across body mass index categories in type 2 diabetes: Results of the LEADER and SUSTAIN 6 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Dec;22(12):2487-2492. PMID: 32744418. PMCID: PMC7754406. <https://doi.org/10.1111/dom.14160>
72. He S, Qian X, Chen Y, Shen X, Zhang B, Chen X, et al. Risk of Death and Heart Failure among Patients with Type 2 Diabetes Treated by Metformin and Nonmetformin Monotherapy: A Real-World Study. *J Diabetes Res*. 2021 Jun 11;2021:1-10. PMID: 34222493. PMCID: PMC8213465. <https://doi.org/10.1155/2021/5534387>
73. Sokolova LK, Belchina YuB, Pushkarev VV, Cherviakova SA, Vatsaba TS, Kovzun OI, et al. Vplyv likuvannya metforminom na riven' GLP-1, NTproBNP ta endotelinu-1 u krovi khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu [The effect of metformin treatment on the level of GLP-1, NTproBNP and endothelin-1 in the blood of patients with type 2 diabetes]. *IEJ*. 2020;16(8):26-31. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222882>
74. Matthews DR, Paldonius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208): 1519-1529. PMID: 31542292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2)
75. Yargin SV. Ranneye naznacheniye insulina pri sakharom diabete 2-go tipa: plyusy i minusy [Early insulin administration for type 2 diabetes mellitus: pros and cons]. *IEJ*. 2021 May;17(2):169-174. [Russian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230572>
76. Hanefeld M, Fleischmann H, Siegmund T, Seufert J. Rationale for Timely Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Within the Framework of Individualised Treatment: 2020 Update. *Diabetes Ther*. 2020 Aug;11(8):1645-1666. PMID: 32564335. PMCID: PMC7376805. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00855-5>
77. Bhatt AS, Varshney AS, Nekoui M, Moscone A, Cunningham JW, Jering KS, et al. Virtual optimization of guideline-directed medical therapy in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction: the IMPLEMENT-HF pilot study. *Eur J Heart Fail*. 2021 Jul;23(7):1191-1201. PMID: 33768599. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2163>
78. Masarone D, Martucci ML, Errigo V, Pacileo G. The Use of β -Blockers in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021;8(9):101. PMID: 34564119. PMCID: PMC8468030. <https://doi.org/10.3390/jcdd8090101>
79. Schwartz B, Pierce C, Madelaire C, Schou M, Kristensen SL, Gislason GH et al. Long-Term Mortality Associated With Use of Carvedilol Versus Metoprolol in Heart Failure Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Danish Nationwide Cohort Study. *J AHA*. 2021 Sep 17;10(18):e021310. PMID: 34533058. PMCID: PMC8649547. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021310>
80. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):507. PMID: 33029625. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa798>
81. Gopinathannair R, Chen LY, Chung MK, Cornwell WK, Furie KL, Lakkireddy DR, et al. Managing Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021 Jun 15;14(7):e000078. <https://doi.org/10.1161/HAE.0000000000000078>
82. Chourdakis E, Koniari I, Velissaris D, Tsigkas G, Kounis NG, Osman N. Beta-blocker treatment in heart failure patients with atrial fibrillation: challenges and perspectives. *J Geriatr Cardiol*. 2021 May 28;18(5):362-375. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2021.05.008>
83. Mazza A, Townsend DM, Torin G, Schiavon L, Camerotto A, Rigatellie G, et al. The role of sacubitril/valsartan in the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction in hypertensive patients with comorbidities: From clinical trials to real-world settings. *Biomed Pharmacother*. 2020 Oct;130(9):110596. PMID: 34321170. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110596>
84. Hsieh HL, Chen CY, Chen CH, Hsu SC, Huang WC, Sue YM, et al. Renal protective effect of sacubitril/valsartan in patients with heart failure. *Sci Rep*. 2021;11:1-10. PMID: 33633282. PMCID: PMC7907094. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84118-8>
85. Januzzi Jr JL, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA*. 2019;322(11):1085-1095. PMID: 31475295. PMCID: PMC6724151. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.12821>

86. Kim HM, Kim KH, Park JS, Oh BH. Beneficial Effect of Left Ventricular Remodeling after Early Change of Sacubitril/Valsartan in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 25;57(5):416. PMID: 33922990. PMCID: PMC8146255. <https://doi.org/10.3390/medicina57050416>
87. Gupta V, Teli V. 1069-P: Effect of Sacubitril/Valsartan Combination Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Elevated NT-proBNP and Preserved Ejection Fraction. *Diabetes*. 2020 Jun; 69(1):1069-P. <https://doi.org/10.2337/db20-1069-P>
88. Jaffuel D, Nogue E, Berdague P, Galinier M, Fournier P, Dupuis M, et al. Sacubitril-valsartan initiation in chronic heart failure patients impacts sleep apnea: the ENTRESTO-SAS study. *ESC Heart Fail*. 2021 Aug;8(4):2513-2526. PMID: 34102018. PMCID: PMC8318447. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13455>
89. Fu S, Xu Z, Lin B, Chen J, Huang Q, Xu Y, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 21;8:657067. PMID: 34235161. PMCID: PMC8255468. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.657067>
90. Cardoso R, Graffunder FP, Ternes CMP, Fernandes A, Rocha AV, Fernandes G, et al. SGLT2 inhibitors decrease cardiovascular death and heart failure hospitalizations in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 5;36:100933. PMID: 34308311. PMCID: PMC8257984. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100933>
91. Volpe M, Patrono C. The value of sotagliflozin in patients with diabetes and heart failure detracted by an unexpected ending. *Eur Heart J*. 2021 Apr 14;42(15):1458-1459. PMID: 33704413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab136>
92. Sattar N, McGuire DK. Prevention of CV outcomes in antihyperglycaemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: to start or not to start with metformin. *Eur Heart J*. 2021 Jul 7;42(26):2574-2576. PMID: 33200189. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa879>
93. Kim HMK, Hwang IC, Wonsuk Choi W, Yoon YE, Cho GY. Combined effects of ARNI and SGLT2 inhibitors in diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Sci Rep*. 2021 Nov 16;11(1):22342. PMID: 34785723. PMCID: PMC8595580. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01759-5>
94. Persson F, Rossing P, Vart P, Chertow GM, Hou FF, Jongs N, et al for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. *Diabetes Care*. 2021 Aug;44(8):1894-1897. PMID: 34183431. PMCID: PMC8385469. <https://doi.org/10.2337/dc21-0300>
95. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-128. PMID: 33200892. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
96. Januzzi JL, Zannad F, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, et al. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Sep;78(13):1321-1332. PMID: 34556318. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.046>
97. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J*. 2020 Apr;42(13):1203-1212. PMID: 33420498. PMCID: PMC8014525. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>
98. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Mar;77(11):1381-1392. PMID: 33736819. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.033>
99. Zannad F, Cowie MR. Circulation. VERTIS-CV More Evidence That Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibition Brings Rapid and Sustained Heart Failure Benefit. *Circulation*. 2020;142(23):2216-2218. PMID: 33284652. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050512>
100. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8; 383:1425-1435. PMID: 32966714. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
101. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al., for the CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295-2306. PMID: 30990260. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
102. Szarek M, Bhatt DL, Steg G, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure : A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2021 Aug;174(8):1065-1072. PMID: 34152828. <https://doi.org/10.7326/M21-0651>
103. Ding Nguyen. 57th EASD: Sotagliflozin for Type 2 Diabetes. *Diabetes In Control*. 2021 Nov 6. Available from: <https://www.diabetesincontrol.com/57th-easd-sotagliflozin-for-type-2-diabetes/>

104. Avgerinos I, Karagiannis T, Kakotrichi P, Michailidis T, Liakos A, Matthews DR, et al. Sotagliflozin for patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Sept 20;24(1):106-114. PMID: 34545668. <https://doi.org/10.1111/dom.14555>
105. Bertram P, Deepak LB. Does SGLT1 Inhibition Add Benefit to SGLT2 Inhibition in Type 2 Diabetes? *Circulation*. 2021 Jul 6;144(1):4-6. PMID: 33887961. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054442>
106. Ferreira JP, Eschaliel R, Duarte K, Damman K, Gustafsson F, Schou M, et al. Reduced Diuretic Dose in Patients Treated With Eplerenone. *Circ Heart Fail*. 2020 May;13(5):e006597. PMID: 32354280. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006597>
107. Brandt-Jacobsen NH, Madsen PL, Johansen ML, Rasmussen JJ, Forman JL, Holm MR, et al. Mineralocorticoid Receptor Antagonist Improves Cardiac Structure in Type 2 Diabetes: Data From the MIRAD Trial. *JACC Heart Fail*. 2021 Aug;9(8):550-558. PMID: 34325885. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.02.016>
108. Brandt-Jacobsen NH, Johansen ML, Rasmussen J, Forman JL, Holm MR, Faber J, et al. Effect of high-dose mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: Data from the MIRAD trial. *Diabetes Metab*. 2021 Jul;47(4):101190. PMID: 32919068. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.08.005>
109. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghiade M, Køber L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2105-14. PMID: 27130705. PMCID: PMC4946749. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw132>
110. Liuzzo G, Volpe M. FIGARO-DKD adds new evidence to the cardiovascular benefits of finerenone across the spectrum of patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2021 Oct 18; ehab725. PMID: 34905601. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab725>
111. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure. The RECODE-CHF Trial. *Circulation*. 2020 Nov;142(18):1713-1724. PMID: 32865004. PMCID: PMC7594536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048739>
112. Pohar R, MacDougall D. *Combination Use of Ivabradine with Sacubitril/Valsartan: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines* [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 Feb 13. CADTH Rapid Response Reports. PMID: 33074620 Bookshelf ID: NBK562925
113. Lee YH, Lin PL, Chiou WR, Huang JL, Lin WY, Liao CT, et al. Combination of ivabradine and sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2021 April;8(2):1204-1215. PMID: 33410280. PMCID: PMC8006660. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13182>
114. Lam CSP, Giczewska A, Sliwa K, Edelmann F, Refsgaard J, Bocchi E et al. Clinical Outcomes and Response to Vericiguat According to Index Heart Failure Event/Insights From the VICTORIA Trial. *JAMA Cardiol*. 2021 Jun 1;6(6):706-712. PMID: 33185650. PMCID: PMC7666431. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.6455>
115. Felker GM, Solomon SD, McMurray JJV, Cleland JGF, Abbasi SA, Malik FI, et al. Effects of Omecamtiv Mecarbil on Symptoms and Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Heart Failure. Results From the COSMIC-HF Study. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov 12;13(12):e007814. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007814>
116. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384:105-116. PMID: 33185990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025797>
117. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan;44(1):15-33. PMID: 33298413. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>

UDC 616.12 - 008.46 - 085:616.379 — 008.64

Modern Approaches to Treatment of Chronic Heart Failure in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Gorb Yu. G., Serik S. A., Tkachenko O. V., Ryabukha V. V.

Abstract. The issues of epidemiology, pathophysiology and basic principles of treatment of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus are considered. Attention is paid to both means of glycemic correction and treatment of chronic heart failure directly, taking into account the effectiveness, cardiovascular safety of drugs, as well as their impact on the course and prognosis of chronic heart failure. The results of randomized clinical trials to study the effectiveness of various groups of drugs for the treatment of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus are presented. It is indicated that the overall goal of the treatment of type 2 diabetes mellitus is to achieve and maintain glycemic control, as well as to reduce the risk of long-term complications, in particular chronic heart failure. The goal of chronic heart failure treatment is to improve the clinical condition and quality of life of patients, to reduce the frequency of hospitalizations and

mortality. The appointment of some groups of hypoglycemic drugs has a neutral or negative effect on the course and prognosis of chronic heart failure, so their use is limited or not recommended in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. The emphasis is on those classes of drugs that have demonstrated significant advantages in influencing the morbidity and mortality associated with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus in comparison with other drugs, namely, inhibitors of the sodium-dependent glucose cotransporter type 2 and angiotensin receptor inhibitors II and neprilisin (sacubitril / valsartan). Experts call such classes of drugs as sodium-dependent glucose cotransporter type 2, angiotensin receptor inhibitors II and neprilisin, mineralocorticoid receptor antagonists and beta-blockers as the «Fantastic Four», given the significant positive effect of their combined use on the course and prognosis of chronic heart failure. Modern approaches to the treatment of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus are based on the updated guidelines of the European Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, as well as on the recommendations of the American Diabetes Association for the classification, prevention and treatment of heart failure in patients with diabetes.

Conclusion. The most important achievements in recent years, which have significantly improved the treatment outcomes of patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus, include: the development of new classes of drugs; conducting large-scale randomized clinical trials that demonstrated the benefits of certain groups of drugs in terms of their impact on the development, course and prognosis of chronic heart failure in type 2 diabetes mellitus, and updated comprehensive and balanced therapy for these patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, treatment.

ORCID and contributionship:

Yuri G. Gorb : 0000-0002-9352-5871 ^{A,B,D}

Sergiy A. Serik : 0000-0001-6257-3566 ^{E,F}

Olga V. Tkachenko : 0000-0002-6042-5559 ^{A,B}

Vladislav V. Ryabukha : 0000-0002-1850-1845 ^B

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olga V. Tkachenko

GI “L.T.Malaya Therapy National Institute NAMSU”,
Coronary Heart Disease and Metabolic Disorders Department
2A, Liubovi Maloy Ave., Kharkiv 61039, Ukraine
tel: +38066 783 02 59, e-mail: Alisa33@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.032

УДК 611.711.012.2

*Комар Т. В., Хмара Т. В., Ковальчук П. Є.,
Ризничук М. О., Бірюк І. Г., Заморський І. І.*

ОНТОЛОГІЯ УРОДЖЕНИХ ВАД ХРЕБТА

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці, Україна

Актуальним у сучасній медичній практиці стає поглиблення та узагальнення уже існуючих знань про рідкісні захворювання та уроджені аномалії. Розуміння особливостей пренатального морфогенезу хребтового стовпа та спинного мозку, а також постнатальних змін кістково-хрящового хребта необхідні для інтерпретації важкості патологій та прогнозування їх ускладнень.

Ембріологічний розвиток хребців – складний, тому помилки у закладці та формуванні їхніх основних структур можуть призвести до різного роду уроджених вад розвитку. Порушення розвитку хребтового стовпа пов'язані зі зміною кількості хребців (окципіталізація, тораколізація, люмбалізація, сакралізація); зміною форми хребців: півхребці або клиноподібні хребці (при затримці розвитку у передніх відділах), спондилоліз (при затримці розвитку хребців у задніх відділах); порушення розвитку дуг та тіл хребців. Уроджені вади розвитку хребта можуть бути одиничними, множинними або змішаними. Не завжди аномалії хребта помітні при народженні, вони можуть проявлятися під час росту у вигляді деформацій чи неврологічних порушень. Поширеними деформаціями хребта є сколіоз, кіфоз, лордосколіоз або кіфосколіоз. Окрім уроджених вад розвитку хребта, слід враховувати ряд супутніх аномалій, таких як грудні, внутрішньохребтові, серцеві та сечово-статеві.

За ступенем тяжкості уроджені вади розвитку поділяються на: середньої тяжкості (потребують серйозного лікування, але не загрожують життю); тяжкі (щоб зберегти життя дитині, необхідно терміново провести лікування); летальні (несумісні з життям аномалії, дитина помирає під час пологів або ще в утробі матері).

Лікування уроджених вад розвитку хребта – тривале та комплексне, потребує чіткого плану та залучення профільних спеціалістів, зокрема дитячих ортопедів та нейрохірургів. На підставі проведеного аналізу джерел літератури зроблена спроба узагальнення існуючих відомостей про уроджені вади розвитку хребта і запропонована їх класифікація та тлумачення відповідно до алфавіту.

Ключові слова: хребтовий стовп, хребець, уроджені вади розвитку, анатомія, людина.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної теми кафедри гістології, цитології та ембріології (зав. – д.мед.н., проф. О. В. Цигикало) Буковинського державного медичного університету «Структурно-функціональні особливості тканин і органів в онтогенезі, закономірності варіантної, конституційної, статеві-вікової та порівняльної морфології людини», № державної реєстрації 0121U110121.

Вступ. За даними Шевченко О.Г. та ін. [1] серед дітей з інвалідністю $19,90 \pm 0,06\%$ випадків спричинені уродженими вадами розвитку (УВР) та деформаціями хребта. Ембріологічний розвиток хребців – складний, тому помилки у закладці та формуванні їхніх основних структур можуть призвести до різного роду УВР. Розуміння особливостей пренатального морфогенезу хребтового стовпа та спинного мозку, а також постнатальних змін кістково-хрящового хребта необхідні для інтерпретації важкості патологій та прогнозування їх ускладнень. Хребтовий стовп і спинний мозок складаються з декількох сегментів, ініційованих різними механізмами і системами контролю [2, 3].

Поширеними деформаціями хребта є сколіоз, кіфоз, лордосколіоз або кіфосколіоз. Викривлення можуть прогресувати повільно або швидко чи бути стабільними без прогресування. Знання закономірностей формування таких аномалій є надзвичайно важливими. Окрім УВР хребта, слід враховувати ряд супутніх аномалій, таких як грудні, внутрішньохребтові, серцеві та сечово-статеві [4].

Спинальні дизрафії призводять до порушень руху в дітей. Залежно від рівня ураження спинного мозку виникають парези чи навіть паралічі нижніх кінцівок, а також порушення функції тазових органів, деформації кінцівок і хребта, що значною мірою впливає на якість життя дитини та призводить до інвалідності [5].

УВР хребта не завжди помітні при народженні; вони можуть проявлятися під час росту у вигляді деформацій чи неврологічних порушень. Вирішальну роль у діагностиці пацієнтів із підозрою на наявність УВР хребта відіграє магнітно-резонансна томографія, яку можна проводити ще під час внутрішньоутробного періоду. Комп'ютерна томографія та ультрасонографія відіграють додаткову роль.

Лікування УВР хребта – тривале та комплексне, потребує чіткого плану та залучення профільних спеціалістів, зокрема дитячих ортопедів та нейрохірургів. Щоб мінімізувати ризик інвалідності, лікування необхідно розпочинати ще у пологовому залі зі стабілізації стану та за необхідності переведення «маленького» пацієнта у відділення інтенсивної терапії новонароджених. Основний метод корекції більшості УВР хребта – це хірургічне втручання. Однак, деякі аномалії, такі як кіфотичні деформації не можна лікувати хірургічним шляхом для збереження росту, тому зазвичай показано раннє виправлення з коротким зрощенням [6]. Найважчі УВР хребта лікують за допомогою складних остеотомій, включаючи навіть резекцію хребтового стовпа. Успішність лікування та прогноз залежать від виду і тяжкості УВР, віку пацієнта, методу хірургічного втручання та належного дотримання плану реабілітації [7].

Сучасні досягнення малоінвазивної фетальної хірургії при УВР хребта дозволяють покращити результати лікування ще у плодовому періоді онтогенезу людини. Відомо, що фетальна хірургія хребта шляхом відкритої операції на плоді з гістеротомією зменшує частоту розміщення вентрикулоперитонеального шунта та покращує моторну функцію порівняно зі стандартною постнатальною хірургією. Однак, мінімізація материнських ризиків також стимулює розвиток малоінвазивної фетоскопічної альтернативи. Зокрема пропонується використання повного черезшкірного підходу до відкритої фетоскопії, яка вимагає лапаротомії, але є малоінвазивною для матері. Це дозволяє проводити вагінальні пологи в термін, і запобігти рубцевим ускладненням. Відкритий фетоскопічний підхід зводить до мінімуму ризик розриву оболонок і подальших передчасних пологів на відміну від повністю черезшкірної процедури [10].

Метою роботи є аналіз та узагальнення відомостей джерел наукової літератури щодо УВР хребта, їх класифікація та тлумачення згідно алфавіту. Дане дослідження є продовженням раніше проведених нами досліджень стосовно УВР скелета людини [11, 12].

Результати дослідження та їх обговорення. УВР хребта можуть бути одиничні, множинні або змішані. УВР хребта за міжнародною класифікацією хвороб поділяють на:

А. Онтогенетичні:

- аномалії тіл хребців (щілини, дефекти, клиноподібні хребці, півхребці, платиспонділія, брахіспонділія, мікроспонділія);
- аномалії дуг хребців (щілини, аномалії відростків, спондилоліз);
- аномалії змішаного характеру (синдром Кліппеля-Фейля).

Б. Філогенетичні:

- черепно-шийні (асиміляція атланта, маніфестація атланта);
- шийно-грудні (цервікалізація, дорсалізація);
- попереково-крижові (люмбалізація, сакралізація);
- крижово-куприкові (асиміляція).

За ступенем тяжкості УВР поділяються на:

- середньої тяжкості (потребують серйозного лікування, але не загрожують життю);
- тяжкі (щоб зберегти життя дитині, необхідно терміново провести лікування);
- летальні (несумісні з життям аномалії, дитина помирає під час пологів або ще в утробі матері).

За частотою виникнення УВР:

- ті, що часто трапляються (більше одного випадку на 1 тис. вагітностей);
- ті, що трапляються помірно часто (до 10 випадків на 10 тис. вагітностей);
- рідкісні (близько 10 на 100 тис. вагітностей);
- надзвичайно рідкісні (частота народження менше 10 на 100 тис. вагітностей).

Як відомо, хребет новонародженого має певні особливості, які необхідно враховувати неонатологу для виявлення УВР. Зокрема, у новонароджених лінія потилиця – хребет – крижі – пряма. Лише у віці 2 місяців починає формуватися перший вигин хребта – шийний лордоз – вигин хребта вперед, а після 6 місяців поперековий лордоз. Наявність вигинів хребта раніше даного віку, надмірний вигин чи вигин у нетиповому місці є причиною проведення детального обстеження дитини.

Аномалії розвитку хребтового стовпа у цілому

Спінальні дизрафії — група уроджених аномалій хребта, нерідко із залученням спинного мозку, що виникає внаслідок порушення злиття дуг хребців. Клінічні прояви зумовлені формуванням гризового мішка зі спинномозкових оболонок, і ураженням спинного мозку і нервових корінців. Спінальні дизрафії поділяють на: spina bifida occulta – приховане незарощення хребта; spina bifida cystica uverta – відкрите розщеплення хребта з формуванням спинномозкової грижі; rhachischiasis posterior (totalis et partialis) – локальне чи тотальне розщеплення хребта та м'яких тканин із розшаруванням спинного мозку. Діастематомієлія – різновид спінальної дизрафії з розділенням хребтового каналу і розщепленням спинного мозку [8]. Виділяють два типи діастематомієлії:

1 тип – спинний мозок представлений двома частинами, що розташовані у межах окремих твердих мозкових оболонок, розділених хрящовою або кістковою перегородкою,

2 тип – спинний мозок розділений проміжною волокнистою перегородкою.

Уроджений кіфоз – рідкісна аномалія, зумовлена порушенням розвитку передніх відділів тіл хребців, що проявляється викривленням хребтового стовпа дозад. Кіфози тяжкого ступеня є причиною паралічу в нижній частині тіла та розладів сечовипускання [13, 14]. Уроджений кіфоз може бути дугоподібним (тотальним) – поширеним на весь хребет та кутовим (локальним) – як випинання кількох хребців.

Уроджений лордоз – викривлення хребтового стовпа опуклістю вперед, характеризується зміщенням допереду та віялоподібною розбіжністю тіл хребців, клиноподібним розширенням передніх відділів міжхребцевих дисків та розрідженням кісткової структури тіл хребців [15].

Уроджена плоска спина (син.: синдром прямої спини) характеризується відсутністю фізіологічного кіфозу у грудному відділі хребтового стовпа та зменшенням поперекового лордозу. Зазвичай вада поєднується з ліжкоподібною грудною кліткою, що призводить до стиснення серця та великих судин [16].

Уроджений сколіоз становить 10% дитячої деформації хребта та являє собою результат порушення формування чи сегментації хребців, або їх комбінації, що виникає зазвичай на 4-6 тижні внутрішньоутробного розвитку (ВУР) людини: Уроджений сколіоз варіює від простого, стабільного викривлення до складної, прогресуючої деформації хребта з аномаліями стінок грудної клітки та супутніми УВР серцевої, сечово-статевої та нервової систем, на які слід звернути увагу під час діагностичного обстеження [17-18].

Уроджений стеноз спинномозкового каналу зумовлений вкороченням дуг хребців, ахондроплазією (збільшенням товщини дуги хребця, та/або зменшення висоти тіла хребця), хрящовою і фіброзною діастематомієлією [19, 20].

Загальновідомо, що будова та кількість хребців є основними факторами, що визначають загальну конфігурацію хребта, існує чимало аномалій розвитку хребців, у даному огляді пропонуємо найбільш поширені.

Аномалії розвитку кількості хребців

Агенезія крижів – рідкісна уроджена відсутність крижів. Аномалії крижів варіюються від відсутності куприка, кількох крижових хребців до повної агенезії крижової кістки із зрощеними клубовими кістками та навіть відсутністю ділянки поперекового відділу хребта [21].

Базиллярна інвагінація – уроджена аномалія, що характеризується втисненням країв потиличної кістки або зуба другого шийного хребця в порожнину задньої черепної ямки, що призводить до стиснення стовбура мозку і верхніх відділів спинного мозку. УВР трапляється при деяких уроджених патологіях, таких як синдром Кліппеля-Фейля, синдром Арнольда-Кіарі, недосконалому остеогенезу та сириномієлії [8].

Люмбалізація грудних хребців – уроджена аномалія грудних хребців, найчастіше XII грудного, які частково чи повністю подібні до поперекових хребців та поєднуються із відсутністю закладки нижніх ребер.

Люмбалізація крижових хребців – уроджена аномалія, при якій перший крижовий хребець частково чи повністю відокремлюється від крижової кістки і стає додатковим (шостим) поперековим хребцем [22].

Окципіталізація атланту (син. атлантно-потилична асиміляція) – є найбільш поширеною уродженою аномалією краніовертебрального з'єднання, що характеризується частковим або повним зрощенням потиличної кістки і I шийного хребця. Виділяють два типи окципіталізації атланту: ортотопічний і дистопічний. Атлантно-потилична асиміляція часто комбінується з розщепленням задньої дуги атланта, базиллярною інвагінацією та гіпопластичними потиличними виростками [8].

Сакралізація поперекових хребців – уроджена аномалія, яка характеризується тим, що V поперековий хребець набуває риси крижового хребця. Сакралізація є протилежністю люмбалізації. При сакралізації у пацієнта є чотири поперекових хребців, замість п'яти, як за умов норми. Поперечний відросток останнього поперекового хребця масивний і утворює синхондроз із крилом клубової кістки. Причинами виникнення даних аномалій є особливості ембріонального розвитку – своєрідна закладка точок скостеніння у хребцях. За наявності додаткових точок скостеніння в V поперековому хребці виникає сакралізація, за відсутності деяких із точок скостеніння – люмбалізація [15].

Тораколізація шийних хребців – уроджена аномалія, при якій шийні хребці, зазвичай VII, частково чи повністю подібні до грудного хребця. Ця УВР призводить до виникнення додаткових ребер на рівні шийного відділу хребта. Однорічні та дворічні шийні ребра виникають з однаковою частотою, частіше у пацієнтів жіночої статі.

Тораколізація поперекових хребців – уроджена аномалія, що характеризується схожістю верхніх поперекових хребців до грудних. Вада зумовлює розвиток додаткових ребер [15, 22].

Аномалії будови хребців

Аномалії дуг хребців пов'язані з порушенням місцевого хондрогенезу. До них належать щілини, гіпоплазії та аплазії. Щілини задньої дуги I шийного хребця найпоширеніші вади, які у свою чергу, поділяються на п'ять типів: А, В, С, D і Е. Тип А включає серединні щілини задньої дуги, тип В – різного ступеня однобічні дефекти, тип С – включає двобічні дефекти, тип D – відсутність задньої дуги з стійким заднім горбком, а тип Е – загальна агенезія задньої дуги, включаючи горбок. Тип А трапляється у 5,4% населення, а типи В-Е – у 0,69% населення. Розщеплення передньої дуги – аномалія атланта, яка трапляється у 0,1% випадків. Вадю часто асоціюють із щілинами задньої дуги, і в цьому випадку її називають розщепленим атлантом [8].

Півхребець – це уроджена аномалія, що виникає внаслідок відсутності формування половини тіла хребця. Дана УВР трапляється у 5-10 випадках на 10000 пологів, частіше в жінок. Виникнення аномалії пов'язують із ураженням центрів хондрифікації під час ВУР. Описуються чотири типи півхребців: ущемлені, неущемлені, сегментовані та несегментовані. Півхребці призводять до нахилу хребта, що призводить до аномальних викривлень хребта, таких як кіфоз, лордоз та сколіоз. Півхребці можуть виникати спорадично, або разом із спінальними дисрафізмами, скелетними, серцевими, сечово-статевими та шлунково-кишковими аномаліями; що сприяють підвищенню перинатальної смертності [23].

Спондилоліз — уроджене незарощення дуги хребця в міжсуглобовій ділянці дуги, яка сполучає верхні та нижні суглобові відростки хребця. Аномалія може бути одно- або двобічною. Спондилоліз найчастіше трапляється в поперековому відділі хребта, передусім у п'ятому поперековому хребці, та пов'язаний зі **спондилолістезом**, або переднім «зісковзуванням» хребця по відношенню до сусіднього хребця [24].

Сиреномелія (син.: синдром каудальної регресії, синдром каудальної дисплазії) – рідкісна, летальна уроджена аномалія, що характеризується агенезією крижів, прямої кишки та сечового міхура, зрощеними нижніми кінцівками та двобічною агенезією нирок. Вважається, що ця УВР зумовлена ураженням судин каудальної частини ембріона. Каудальна регресія може бути компонентом синдромних комплексів, включаючи OEIS (супутне омфалоцеле, екстрофія клоаки, неперфорований відхідник і деформація хребта), триаду Курраріно (крижова дисгенезія, прекрижове утворення та відхідниково-прямокишкова мальформація) і аномалії VACTERL.

Аномалії хребта, як складові уроджених синдромів

VACTERL-синдром (OMIM 192350) представлений асоціацією декількох аномалій розвитку. Назва VACTERL утворена першими літерами УВР, що входять до складу синдрому: V — аномалії розвитку хребта (70 %), A — атрезія відхідника (55 %), C — серцеві вади (75 %), TE — трахеостравохідна норича з атрезією стравоходу (70 %), R — ниркові аномалії (50 %), L — вади розвитку променевої кістки, полідактилія та синдактилія (70 %). Діагноз VACTERL-синдрому виставляють при наявності хоча б трьох із шести вказаних аномалій. Тип успадкування – спорадичні випадки. Також є синдром **VACTERL-H** (OMIM 276950), до вищеперерахованих вад приєднується гідроцефалія. Тип успадкування – невідомий. Ще розрізняють **VACTERL-H синдром Х-зчеплений** (OMIM 314390) характеризується вищезгаданими симптомами та мутацією або делецією гена *ZIC3* на хромосомі Xq26 [25].

Спондило-костальний дизостоз (OMIM 277300; 608681; 609813; 613686; 122600; 616566; син.: синдром Ярхо-Левіна спондилоторакальна дисплазія; костовертебральна дисплазія; спондилоторакальний дизостоз; SCDO1). Спондило-реброві дизостози – це гетерогенна група порушень осевого скелета, що характеризуються множинними дефектами сегментації хребців, зміщенням ребер із різними точками міжребрового зрощення і часто зменшенням числа ребер. Об'єктивно: низький зріст, коротка шия, кінцівки нормальної довжини, деформація грудної клітки. Часті респіраторні інфекції та пневмонії. На ретгенограмі: півхребці, може бути злиття хребців, блоки хребців та зрощення ребер. Лабораторно: SCDO1 виникає внаслідок гомозиготної або гетерозиготної мутації в гені *DLL3* на хромосомі 19q13. SCDO2 (OMIM 608681), викликаний мутацією в гені *MESP2* на хромосомі 15q26; SCDO3 (OMIM 609813), викликаний мутацією в гені *LFNG* на хромосомі 7p22; SCDO4 (OMIM 613686), викликаний мутацією в гені *HES7* на хромосомі 17p13; SCDO5 (OMIM 122600), викликаний мутацією в гені *TBX6* на хромосомі 16p11; і SCDO6 (OMIM 616566), викликаний мутацією в гені *RIPPLY2* на хромосомі 6q14. Всього нараховується шість типів. П'ятий тип успадковується за автосомно-домінантним типом успадкування, а всі інші – автосомно-рецесивно [26].

Синдром спондилокарпотарзального синностозу (OMIM 272460; син.: спондилокарпотарзальний синдром; уроджений синспондилізм; зрощення хребців із карпальним зрощенням). Характеризується непропорційно низьким зростом та деформацією хребта. Клінічні ознаки включають клишоногість, лицевий дисморфізм, гіпоплазію

зубної емалі, щілину піднебіння, розбавність суглобів і кондуктивну туговухість. Характерні рентгенологічні ознаки включають платибазію, зрощення дуг хребців, зрощення задніх відростків, сколіоз (грудний та поперековий), лордоз (грудний та поперековий) та зрощення променево-зап'ясткового суглобу. Трапляються затримка скостеніння зап'ясткових кісток та епіфізарна дисплазія стегнової кістки. Лабораторно: викликаний гомозиготною або складною гетерозиготною мутацією в гені, що кодує філамін В (*FLNB*) на хромосомі 3p14. Тип успадкування: автосомно-рецесивний.

Синдром Робінова автосомно-рецесивний тип 1 (OMIM 268310; син.: мезомелічна карликовість, синдром Робінова-Сільвермана-Сміта, синдром «обличчя плода»). Це рідкісне генетичне захворювання, що характеризується карликовістю, макроцефалією, різкою гіпоплазією (недорозвитком) статевих членів, гіпоплазією статевих губ і, аномаліями голови та обличчя, брахідактилією кінцівок (укороченням пальців кінцівок), відставанням у розвитку. Виявляється сколіоз, грудні півхребці, зрощення хребців, грудо-поперековий сколіоз, гіпоплазія крижів, мезомелія, обмежена супінація ліктя, брахідактилія. Автосомно-рецесивний синдром Робінова-1 (RRS1) викликається гомозиготними або складними гетерозиготними мутаціями в гені *ROR2* на хромосомі 9q22. Автосомно-рецесивний синдром Робінова-2 (RRS2; OMIM 618529) викликається мутацією в гені *NXN* на хромосомі 17p13.

Автосомно-домінантний синдром Робінова-1 (DRS1; OMIM 180700), викликаний мутацією в гені *WNT5A* на хромосомі 3p; DRS2 (OMIM 616331), викликаний мутацією в гені *DVL1* на хромосомі 1p36; і DRS3 (OMIM 616894), викликаний мутацією в гені *DVL3* на хромосомі 3q27.

Синдром Кліппеля-Фейля 1, автосомно-домінантний (OMIM 118100; син.: КФС1). Це уроджена аномалія, що характеризується дефектом формування або сегментації шийних хребців, що призводить до зрощення останніх. Клінічна триада характеризується короткою шиєю, низькою задньою лінією росту волосся та обмеженою рухливістю шиї, у 50% пацієнтів трапляються всі три клінічні ознаки. Синдром Кліппеля-Фейля-1 викликається гетерозиготною мутацією в гені *GDF6* на хромосомі 8q22. Додаткові форми KFS включають автосомно-рецесивний KFS2 (OMIM 214300), викликаний мутацією в гені *MEOX1* на хромосомі 17q21, автосомно-домінантний KFS3 (OMIM 613702), викликаний мутацією в гені *GDF3* на хромосомі 12p13, автосомно-рецесивний KFS4 (OMIM 616549), викликаний мутацією в гені *MYO18B* на хромосомі 22q12.

F-синдром (OMIM 102510; син.: акропекто-ровертебральна дисгенезія; ACRPV) являє собою автосомно-домінантну скелетну дисплазію, що характеризується синостожами кісток зап'ястка та зап'ястни, синдактилією між першим та другим пальцями, гіподактилією та полідактилією стоп, аномаліями груднини та хребта (*Spina bifida occulta* на рівні L5 або S1).

Спондилометафізарна дисплазія (СМД) – гетерогенна група захворювань скелета із порушенням росту та формування хребта та довгих трубчастих кісток, відрізняється від спондилоепіметафізарних та спондилоепіфізарних дисплазій залученням тільки метафізів трубчастих кісток. При всіх трьох групах дисплазій наявні аномалії хребта.

Спондилометафізарні дисплазії часто трапляються як ізольовані випадки, але описані різні типи успадкування з доміантним, Х-зчепленим та рецесивним типами. Поділяється на дисплазію спондилометафізарну Гольдблатта (OMIM 184260); дисплазію спондилометафізарну з кутовими переломами (OMIM 184255); дисплазію спондилометафізарну алжирський тип (OMIM 184253); дисплазію спондилометафізарну з енхондроматозом (OMIM 271550); дисплазію спондилометафізарну тип Річмонд (OMIM 313420).

Спондилоепіметафізарна дисплазія (СЕМД) – гетерогенна група захворювань скелета з порушенням росту та формування хребта та довгих кісток. СЕМД відрізняються від спондилометафізарних дисплазій (СМД) та спондилоепіфізарних дисплазій (СЕМД) залученням як метафізів, так і епіфізів довгих трубчастих кісток. СЕМД часто трапляються як ізольовані випадки, але описані синдроми із різним типом успадкування: доміантним, Х-зчепленим та рецесивним типами.

Дисплазія спондилоепімететафізарна Козловського (OMIM 184252): низькорослість, зазвичай проявляється у ранньому дитинстві (1-4 роки), короткий тулуб, патологічні шийки стегнових кісток та їх вертлюгів, загальна платиспондилія хребта. Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Дисплазія спондилоепіметафізарна з гіпотрихозом Уайта (OMIM 183849): уроджений гіпотрихоз, ризомелічна карликовість, обмеження відведення стегон, збільшені метафізи, затримка осифікації епіфізів, ділянки розширення та нерівномірність у метафізах; тіла хребців у грудному та поперековому відділах у формі груші. Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Дисплазія спондилоепімететафізарна Струввіка (OMIM 184250): виражена карликовість, грудний сколіоз, щілина твердого піднебіння, відшарування сітківки, гемангіома обличчя, пахвинна грижа, клишоногість, непропорційно короткі кінцівки, нормальний розумовий розвиток. Відмінною

рентгенологічною особливістю є нерегулярні склеротичні зміни, що описуються як «плямисті» у метафізах довгих кісток. Цей плямистий вигляд створюється чергуванням зон остеосклерозу та остеопенії. Епонімічна назва «дисплазія Струдвіка» походить від прототипу пацієнта в лікарні Джона Хопкінса, який народився з гемангіомою середньої частини обличчя, щілиною піднебіння, пахвинною грижею та клишоногістю; його розумовий розвиток був нормальним. Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Дисплазія спондилоепіметафізарна з короткими кінцівками (OMIM 271665). Аномалії включали невеликий зріст з короткими кінцівками, короткий ніс із широким переніссям і широкими ніздрями, очний гіпертелоризм, ретро/мікрогнатію та вузьку грудну клітку. Рентгенологічні аномалії включали платиспондилію, короткі трубчасті кістки з аномальними метафізами та епіфізами, які виявлялися після періоду раннього дитинства, короткі ребра. Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Дисплазія спондилоепіметафізарна з розбавтаністю суглобів (OMIM 271640). Характеризується аномаліями хребців та слабкістю зв'язок, що призводить до зміщення хребта та прогресуючого важкого кіфосколіозу, грудної асиметрії та порушень дихання, спричинюючи ранню летальність. Неаксіальне ураження скелета включає деформації ліктьового суглоба з вивихом головки променевої кістки, вивихом стегна, клишоногістю та конічними пальцями з лопатоподібними дистальними фалангами. Багато хворих дітей мають овальне обличчя, сплюснену середню частину обличчя, опуклі очі з блакитними склерами і довгий фільтр. Також трапляються піднебінні аномалії та уроджені вади серця [27].

Дисплазія спондилоепіметафізарна Х-зчеплена (OMIM 300106). Основними клінічними ознаками є тяжка карликовість з коротким тулубом, брахідактилія, нормальний інтелект. Рентгенологічно діафізи всіх довгих кісток короткі та широкі. Дистальні епіфізи стегнових кісток, а також проксимальні та дистальні відділи гомілок вросли в їх метафізи, відзначалося виражене звуження міжвишківкової борозни. Виявляється помірна платиспондилія. Одинадцятий або дванадцятий грудний хребець має клиноподібну форму. Таз вузький. Дистальні частини ліктьової та мало-гомілкової кісток непропорційно довгі. Верхні кінцівки мають радіальне відхилення, брахідактилія спостерігається на верхніх і нижніх кінцівках. Тип успадкування – Х-зчеплений рецесивний.

Дисплазія спондилоепіметафізарна Міссурі тип (OMIM 602111). Характеризується помірними чи важкими метафізарними змінами; легке епіфізарне ураження; грушоподібні хребці у дитя-

чому віці; різномелічне вкорочення, особливо нижніх кінцівок; і деформація genu valgum, вторинне по відношенню до викривлення стегнових і великогомілкових кісток. Біохімічні дослідження скелетного гомеостазу нормальні, але рентгенологічні та гістопатологічні дослідження вказують на первинну аномалію у розвитку зон росту. Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Дисплазія спондилоепіметафізарна мікромелічна (OMIM 601096). Тяжка мікромелічна карликовість, коротка шия, коротка та вузька верхня частина грудної клітки та брахідактилія. Відставання у розумовому розвитку. Рентгенологічно: тяжкі дефекти сегментації хребців та генералізована метафізарна скелетна дисплазія.

Дисплазія спондилоепіфізарна – група спадкових захворювань скелета, відрізняється від спондилоепіметафізарних дисплазій відсутністю ураження метафізів довгих трубчастих кісток [28].

Уроджена спондилоепіфізарна дисплазія (OMIM 183900) – це автосомно-домінантна хондродисплазія, що характеризується непропорційно низьким зростом (коротким тулубом), аномальними епіфізами та сплюсненими тілами хребців. Також характерним є нормоцефалія, сплюснене обличчя, підвивих шийних хребців, бочкоподібна грудна клітка, нейросенсорна туговухість, гіпоплазія м'язів передньої черевної стінки, і як результат, пупкові та пахвинні грижі. Особливості скелета виявляються при народженні та прогресують з часом. Інші ознаки включають короткозорість та/або дегенерацію сітківки з відшаруванням сітківки та щілиною піднебіння.

Спондилоепіфізарна дисплазія типу Марото (OMIM 184095) характеризується платиспондилією, нормальним інтелектом, укороченням кінцівок, Х-подібною деформацією нижніх кінцівок, аномальною формою вхідного отвору тазу як келих для шампанського, genu valgum, сколіозом. Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Імуно-кісткова дисплазія типу Шимке (OMIM 242900). Уперше описана Schimke et al. (1974) як «хондроїтин-6-сульфатний мукополісахаридоз». Пізніші дослідження не підтвердили мукополісахаридурію, і виключили мукополісахаридоз. Розлад характеризується поєднанням спондилоепіфізарної дисплазії (СЕД) зі своєрідним клінічним фенотипом, численними лентиго, повільно прогресуючим імунним дефектом та імунокомплексним нефритом, який призводить до смерті приблизно у віці 8 років. Це захворювання поєднує в собі аномалії імунної та скелетної систем. Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Дисплазія спондилоепіфізарна, тип Ірапу (OMIM 271650). Це нова форма скелетної дисплазії в індіанців Ірапу у Венесуелі та Мексиці.

Особливості включали короткий хребет внаслідок платиспондилії, короткі п'ясткові і плеснові кістки, а також зміни в проксимальному епіфізі стегнової та дистальному епіфізі плечової кісток. Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Дисплазія спондилоепіфізарна з атлантаксіальною нестабільністю (OMIM 600561). Характеризується невисоким зростом, легкою слабкістю суглобів, затримкою кісткового віку, атланта-осьовим підвивихом, та нестабільністю даного суглоба, поперековим лордозом, порушенням замикальних пластинок хребців, плоскою головою стегнової кістки з підвивихом і дефектною кульшовою западиною, малими епіфізами стегнових кісток. Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Псевдоахондроплазія (OMIM 177170). Це автосомно-домінантна остеохондродисплазія, що характеризується непропорційно низьким зростом, деформацією нижніх кінцівок, брахідактилією, розбавтаністю суглобів та слабкістю зв'язок. Хребтові аномалії, які є у дитинстві, зазвичай проходять із віком, але остеоартрит прогресує і протікає тяжко.

Пацієнти з цією патологією виглядають нормальними при народженні, і затримка зросту рідко розпізнається до другого року життя або пізніше, коли пропорції тіла нагадують пропорції тіла людей з ахондроплазією. Однак, на відміну від ахондроплазії, обвід голови та риси обличчя в нормі. Деформації нижніх кінцівок варіюються від genu varum до genu valgum; пухкість зв'язок сприяє деформації нижніх кінцівок. Пальці короткі та не мають форми тризубця, характерної для ахондроплазії. Неповне розгинання в ліктях та ліктьова девіація зап'ястків. Рентгенологічно всі трубчасті кістки короткі з розширеними метафізами, фрагментацією і нерівностями епіфізів. Епіфізи стегон та фаланги маленькі. У дитячому віці характерна платиспондилія з переднім язичком внаслідок уповільненого скостеніння анулярних епіфізів. Однак після статевого дозрівання хребці набувають більш нормального вигляду. Тип успадкування – автосомно-домінантний [29].

Дисплазія спондилоепіфізарна пізня домінантна (OMIM 184100) характеризується карликовістю з укороченням тулуба, що діагностується в дитинстві, широким лицем, платиспондилією, короткою шиєю, підвивихом шийних хребців, гіпплазією зуба осьового хребця, кіфосколіозом, поперековим лордозом, бочкоподібною грудною кліткою, патологією головок стегнових кісток з дегенеративними змінами. Тип успадкування – автосомно-домінантний.

Дисплазія спондилоепіфізарна пізня з прогресуючою артропатією (OMIM 208230). Захворювання має вражаючу клінічну, хоч і не рентгенологічну, схожість з ревматоїдним артритом, але має додаткову ознаку платиспондилії. Розвиток упродовж перших трьох років життя нормальний. Далі розвивається прогресуюча артропатія, ранкова скутість, припухлість суглобів пальців; гістологічно: нормальна синовіальна оболонка, вік початку – близько 3 років, зменшена рухливість шийного відділу хребта, згладжені тіла хребців, дефекти скостеніння, розширені проксимальні та середні фаланги пальців. Лабораторно: нормальна ШОЕ, негативні ревматоїдні тести, кісткова дисплазія, патологічна кульшова западина, низький ріст у дорослих (140-150 см). Найчастіше уражаються проксимальні міжфалангові суглоби кисті, потім кульшові та ліктьові суглоби. Тип успадкування – автосомно-рецесивний.

Висновки. УВР хребта є однією з найчастіших причин дитячої інвалідності. Аномалії хребта не завжди помітні при народженні; вони можуть проявлятися під час росту у вигляді деформацій чи неврологічних порушень. Поширеними деформаціями хребта є сколіоз, кіфоз, лордосколіоз або кіфосколіоз.

Порушення розвитку хребтового стовпа пов'язані зі зміною кількості хребців (окципіталізація, тораколізація, люмбалізація, сакралізація); зміною форми хребців: півхребці або клиноподібні хребці (при затримці розвитку у передніх відділах), спондилоліз (при затримці розвитку хребців у задніх відділах); порушення розвитку дуг та тіл хребців.

Існує чимало класифікацій УВР хребта: онто- та філогенетична, аномалії хребта, що пов'язані із ступенем важкості та частотою виникнення.

УВР хребта можуть бути самостійними, або поєднуватися з іншими аномаліями: грудними, внутрішньохребтовими, серцевими, сечово-статевими, чи бути складовою уроджених синдромів.

Розуміння особливостей пренатального розвитку хребта та спинного мозку на кожному етапі їхнього формування необхідні для інтерпретації важкості патологій, прогнозування їх перебігу та підбору тактики лікування чи корекції.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення морфологічних передумов виникнення уроджених вад хребта може бути підґрунтям для розробки та обґрунтування нових способів їх хірургічної корекції.

References

1. Shevchenko OG, Golubeva IV, Ol. Korolkov. Stan i struktura invalidnosti vnaslidok patolohii khrebta sered dytiachoho naselennia [Status and structure of disability due to spinal pathology among children]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. 2014;3:75-80. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.15674/0030-59872014375-80>

2. Alkhatib B, Ban GI, Williams S, Serra R. IVD Development: Nucleus pulposus development and sclerotome specification. *Curr Mol Biol Rep*. 2018 Sep;4(3):132-41. PMID: 30505649. PMCID: PMC6261384. <https://doi.org/10.1007/s40610-018-0100-3>
3. Shevchenko OG, Korolkov OI, Berenov KV, Kykosh, HV. Patolohiia khrebta yak prychyna invalidnosti v dytia-chomu vitsi [Pathology of the spine as a cause of disability in childhood]. *Problemy osteolohii*. 2014;17(1):66-7. [Ukrainian]
4. Williams S, Alkhatib B, Serra R. Development of the axial skeleton and intervertebral disc. *Curr Top Dev Biol*. 2019;133:49-90. PMID: 30902259. PMCID: PMC6800124. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2018.11.018>
5. Mackel CE, Jada A, Samdani AF, Stephen JH, Bennett JT, Baaj AA, et al. A comprehensive review of the diagnosis and management of congenital scoliosis. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(11):2155-71. PMID: 30078055. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3915-6>
6. Pahys JM, Guille JT. What's New in Congenital Scoliosis? *J Pediatr Orthop*. 2018;38(3):e172-9. PMID: 28009797. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000922>
7. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15007. PMID: 27189655. PMCID: PMC4898641. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.7>
8. Miller JL, Groves ML, Baschat AA. Fetoscopic spina bifida repair. *Minerva Ginecol*. 2019;71(2):163-70. PMID: 30486637. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.18.04355-1>
9. Roifman M, Brunner H, Lohr J, Mazzeu J, Chitayat D. Autosomal Dominant Robinow Syndrome. In: Adam MP, editor. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2015[2021 Dec 06]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
10. Rocos B, Lebel DE, Zeller R. Congenital Kyphosis: Progressive Correction With an Instrumented Posterior Epiphysiodesis: A Preliminary Report. *J Pediatr Orthop*. 2021;41(3):133-7. PMID: 33448725. <https://doi.org/10.1097/bpo.0000000000001745>
11. Chen X, Sun Y, Zhang FS, Zhang L, Pan SF, Diao YZ, et al. Surgical treatment of severe congenital cervical kyphosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019; 99(29): 2270-5. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.29.005>
12. Stücker R. Congenital spine deformities during growth: Modern concepts of treatment. *Orthopade*. 2019;48(6):486-93. PMID: 31101965. <https://doi.org/10.1007/s00132-019-03744-3>
13. Kitab SA, Alsulaiman AM, Benzel EC. Anatomic radiological variations in developmental lumbar spinal stenosis: a prospective, control-matched comparative analysis. *Spine J*. 2014;14(5):808-15. PMID: 24314904. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.09.012>
14. Molina M, Wagner P, Campos M. Spinal lumbar stenosis: an update. *Rev Med Chil*. 2011;139(11):1488-95. PMID: 22446657. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872011001100016>
15. Campbell RM Jr. Spine deformities in rare congenital syndromes: clinical issues. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(17):1815-27. PMID: 19644333. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181ab64e9>
16. Liu SB, De Beritto TV. Congenital Cervical Spondyloptosis in the Neonate: A Prenatal Diagnosis. *Pediatr Ann*. 2020;49(7):e313-e318. <https://doi.org/10.3928/19382359-20200629-01>
17. Kapetanakis S, Giovannopoulou E, Nastoulis E, Demetriou T. Butterfly vertebra. A case report and a short review of the literature. *Folia Morphol (Warsz)*. 2016;75(1):117-21. PMID: 26365862. <https://doi.org/10.5603/fm.a2015.0066>
18. Shah M, Halalmeh DR, Sandio A, Tubbs RS, Moisi MD. Anatomical Variations That Can Lead to Spine Surgery at the Wrong Level: Part I, Cervical Spine. *Cureus*. 2020;12(6):e8667. <https://doi.org/10.7759/cureus.8667>
19. Shah M, Halalmeh DR, Sandio A, Tubbs RS, Moisi MD. Anatomical Variations That Can Lead to Spine Surgery at The Wrong Level: Part II Thoracic Spine. *Cureus*. 2020;12(6):e8684. <https://doi.org/10.7759/cureus.8684>
20. Shah M, Halalmeh DR, Sandio A, Tubbs RS, Moisi MD. Anatomical Variations That Can Lead to Spine Surgery at the Wrong Level: Part III Lumbosacral Spine. *Cureus*. 2020;12(7):e9433. <https://doi.org/10.7759/cureus.9433>
21. Oskouian RJ Jr, Sansur CA, Shaffrey CI. Congenital abnormalities of the thoracic and lumbar spine. *Neurosurg Clin N Am*. 2007;18(3):479-98. PMID: 17678750. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2007.04.004>
22. Chaturvedi A, Klionsky NB, Nadarajah U, Chaturvedi A, Meyers SP. Malformed vertebrae: a clinical and imaging review. *Insights Imaging*. 2018; 9(3):343-55. PMID: 29616497. PMCID: PMC5991006. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0598-1>
23. Wu H, Ronsky JL, Cheriet F, Harder J, Küpper JC, Zernicke RF. Time series spinal radiographs as prognostic factors for scoliosis and progression of spinal deformities. *Eur Spine J*. 2011;20(1):112-7. PMID: 20661754. PMCID: PMC3036030. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1512-9>
24. Berger RG, Doyle SM. Spondylolysis 2019 update. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(1):61-68. PMID: 30531225. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000706>
25. Solomon BD. The etiology of VACTERL association: Current knowledge and hypotheses. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(4):440-446. PMID: 30580478. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31664>

26. Kurup PM, Tanigasalam V, Bhat BV. Spondylocostal Dysostosis (Jarcho Levin Syndrome). *Indian J Pediatr.* 2018;85(6):486. PMID: 29270795. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2549-0>
27. Faye E, Modaff P, Pauli R, Legare J. Combined Phenotypes of Spondylometaphyseal Dysplasia-Kozlowski Type and Charcot-Marie-Tooth Disease Type 2C Secondary to a TRPV4 Pathogenic Variant. *Mol Syndromol.* 2019;10(3):154-160. PMID: 31191204. PMCID: PMC6528083. <https://doi.org/10.1159/000495778>
28. Rolvien T, Yorgan TA, Kornak U, Hermans-Borgmeyer I, Mundlos S, Schmidt T, et al. Skeletal deterioration in COL2A1-related spondyloepiphyseal dysplasia occurs prior to osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(3):334-343. PMID: 31958497. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.12.011>
29. Posey KL, Alcorn JL, Hecht JT. Pseudoachondroplasia/COMP - translating from the bench to the bedside. *Matrix Biol.* PMID: 24892720. PMCID: PMC4209947. 2014;37:167-73. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.05.006>

UDC 611.711.012.2

Ontology of Congenital Spine Defects

**Komar T. V., Khmara T. V., Kovalchuk P. Ye.,
Ryznychuk M. O., Biriuk I. G., Zamorskii I. I.**

Abstract. Deepening and generalization of existing knowledge about rare diseases and congenital anomalies are becoming relevant in modern medical practice. Understanding the features of prenatal morphogenesis of the spine and spinal cord, as well as postnatal changes of the cartilaginous spine, is necessary to interpret the severity of pathologies and predict their complications.

The purpose of the study was to analyze and summarize the information of sources of scientific literature on the congenital spine development defects, their classification and interpretation in alphabetical order. This study is a continuation of our previous studies on the congenital development defects of the human skeleton.

The embryological development of vertebrae is complex, so errors in the laying and formation of their basic structures can lead to various types of congenital malformations. Disorders of the spine are associated with changes in the number of vertebrae (occipitalization, thoracalization, lumbalization, sacralization); change in the shape of the vertebrae: vertebrae or wedge-shaped vertebrae (with developmental delay in the anterior parts), spondylolysis (with delayed development of the vertebrae in the posterior parts); impaired development of arches and vertebral bodies. Congenital malformations of the spine can be single, multiple, or mixed. Spinal abnormalities are not always noticeable at birth; they may manifest during growth in the form of deformities or neurological disorders. Common spinal deformities are scoliosis, kyphosis, lordoscoliosis or kyphoscoliosis. In addition to congenital malformations of the spine, a number of concomitant abnormalities should be considered, such as thoracic, intravertebral, cardiac, and urogenital.

The severity of congenital malformations of the spine is divided into moderate (require serious treatment, but not life-threatening); severe (to save the child's life, it is necessary to urgently carry out treatment); lethal (incompatible with life anomalies, the child dies during childbirth or in the womb).

Conclusion. Treatment of congenital malformations of the spine is long and comprehensive, requires a clear plan and the involvement of specialized specialists, including pediatric orthopedists and neurosurgeons. Based on the analysis of literature sources, an attempt was made to summarize the existing information on congenital malformations of the spine and their classification and interpretation according to the alphabet was proposed.

Keywords: columna vertebralis, vertebra, congenital malformations, anatomy, human.

ORCID and contributionship:Tetiana V. Komar : 0000-0002-2525-562X ^{A,D,F}Tatiana V. Khmara : 0000-0001-8023-5181 ^{A,F}Petro Ye. Kovalchuk : 0000-0001-7658-0978 ^{B,C,E}Mariana O. Ryznychuk : 0000-0002-3632-2138 ^{B,C,D}Igor G. Biriuk : 0000-0003-3032-8202 ^{A,C,E}Igor I. Zamorskii : 0000-0003-0947-6729 ^{D,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tatiana V. Khmara

Bukovinian State Medical University,

Human Anatomy Department

1a, Aksenyna Str., apt. 16, Chernivtsi 58001, Ukraine

tel: +380997516550, e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS07.01.042

УДК 61:615.8:616.72:616.517:616.1-4

Півняк О. А., Неханевич О. Б.

ПРОБЛЕМИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПСОРІАТИЧНИХ АРТРОПАТІЙ НА ФОНІ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Дніпровський державний медичний університет,
Дніпро, Україна

Метою дослідження була оцінка світового досвіду реабілітації рухових розладів у пацієнтів з псоріатичними артропатіями на фоні коморбідних станів та розробка найбільш перспективних завдань фізичної терапії.

Результати. Псоріатична артропатія є розповсюдженим запальним захворюванням, що характеризується різними поєднаннями периферичного артриту, дактиліту, спондиліту та ентезиту з несуглобовою патологією із залученням шкіри, нігтів, слизових оболонок та внутрішніх органів.

Діагностика псоріатичної артропатії є відносно унормованою. Проте, врахування всіх проявів псоріатичної артропатії залишається складним завданням на практиці. Особливо важливим й не вирішеним завданням залишається розробка ключових ознак захворювання для можливості формування прогнозу реабілітації та відновлення максимального функціонування пацієнта.

Не дивлячись на значні досягнення фармакологічного лікування останнього часу ефективність реабілітації хворих на псоріаз, зокрема, з клінічною маніфестацією псоріатичної артропатії, завжди є обмеженою. За умови неадекватної терапії або толерантності до існуючої терапії псоріатичної артропатії призводить до обмеження рухливості суглобів, зниження можливості виконання активностей повсякденного життя, зокрема, ходьби, і, як наслідок, зниження якості життя. Крім того, псоріатична артропатія часто поєднується з коморбідною патологією, що негативно впливає на перебіг основного захворювання, ускладнює вибір терапевтичних засобів, погіршує прогноз та знижує тривалість життя пацієнтів.

Висновки. Враховуючи значне розповсюдження, хронічний рецидивуючий характер перебігу псоріатичної артропатії, прогресивне прогресування проявів артропатії з подальшим розвитком обмеження рухливості суглобів, часте поєднання псоріатичної артропатії з коморбідною патологією, що значно знижує ефективність лікування та якість життя пацієнтів, розробка та обґрунтування дієвих науково обґрунтованих реабілітаційних програм є вкрай актуальним завданням сучасної медицини.

Ключові слова: фізична терапія, псоріатичні артропатії, коморбідна патологія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана відповідно до плану науково-дослідної теми кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології Дніпровського державного медичного університету «Медико-педагогічне забезпечення фізичної реабілітації, спортивних та оздоровчих тренувань» (№ державної реєстрації 0116U004468) та науково-дослідної теми «Медичне, фізіотерапевтичне та ерготерапевтичне забезпечення спортивних оздоровчих та реабілітаційних тренувань» (№ державної реєстрації 0121U114435).

Вступ. Псоріатична артропатія (ПА) – це хронічне запальне захворювання м'язово-скелетної системи, що пов'язане з псоріазом, яким страждає 1-2 особи на 1000 дорослого населення [1]. Це багатогранне захворювання, що характеризується різними поєднаннями периферичного артриту, дактиліту, спондиліту та ентезиту [2]. При цьому, скелетно-м'язові прояви можуть поєднуватись з несуглобовою патологією із залученням шкіри, нігтів, слизових оболонок та внутрішніх органів.

У пацієнтів з псоріазом клінічно маніфестований артрит зустрічається у 15% випадків. Проте, за даними сучасних літературних джерел субклінічні прояви артриту мають від 6% до 41% хворих на псоріаз [1]. Як перша ознака псоріазу ПА маніфестується у 2,7% пацієнтів [3].

Ефективність лікування хворих на псоріаз, зокрема, з клінічною маніфестацією псоріатичної артропатії, завжди є обмеженою [4, 5]. За умови неадекватної терапії або толерантності до існуючої терапії ПА призводить до обмеження рухливості суглобів, зниження можливості виконання активностей повсякденного життя, зокрема, ходьби, і, як наслідок, зниження якості життя [6]. Крім того, ПА часто поєднується з коморбідною патологією, що негативно впливає на перебіг основного захворювання та ускладнює вибір терапевтичних засобів [7].

Перераховані прояви та наслідки ПА потребують призначення засобів фізичної реабілітації для максимального відновлення незалежного функціонування пацієнтів. Не дивлячись на значний прогрес у сучасній медицині щодо вивчення етіології, патогенезу та методів лікування псоріазу, питанням терапії та реабілітації пацієнтів з ПА приділено недостатню увагу. При цьому, ПА залишаються

одним із значимих проявів псоріазу, що призводить до стійкого обмеження життєдіяльності внаслідок необоротного ураження суглобів кінцівок та хребта [8]. Крім того, часте поєднання ПА з коморбідною патологією значно обтяжує можливість обрання оптимальних заходів реабілітації.

Враховуючи значне розповсюдження, хронічний рецидивуючий характер захворювання, прогресивне прогресування проявів артропатії з подальшим розвитком обмеження рухливості суглобів, часте поєднання ПА з коморбідною патологією, що значно знижує якість життя пацієнтів, розробка та обґрунтування дієвих реабілітаційних програм є вкрай актуальним завданням сучасної медицини.

Метою дослідження є оцінка світового досвіду реабілітації рухових розладів у пацієнтів з псоріатичними артропатіями на фоні коморбідних станів та розробка найбільш перспективних завдань фізичної терапії.

Матеріали та методи дослідження. Для виконання поставленої мети було проведено аналіз літературних джерел у сучасних базах даних: Google Scholar, PИHЦ, Web of Science, Scopus, PubMed, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Глибина пошуку 20 років (з січня 2002 р. до листопада 2021 р.).

Результати дослідження. У розвитку ПА приймають участь як зовнішні фактори (інфекційні агенти, механічний стрес), так і внутрішні фактори (генетична схильність (ген IL-12B, що кодує субодиницю p40 інтерлейкінів IL-23 та IL-12; ген IL-23A, що кодує субодиницю p19 – IL-23), що визначають особливості імунореактивності) [9]. Вважається, що інфекційний агент має ініціюючу здатність, що запускає, каскад реакцій, внаслідок яких Т-лімфоцити хелпери (Т17) утворюються у лімфатичній тканині кишківника та лімфатичних вузлах та мігрують у шкіру та суглоби. Механічне ушкодження (осьові навантаження на скелет та м'які тканини (сухожилки, зв'язки, капсула суглоба) виступають в ролі провокуючого фактору на фоні хронічного запального процесу [10].

Діагностика ПА є відносно унормованою і базується на застосуванні класифікаційних критеріїв CASPAR [11]. Проте, врахування всіх проявів ПА залишається достатньо складним завданням на практиці. Особливо важливим є можливість вибору ключових ознак захворювання для формування прогнозу реабілітації та відновлення максимального функціонування.

У наукових дослідженнях були зроблені чисельні спроби поліпшити результати профілактики та реабілітації ПА, включаючи методи терапії болю та раннє агресивне лікування запальних процесів у суглобах, зокрема, застосування нестероїдних

та стероїдних протизапальних системних та локальних засобів, та випробування нового імунологічного таргетного лікування [12] або комбінацій доступних терапевтичних засобів. Однак, як тільки ПА встановлено, запальний тягар псоріатичного захворювання може виявитися несприйнятливим до модуляції у багатьох пацієнтів. Це проявляється у залученні у запальний процес більш, ніж одного суглоба, появи дактиліта та спондиліта. Крім того, доєднуються ураження шкіри та нігтів, а також коморбідної патології, що у сумі значно обтяжує перебіг основного захворювання та негативно впливає на ефективність лікування, якість життя та збільшує летальність [13].

Раннє розпізнавання ПА і активне профілактичне лікування можуть мати важливе значення, особливо в збереженні працездатності і якості життя хворих [6]. Тому, розробка та обґрунтування дієвих реабілітаційних програм є вкрай актуальним завданням.

Не дивлячись на значні негативні рухові наслідки ПА дискусабельним залишається ефективність застосування існуючих реабілітаційних заходів для таких пацієнтів, особливо, протягом гострої фази запалення [14]. Результати останнього мета-аналізу дозволили включити в сучасні міжнародні рекомендації й засоби реабілітації: кондиційні вправи, фізичну терапію, ерготерапію, голкорексфлексотерапію та масаж. Проте, доказовість вказаних реабілітаційних засобів залишається на низькому та дуже низькому рівні [15]. Тому, більшість засобів за умови врахування показника вартість-ефективність не завжди рекомендуються для застосування. Так, протягом загострення у пацієнтів з ПА застосування кондиційних аеробних тренувань не має переваг в загальній ефективності лікування порівняно з пацієнтами, у яких дані вправи не застосовувались. При цьому, застосування більш інтенсивних вправ з групи кондиційних мало, хоч і незначну, проте, більшу перевагу в ефективності лікування ПА. В науковому аналізі Singh J.A. та співавт. було доведено, що застосування засобів фізичної терапії має позитивний вплив, проте, за дуже низького доказового рівня, на дистанцію ходьби та загальне переміщення пацієнтів з ПА [14]. За даними інших дослідників застосування кардіореспіраторних вправ позитивно вплинуло на пригнічення активності прозапальних реакцій та, як наслідок, позитивно вплинуло на зниження активності псоріатичного процесу [16]. Механізми такого впливу на сьогоднішній день залишаються до кінця не вивченими.

Останні дослідження вказали на підвищений ризик розвитку ПА у пацієнтів з надмірною вагою та ожирінням. [17]. Гіпотетично, на результати лікування ПА позитивно може вплинути зниження

ваги тіла пацієнтів в зв'язку зі зниженням величини осьових навантажень на скелет. Проте, високого рівня наукового підтвердження цієї гіпотези на сьогоднішній день не досягнуто. Так, частина досліджень доводять дуже низький рівень доказовості застосування зниження ваги тіла пацієнтів з ПА на результати реабілітації [18]. З іншого боку, є група робіт, що доводять значну ефективність застосування фізичних заходів для зниження ваги тіла на ефективність реабілітації пацієнтів з ПА [19].

Зниження ваги тіла може мати й профілактичне значення у пацієнтів з псоріазом з огляду на зниження механічного навантаження на суглоби, що можуть бути спровокованими запальним процесом. У пацієнтів з псоріазом особливо ефективним для профілактики ушкодження суглобів було застосування дієти та помірних фізичних навантажень [20]. Крім того, дієта та помірні фізичні навантаження стали фактором зниження активності псоріатичного процесу, попередження порушення обміну речовин та ожиріння у пацієнтів з псоріазом, що знизило частоту коморбідності. Проте, аналіз доступних літературних джерел вказав на недостатню кількість досліджень цих аспектів реабілітації пацієнтів з ПА.

Регуляція та контроль ваги тіла за рахунок застосування аеробних навантажень позитивно впливає на розвиток ПА у пацієнтів з ожирінням та метаболічним синдромом не тільки за рахунок зниження дії механічного фактору, але й за рахунок збільшення концентрації ліпопротеїдів високої щільності, зниження концентрації ліпопротеїдів низької щільності, збільшення відсотку сухої маси тіла [21]. Крім того, у пацієнтів з ПА та метаболічним синдромом застосування фізичних вправ помірної інтенсивності та дієти позитивно вплинуло на рівень глюкози, рівень триацилгліцеридів та рівень артеріального тиску [22]. Потенційним механізмом такої сприятливої дії є гіпотеза щодо ролі жирової тканини як ендокринного органу, що бере участь в імунній відповіді [23]. Матеріал для подальшого аналізу отримано у дослідженнях останніх часів, які доводять запальну природу патогенезу ожиріння та атеросклерозу, що може мати єдність походження із запальними процесами при ПА [24].

В доступній літературі зустрічають поодинокі дані про ефективне застосування кардіореспіраторних тренувань на активність процесу при запальних ревматичних захворюваннях [25]. Так, отримані результати свідчать про наявність помірного доказового рівня зниження загального балу активності запальних проявів ревматичних захворювань при застосуванні кардіореспіраторних вправ [26]. Проте, найбільш позитивний вплив

було зафіксовано у пацієнтів з низькою активністю запального процесу. Однак, поодинокі праці рекомендують застосування аеробних вправ у поєднанні з стрейтчингом, силовими вправами та термотерапією для збільшення обсягу рухів у суглобах. В літературних джерелах зустрічаються дані про позитивний вплив ходьби на активність псоріазу, зокрема, регулярне застосування ходьби знижувало частоту повторних нападів загострення псоріазу [27].

Також є роботи, що доводять позитивний вплив підтримання загального рівня фізичної активності у пацієнтів із запальними захворюваннями суглобів, в тому числі й псоріатичного походження, на якість життя та підтримку рівня функціонування [28]. Такий механізм знайшов своє пояснення в ряді наукових досліджень, що доводять підвищену частоту псоріазу у розвинених країнах, що пов'язується з малорухливим образом життя, вживанням їжі багатой на жирні кислоти, вуглеводи та натрій, що призводить до збільшення ваги тіла та ожиріння [29].

Також є невелика кількість наукових здобутків низького та помірного доказового рівня щодо ефективності застосування силових вправ при ревматичних захворюваннях, зокрема, на прояви запальної реакції [30]. Також силові вправи позитивно впливали на здатність пацієнтів виконувати навантаження з групи повсякденної активності, зокрема, позитивно вплинули на здатність виконувати навантаження з вихідного положення стоячи та позитивно вплинули на рівень больового синдрому [31].

Одними з найбільш вивчених є ефекти вправ, що застосовуються для збільшення обсягу рухів у суглобах. Застосування таких вправ, зокрема, пасивних та пасивних з допомогою, на ранніх стадіях захворювання значимо впливає на профілактику тугорухливості та обмежень рухів у суглобах, що виникають внаслідок ерозивного та остеопроліферативного ушкодження кісток [32]. Доведено ефективність виконання терапевтичних вправ при наявності помірних структурних змін у суглобах та неефективності фармакологічної терапії.

Для зниження больового синдрому та набряку, особливо протягом загострення процесу ефективним є застосування фізіотерапевтичних засобів, зокрема, термотерапії, особливо її різновиду – кріотерапії. Це пригнічувало активність внутрішньосуглобових ферментів, зокрема, колагенази, еластази, гіалуронідази та протеази, що блокувало подальше ушкодження суглобових тканин. Застосування черезшкірної електричної стимуляції показало свою ефективність у зниженні інтенсивності больового синдрому як у гострому, так й у відділеному етапі реабілітації. Також

застосування електроміостимуляції у відділеному етапі реабілітації покращувало показники м'язової сили, зокрема, силу м'язів кисті. Під час проліферативної стадії в дослідженнях доводиться необхідність застосування теплотерапії [33], що покращувало стан навколосуглобових м'яких тканин, зокрема, знижувало м'язовий спазм, знижувало рівень болю під час рухів, покращувало еластичність м'яких тканин. Крім того, в цьому ж дослідженні обґрунтовується можливість застосування ортезів для попередження деформації суглобів, особливо у гострій фазі перебігу захворювання.

Також вчені доводять негативний вплив стресогенного фактору загострення псоріатичного процесу, в тому числі й загострення ПА [34]. Так, доведено, що від 31% до 88% пацієнтів під час загострення процесу переживають стрес різного ступеню тяжкості. При цьому, ефективним є застосування вправ на розслаблення та терапії, направленої на контроль поведінки, а також самореабілітації.

Викликають дискусії спроби науковців включити до реабілітаційних програм гідротерапевтичні та бальнеотерапевтичні заходи. Проведений огляд вказав на контроверсивні результати наукових досліджень. Проте, не дивлячись на неоднозначну оцінку, особливо значимі позитивні результати отримані при застосування бальнеотерапії під час реабілітації пацієнтів з артритом периферичних суглобів [35].

Під час розробки реабілітаційних заходів у пацієнтів з псоріатичними спонділоартритами вчені обрали підхід механічного перенесення досвіду використання фізіотерапевтичного менеджменту при анкілозуючому спондиліті [6], що показало відносну ефективність у зменшенні активності запального процесу, болю та м'язової скутості і, як наслідок, покращення активності повсякденного життя [36]. Проте, особливості клінічної картини спонділоартропатій у пацієнтів з ПА, безумовно, потребують розробки специфічної індивідуальної реабілітаційної програми. При цьому ускладнюючим фактором для вибору методу терапії, зокрема, больового синдрому є багатогранність можливих причин болю в області спини та шиї. Тому, на практиці виникає потреба в застосування підходів до встановлення диференційованого діагнозу щодо походження болю, який може мати не тільки запальне, але й механічне, рефлексорне походження, біль може бути пов'язаний із порушенням рухового стереотипу внаслідок тривалого перебігу захворювання. Крім того, причиною болю може бути залучення внутрішніх органів та наявність коморбідної патології [37].

Наявні наукові дослідження вказують на загальну ефективність застосування реабілітацій-

них програм на зниження болю при псоріатичній спонділоартропатії. Застосування терапевтичних програм призводило до зниження відчуття втоми та покращення якості життя. Крім того, також було зафіксовано збільшення м'язової сили та витривалості у таких пацієнтів. Проте, в цих дослідженнях негативним було виявлення збільшення ризику розвитку ентезиту під час застосування фізичних вправ внаслідок механічного стресу [38].

Недостатньо обґрунтованим залишається застосування засобів фізичної терапії при дактилітах, що часто є проявом ПА. Існуючі рекомендації доводять необхідність застосування підходу, що притаманний складовим реабілітації при ревматоїдному артриті [33]. Доведено, що цей підхід, хоча й не відповідає принципам індивідуалізації реабілітаційної програми, до настання моменту розробки власної стратегії може застосовуватись на практиці. При цьому, у пацієнтів з ПА та дактилітом зменшувалась активність запального процесу, збільшувався обсяг рухів у суглобах кисті та стопи, знижувався рівень болю та, як наслідок, збільшувався рівень активності повсякденного життя.

Важливістю значення ентезиту у пацієнтів з ПА, зокрема, негативним впливом на якість життя за рахунок болю та обмеження активності повсякденного життя, продиктовано наявність окремого напрямку наукових досліджень [39]. В дослідженнях доведено, що виникнення ентезиту асоціюється зі збільшенням рівня системного запального процесу та, як наслідок, погіршенням якості життя пацієнтів. Частота виявлення ентезиту у пацієнтів з ПА становить від 35% до 50% [40]. Крім того, як було показано в дослідженні Kessler J. та співавт., застосування терапевтичних вправ внаслідок механічного ушкодження може призвести до активізації проявів ентезиту. Також вплив механічного фактору на маніфестацію ентезиту та синовіїту доведено й в більш пізніх роботах [41]. Ці факти, безумовно, потребують врахування при плануванні та безпосередньому виконанні індивідуальних реабілітаційних програм. Сучасні вчені погоджуються в тому, що на сьогоднішній день науково підтверджених даних щодо ролі фізичних факторів у реабілітації пацієнтів з ентезитом недостатньо, що потребує подальшого вивчення [6]. Поодинокі рекомендації застосування фізіотерапевтичних засобів при ентезитах включають вправи при ентезиті. Серед доступних літературних джерел зустрілось лише одне дослідження, що доводило ефективність застосування раннього реабілітаційного втручання при ентезитах. Автори рекомендували застосовувати кріотерапію, ультразвукову терапію, терапевтичні вправи (стрейтчинг, концентричні та ексцентричні, вправи для рівноваги та пропріоцепції) протягом чотирьох тижнів [42].

Зустрічаються роботи, що доводять ефективність використання ортезів під час нічного сну [43]. Також є поодинокі праці щодо ефективності застосування ударно-хвильової терапії [44] та лазеротерапії, що локально подається над місцем запалення [45].

Роботи останніх часів доводять й можливість застосування терапевтичного масажу у пацієнтів із запальними змінами суглобів, зокрема, при остеоартритах та ревматоїдних артритах. Особливу ефективність застосування терапевтичного масажу показало при реалізації таких реабілітаційних завдань, як зниження рівня больового синдрому та покращення функціонування [46]. Проте, не дивлячись на загальнопозитивний вплив терапевтичного масажу, в дослідженнях доведено, що рівень наукової доказовості застосування такого засобу залишається низьким та помірним. За думкою провідних вчених цього напрямку неоднозначність наукових результатів пов'язана з різним методологічним підходом під час застосування терапевтичного масажу, що потребує для доведення більшої ефективності проведення контрольованих рандомізованих досліджень у подальшому.

Дискутабельним залишається й ефективність застосування голкорексфлексотерапевтичних засобів для терапії запальних захворювань суглобів. Останні дослідження показали помірну ефективність застосування електроакупунктури для терапії больового синдрому у пацієнтів з ревматоїдним артритом [47].

Особливі складнощі під час планування, розробки реабілітаційних заходів та фізіотерапевтичних втручань виникають з пацієнтами, які мають коморбідну патологію [6, 48]. Найбільш частими коморбідними станами, що зустрічаються при ПА, є захворювання серцево-судинної системи, зокрема, гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, гіперліпідемія [48]. Враховуючи, що коморбідна патологія значно обтяжує перебіг основного захворювання, погіршує якість життя та підвищує тривалість лікування пацієнтів [49], може бути причинами протипоказів до призначення, фахівці потребують додаткової уваги при розробці реабілітаційних заходів. Найбільш розповсюдженою коморбідною патологією при ПА є захворювання серцево-судинної системи. В загальній структурі коморбідних захворювань вони становлять до 43%. Пацієнти з ПА мають підвищений ризик розвитку кардіоваскулярної патології [50]. Серед серцево-судинної патології перше місце за частотою серед коморбідних захворювань посідає гіпертонічна хвороба, що зустрічається у 34,2% пацієнтів з ПА [51], яка з одного боку потребує обмеження терапевтичних вправ, направлених на розвиток

якості сили [25], з іншого – призначення вправ для контролю та зниження артеріального тиску. Наявність метаболічного синдрому та цукрового діабету у 28,8% та 24,3% випадків, відповідно [51] та ожиріння – у 27,4% випадків [51] обмежує за обсягом і за часом призначення вправ з динамічними навантаженнями. Крім того, такі стани потребують призначення аеробних терапевтичних вправ для регуляції метаболічних процесів в організмі [25]. Наявність супутньої кардіологічної патології, що визначається у 19,4% пацієнтів, може значно обмежити дозування навантажень та є основною причиною смертності [52]. У пацієнтів з ПА ризик смерті від інфаркту міокарда, інсульту головного мозку та серцевої недостатності зростає порівняно з загальною популяцією на 68%, 22% та 31%, відповідно [53].

Одним з частих поєднань у пацієнтів з ПА є фіброміалгія – системні болісні відчуття в м'язах, що зустрічається від 9% до 17% випадків [2].

Зустрічаються дані про асоціацію ПА з остеопорозом, увеїтом та запаленням сечового міхура, що свідчить про системність запального процесу та потребує врахування індивідуальних девіацій клінічного процесу при побудові реабілітаційних навантажень [54].

Крім того, в літературі зустрічають переконливі дані про більшу частоту порушень ментального статусу у пацієнтів з ПА порівняно з загальною популяцією [55], що потребує застосування додаткових реабілітаційних стратегій.

Заключення. Аналіз літературних джерел вказав на наявні проблеми при реабілітації пацієнтів з псоріатичними артропатіями на фоні коморбідної патології, основними з яких є складнощі у відновленні рухів у суглобах, активності повсякденного життя, зокрема, ходьби та переміщення, наявності, когнітивних розладів та залучення інших систем (серцево-судинної системи, обміну речовин). Це потребує розробки та наукового обґрунтування нових програм реабілітації.

Основними завданнями наукової роботи є:

1. Аналіз стану рухових функцій та фізичних якостей у пацієнтів з псоріатичними артропатіями в залежності від активності псоріатичного процесу та коморбідної патології.
2. Встановлення впливу активності псоріатичного процесу та характеру коморбідної патології на рівень обмеження життєдіяльності.
3. Розробка моделі оцінки реабілітаційного потенціалу відновлення рівня функціонування у пацієнтів з псоріатичними артропатіями з урахуванням клінічних, імунологічних та функціональних даних.

4. Надання наукового обґрунтування та розроблення диференційованої програми фізичної терапії рухових розладів у пацієнтів з псоріатичними артропатіями у гострому, післягострому та довготривалому етапах реабілітації з урахуванням коморбідної патології.
 5. Впровадження розробленої програми в практику та оцінка ефективності застосування розробленої програми фізичної терапії.
- Перспективи подальших досліджень.** Полягають у розробленні програми фізичної терапії рухових розладів у пацієнтів з псоріатичними артропатіями на фоні коморбідної патології.

References

1. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665. PMID: 31583079. PMCID: PMC6758836. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19144.1>
2. Lubrano E, Scriffignano S, Perrotta FM. Multimorbidity and comorbidity in psoriatic arthritis - a perspective. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Oct;16(10):963-972. PMID: 32940114. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1825941>
3. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:2095-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1505557>
4. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov AC, Raychaudhuri SK, Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun*. 2017;76:21-37. PMID: 27836567. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.10.009>
5. Roodenrys NMT, Hamar A, Kedves M, Nagy G, van Laar JM, van der Heijde D, et al. Pharmacological and nonpharmacological therapeutic strategies in difficult-to-treat rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2021;7:e001512. PMID: 33419871. PMCID: PMC7798678. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001512>
6. Perrotta FM, Scriffignano S, Benfaremo D, Ronga M, Luchetti MM, Lubrano E. New Insights in Physical Therapy and Rehabilitation in Psoriatic Arthritis: A Review. *Rheumatol Ther*. 2021;8(2):639-649. PMID: 33710586. PMCID: PMC8217348. <https://doi.org/10.1007/s40744-021-00298-9>
7. Dougados M. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28:282-288. Moltó A, Nikiphorou E. Comorbidities in spondyloarthritis. *Front Med*. 2018;12(5):62. PMID: 27027814. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000267>
8. Coates LC, Orbai AM, Azevedo VF, Cappelleri JC, Steinberg K, Lippe R, et al. Results of a global, patient-based survey assessing the impact of psoriatic arthritis discussed in the context of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):173. PMID: 32513190. PMCID: PMC7282161. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01422-z>
9. Talotta R, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Masala IF. Psoriatic arthritis: From pathogenesis to pharmacologic management. *Pharmacol Res*. 2019;148:104394. PMID: 31505253. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104394>
10. McGonagle D, Aydin SZ, Tan AL. The synovio-entheseal complex and its role in tendon and capsular associated inflammation. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89:11-4. PMID: 22751582. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120233>
11. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, et al. The classification for psoriatic arthritis (CASPAR) criteria - a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol*. 2012;39(1):154-6. PMID: 22089469. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110845>
12. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700-712. PMID: 32434812. PMCID: PMC7286048. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>
13. Orbai A-M, de Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:673-80. PMID: 27613807. PMCID: PMC5344772. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210242>
14. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):2-29. PMID: 30499259. PMCID: PMC8265826. <https://doi.org/10.1002/acr.23789>
15. Bavière W, Deprez X, Houvenagel E, Philippe P, Deken V, Flipo RM, et al. Association between comorbidities and quality of life in psoriatic arthritis: results from a multicentric crosssectional study. *J Rheumatol*. 2020;47:369-376. PMID: 31203223. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181471>
16. Halvorsen S, Vøllestad NK, Provan SA, Semb AG, van der Heijde D, Hagen KB, et al. Cardiorespiratory fitness and cardiovascular risk in patients with ankylosing spondylitis: a Cross-Sectional comparative study. *Arthritis Care Res*. 2013;65:969-76. PMID: 23281265. PMCID: PMC3619024. <https://doi.org/10.1002/acr.21926>
17. Thomsen RS, Nilsen TI, Haugeberg G, Gulati AM, Kavanaugh A, Hoff M. Adiposity and physical activity as risk factors for developing psoriatic arthritis. Longitudinal data from the HUNT study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(3):432-41. <https://doi.org/10.1002/acr.24121>

18. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1157-62. PMID: 23771989. PMCID: PMC4033114. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202812>
19. Ko SH, Chi CC, Yeh ML, Wang SH, Tsai YS, Hsu MY. Lifestyle changes for treating psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD011972. PMID: 31309536. PMCID: PMC6629583. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011972.pub2>
20. Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, Patrizi A, Pazzaglia M, Lanzoni A, et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):634-42. PMID: 24641585. <https://doi.org/10.1111/bjd.12735>
21. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019;11(7):1652. PMID: 31331009. PMCID: PMC6683051. <https://doi.org/10.3390/nu11071652>
22. Konerman MA, Walden P, Joseph M, Jackson EA, Lok AS, Rubenfire M. Impact of a structured lifestyle programme on patients with metabolic syndrome complicated by non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(3):296-307. PMID: 30561027. <https://doi.org/10.1111/apt.15063>
23. Porta S, Otero-Losada M, Kölliker Frers RA, Cosentino V, Kerzberg E, Capani F. Adipokines, Cardiovascular Risk, and Therapeutic Management in Obesity and Psoriatic Arthritis. *Front Immunol*. 2021;11:590749. PMID: 33643281. PMCID: PMC7902722. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590749>
24. Kölliker Frers RA, Cosentino V, Tau J, Kerzberg EM, Urdapilleta A, Chioconni M, et al. Immune-Mediated Inflammation Promotes Subclinical Atherosclerosis in Recent-Onset Psoriatic Arthritis Patients without Conventional Cardiovascular Risk Factors. *Front Immunol*. 2018;9:139. PMID: 29535705. PMCID: PMC5834432. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00139>
25. Sveaas SH, Smedslund G, Hagen KB, Dagfinrud H. Effect of cardiorespiratory and strength exercises on disease activity in patients with inflammatory rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2017;51(14):1065-1072. PMID: 28455366. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-097149>
26. Alemo Munters L, Dastmalchi M, Andgren V, Emilson C, Bergegård J, Regardt M, et al. Improvement in health and possible reduction in disease activity using endurance exercise in patients with established polymyositis and dermatomyositis: a multicenter randomized controlled trial with a 1-year open extension followup. *Arthritis Care Res*. 2013;65:1959-68. PMID: 23861241. <https://doi.org/10.1002/acr.22068>
27. Li YF, Jiang LJ, Tao Y, Qin GL, Li Z, He W. The effects of walking exercise combined with continuous health education on prevention of psoriasis recurrence. *J Nurs Adm*. 2015;15(4):294-296.
28. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1251-1260. PMID: 29997112. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213585>
29. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016;232(6):633-9. PMID: 28226326. <https://doi.org/10.1159/000455840>
30. Lemmey AB, Marcora SM, Chester K, Wilson S, Casanova F, Maddison PJ. Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1726-34. PMID: 19950325. <https://doi.org/10.1002/art.24891>
31. Roger-Silva D, Natour J, Moreira E, Jennings F. A resistance exercise program improves functional capacity of patients with psoriatic arthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):389-95. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3917-x>. PMID: 29185133. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3917-x>
32. Mahmood F, Coates LC, Helliwell PS. Current concepts and unmet needs in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):297-305. PMID: 29134513. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3908-y>
33. Kavuncu V, Evcik D. Physiotherapy in rheumatoid arthritis. *Med Gen Med*. 2004;6(2):3.
34. Stewart TJ, Tong W, Whitfield MJ. The associations between psychological stress and psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2018;57(11):1275-82. PMID: 29516474. <https://doi.org/10.1111/ijd.13956>
35. Cozzi F, Ciprian L, Carrara M, Galozzi P, Zanatta E, Scanu A, et al. Balneotherapy in chronic inflammatory rheumatic diseases - a narrative review. *Int J Biometeorol*. 2018;62(12):2065-71. PMID: 30276474. <https://doi.org/10.1007/s00484-018-1618-z>
36. Millner JR, Barron JS, Beinke KM, et al. Exercise for ankylosing spondylitis: an evidence-based consensus statement. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45:411-27. PMID: 26493464. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.08.003>
37. Grinnell-Merrick LL, Lydon EJ, Mixon AM, Saalfeld W. Evaluating Inflammatory Versus Mechanical Back Pain in Individuals with Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *Rheumatol Ther*. 2020;7(4):667-684. PMID: 32935330. PMCID: PMC7695767. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00234-3>
38. Kessler J, Chouk M, Ruban T, Prati C, Wendling D, Verhoeven F. Psoriatic arthritis and physical activity: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2021;40(11):4379-4389. PMID: 33913069. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05739-y>

39. Sunar I, Ataman S, Nas K, Kilic E, Sargin B, Kasman SA, et al. Enthesitis and its relationship with disease activity, functional status, and quality of life in psoriatic arthritis: a multi-center study. *Rheumatol Int.* 2020;40(2):283-294. PMID: 31773391. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04480-9>
40. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, Gutierrez M, Bakewell C. Enthesitis: a hallmark of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(1):35-43. PMID: 29429762. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.12.008>
41. Gracey E, Burssens A, Cambré I, Schett G, Lories R, McInnes IB, et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):193-207. PMID: 32080619. PMCID: PMC7815340. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0364-x>
42. Mayer F, Hirschmuller A, Muller S, et al. Effects of short-term treatment strategies over 4 weeks in Achilles tendinopathy. *Br J Sports Med.* 2007;41:e6. PMID: 17261560. PMCID: PMC2465365. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2006.031732>
43. de Vos RJ, Weir A, Visser RJ, de Winter T, Tol JL. The additional value of a night splint to eccentric exercises in chronic midportion Achilles tendinopathy: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med.* 2007;41: e5. PMID: 17178774. PMCID: PMC2465339. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2006.032532>
44. Ordahan B, Turkoglu G, Karahan AY, Akkurt HE. Extracorporeal shockwave therapy versus kinesiology taping in the management of plantar fasciitis: a randomized clinical trial. *Arch Rheumatol.* 2017;32(3):227-33. PMID: 30375530. PMCID: PMC6190955. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2017.6059>
45. Armagan Alpturker K, Cerrahoglu ABL, Orguc IS. Evaluation effects of laser therapy and extracorporeal shock wave therapy with clinical parameters and magnetic resonance imaging for treatment of plantar fasciitis in patients with spondyloarthritis: a randomized controlled trial. *Int J Rheumatol.* 2020;2020:4386361. PMID: 32908536. PMCID: PMC7474377. <https://doi.org/10.1155/2020/4386361>
46. Nelson NL, Churilla JR. Massage Therapy for Pain and Function in Patients With Arthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017;96(9):665-672. PMID: 28177937. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000712>
47. Sung SH, Kim D, Park M, Hwang SI, Yoon YJ, Park JK, et al. Electroacupuncture for Temporomandibular Disorders: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Healthcare (Basel).* 2021;9(11):1497. PMID: 34828543. PMCID: PMC8624061. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111497>
48. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2021;41(2):275-284. PMID: 33423070. PMCID: PMC7835184. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04775-2>
49. Fernández-Carballido C, Martín-Martínez MA, García-Gómez C, Castañeda S, González-Juanatey C, Sánchez-Alonso F et al. Impact of comorbidity on physical function in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis attending rheumatology clinics: results from a cross-sectional study. *Arthritis Care Res.* 2020;72:822-828. PMID: 31033231. PMCID: PMC7318148. <https://doi.org/10.1002/acr.23910>
50. Caiazza G, Fabbrocini G, Di Caprio R, Raimondo A, Scala E, Balato N, et al. Psoriasis, Cardiovascular Events, and Biologics: Lights and Shadows. *Front Immunol.* 2018;9:1668. PMID: 30150978. PMCID: PMC6099159. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01668>
51. Jafri K, Bartels CM, Shin D, Gelfand JM, Ogdie A. Incidence and management of cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a population-based study: cardiovascular risk factors in PsA and RA. *Arthritis Care Res.* 2017;69:51-57. PMID: 27696731. PMCID: PMC5191972. <https://doi.org/10.1002/acr.23094>
52. Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(1):e58-e70. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30221-6](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30221-6)
53. Polachek A, Touma Z, Anderson M, et al. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res.* 2017;69(67):74. PMID: 27111228. <https://doi.org/10.1002/acr.22926>
54. Sukhov A, Adamopoulos IE, Maverakis E: Interactions of the Immune System with Skin and Bone Tissue in Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(1):87-99. PMID: 26780035. PMCID: PMC6080719. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8529-8>
55. Zhao SS, Miller N, Harrison N, Dufeld SJ, Dey M, Goodson NJ. Systematic review of mental health comorbidities in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2020;39:217-225. PMID: 31486931. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04734-8>

UDC 61:615.8:616.72:616.517:616.1-4.

Problems of Physical Therapy of Psoriatic Arthritis with Comorbidities

Pivnyak O. A., Nekhanevych O. B.

Abstract. Psoriatic arthropathy is a chronic inflammatory disease of the musculoskeletal system associated with psoriasis, which affects 1-2 people per 1,000 adults. It is a multifaceted disease characterized by various

combinations of peripheral arthritis, dactylitis, spondylitis and enthesitis. At the same time, musculoskeletal manifestations can be combined with non-articular pathology involving the skin, nails, mucous membranes and internal organs.

The purpose of the study was to evaluate the world experience of rehabilitation of motor disorders in patients with psoriatic arthropathy with comorbid conditions and to develop the most promising tasks of physical therapy.

Materials and methods. To achieve this purpose, an analysis of literature sources in modern databases was conducted: Google Scholar, RSCI, Web of Science, Scopus, PubMed, Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Depth of search is 20 years (from January 2002 to November 2021).

Results and discussion. Diagnosis of psoriatic arthropathy is relatively normal. However, taking into account all manifestations of psoriatic arthropathy remains a difficult task in practice. The development of key features of the disease for the possibility of forming a prognosis of rehabilitation and restoring the maximum functioning of the patient remains a particularly important and unsolved task.

Despite significant advances in pharmacological treatment in recent years, the effectiveness of rehabilitation of patients with psoriasis, in particular with the clinical manifestation of psoriatic arthropathy, is always limited. Inadequate therapy or tolerance to existing psoriatic arthropathy therapy leads to limited joint mobility, reduced ability to perform daily activities, including walking, and, as a consequence, reduced quality of life. In addition, psoriatic arthropathy is often combined with comorbid pathology, which adversely affects the course of the underlying disease, complicates the choice of therapeutic agents, worsens the prognosis and reduces the life expectancy of patients.

Conclusion. Given the significant prevalence, chronic recurrent nature of psoriatic arthropathy, progression of arthropathy with subsequent development of limited joint mobility, frequent combination of psoriatic arthropathy with comorbid pathology significantly reduce the effectiveness of treatment and quality of patients' life. This requires the development and scientific substantiation of new rehabilitation programs.

Keywords: physical therapy, psoriatic arthropathies, comorbid pathology.

ORCID and contributionship:

Oleh B. Nekhanevych : 0000-0003-0307-784X ^{A,F}

Oksana A. Pivnyak : ^{A,B,C,D,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Oleh B. Nekhanevych

Dnipro State Medical University,

Physical Rehabilitation, Sports medicine and Valeology Department

9, V. Vernadsky St., Dnipro 49000, Ukraine

tel: +380667533206, e-mail: 202@dmu.edu.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.051

UDC 616.314.17.-076.001.26

Popovich I. Yu.

A Modern View of Morphological Changes in the Gums in the Course of Inflammatory Processes

Poltava State Medical University, Ukraine

The purpose of the study was the analysis of literature sources with the study of a modern view of morphological changes in the gums in the course of inflammatory processes.

Materials and methods. Review and analysis of scientific and medical literature based on databases such as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, the study of which does not exceed 10 years, including literature reviews and clinical trial results.

Results and discussion. The analysis of the literature indicates significant morphological changes in the gums in the course of chronic catarrhal gingivitis, which occurs in both the epithelium and their own plate. Thus, the epithelium responds with signs of keratinization disorders. In the course of inflammatory processes in gums, changes of the morphological organization both in epithelial and connective tissue component have been observed. The cytoplasm of the cells of the spiny layer contains granularity, the nuclei are pyknotic and hyperchromic, the boundaries between the cells lose clarity. There is a sharp increase in the amount of glycogen in the cells of the spiny layer. Connective tissue undergoes changes in the form of disorganization, which manifests itself in focal or diffuse gamma metachromasia. The focus of inflammation is clearly separated from the surrounding connective tissue by fibrous bands, which is accompanied by the accumulation of PAS-positive substances and glycosaminoglycans. Changes in the microcirculatory tract of the gums are manifested by dilation of capillaries, venules with diapedetic hemorrhages, endothelial proliferation, swelling of the basement membrane, and the appearance of pericellular oedema. There is moderate fibrosis of the own plate of a mucous membrane in deep layers and the phenomenon of sclerosis. There is also leukocyte infiltration with localization of cells between epitheliocytes, their necrobiotic changes in the form of accumulations of granular basophilic substance.

Conclusion. Based on the literature sources, it should be noted that there are only a few sources that characterize the change of the epithelium and its own plate in the course of inflammatory processes, and they are not enough to fully understand the morphological rearrangement of gums at the histological and ultrastructural levels. Special studies of mast cells and their impact on the occurrence and course of the inflammatory process in the gums have not been

conducted. Until now, the question of the secretion type of tissue basophils in the course of inflammatory processes in the gums remains open.

Keywords: gums, gingivitis, periodontitis, periodontal pocket, infiltration.

Connection of the study with planned research works. The paper is a fragment of the research project "Pathogenetic prevention development in pathological lesions in the oral cavity of individuals with internal diseases", state registration No. 0121U108263.

Introduction. Inflammatory diseases of periodontal tissues are widely spread among people and are a serious problem, especially for adults, where there is a tendency to their increase, reaching 98% of cases [1]. The presence of clinical forms, accompanied by severe disorders of the dental system, that affect the reactivity of the whole organism, makes periodontal disease one of the important problems of modern dentistry, indicating insufficient effectiveness of preventive and curative measures [2, 3, 4].

Establishing the main causes and mechanisms of inflammatory periodontal disease largely determines the basic principles and directions of finding the most effective methods of treatment and prevention of periodontal disease.

The purpose of the study. Analysis of literature sources with the study of a modern view of morphological changes in the gums in the course of inflammatory processes.

Materials and methods. Review and analysis of scientific and medical literature based on databases such as Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, the study of which does not exceed 10 years, including literature reviews and clinical trial results.

Results and discussion of research. The analysis of the literature indicates significant morphological changes in the gums in the course of chronic catarrhal gingivitis, which occurs in both the epithelium and their own plate. Thus, the epithelium responds with signs of keratinization disorders. The cytoplasm of prickly cells acquires signs of vacuolar dystrophy, the nuclei are pyknotic and hyperchromic, the boundaries between cells lose clarity; there is a sharp increase in the amount of glycogen metabolite [5, 6].

Depending on the topographic areas of the gums, the changes in their own plate will be appropriate.

Thus, signs of intercellular oedema are more intense in the area of the epithelial attachment. There is disorganization of connective tissue, which manifests itself in the form of focal or diffuse gamma metachromasia. Infiltration of connective tissue with plasma proteins is somewhat less common, and the response to fibrin is determined. In the course of mild to moderate stages of gingivitis, argyrophilic fibres become dense. Collagen fibres in the area of inflammatory infiltrate, thicken, merge into dense bundles and lose tortuosity [7, 8, 9].

The site of inflammation is clearly separated from the surrounding connective tissue by fibrous bands. The process of fibrous degeneration of the gingival papilla is accompanied by the accumulation of PAS-positive substances and glycosaminoglycans.

In inflammatory infiltrates, the most frequent representatives of cellular elements were histiocytes and lymphoid cells, less often – plasma cells, as well as segmented, in some cases – eosinophilic leukocytes. Significantly increased is the number of mast cells that give a bright gamma metachromasia [10, 11].

Degranulating forms and free placement of granules predominate. Infiltrates are located mainly in the area of sulcular epithelium as well as attachment epithelium, and are focal in nature [12, 13].

Significant changes are observed in the vessels of the microcirculatory tract of the gingival plate, which manifests itself in the form of dilation of lymphatic vessels, capillaries, venules with diapedetic hemorrhages; there is endothelial proliferation, oedema of the basement membrane with pericellular oedema emergence.

In the course of more severe gingivitis, hyaline thrombi in the vessels of the microcirculatory tract as well as productive vasculitis are subepithelially determined [14, 15, 16].

In the course of histoenzymatic research, in the basal layer of an epithelium, the high content of succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase and acid phosphatase is noted; moderate quantity of these enzymes is observed in cellular infiltrates. The activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase in infiltrates of vascular walls and epithelium is low. Thus, in the course of catarrhal gingivitis there is a picture of chronic non-specific inflammation [17].

Morphologically, hypertrophic gingivitis is characterized by intense invagination of the epithelium into its own plate. Prickly cells contain pyknotic nuclei, vacuolated cytoplasm. The processes of keratinization are disturbed, glycogen is unevenly distributed, a

significant amount of it is observed in the deep parts of the cells of the spiny layer [18].

In the own plate of the mucous membrane of the gums, symptoms of oedema, degenerative changes in the fibres in the form of mucoid oedema, sometimes with a positive reaction to fibrin in the walls of blood vessels are expressed.

The number of vessels is increased; there is their fullness and dilation of the lumen. The expansion of the venous chain of the microcirculatory tract predominates for the most part. Swelling and sometimes endothelial proliferation are noted [19, 20].

It is noteworthy that a characteristic and constant change in the morphological organization of the gums in the course of hypertrophic gingivitis is the infiltration of their own plate by lymphoid and plasma cells, with predominantly perivascular localization of the latter. In addition, a constant and inherent morphological feature in the gums, for this type of gingivitis – “mast cell” reaction with degranulation and metachromasia of the components of their own plate [21, 22] has been established.

There is moderate fibrosis of the own plate of a mucous membrane in deep layers and the phenomenon of sclerosis. In addition, there is leukocyte infiltration with localization of cells between epitheliocytes, their necrobiotic changes in the form of accumulations of granular basophilic substance. In some cases, against the background of the above-mentioned changes, areas of necrosis are observed, with a corresponding inflammatory reaction, the phenomena of abscessing and growth of granulation tissue [23, 24, 25].

Conclusion. Thus, concluding the analysis of the literature, it should be noted that there are only a few sources that characterize the change of the epithelium and its own plate in the course of inflammatory processes, and they are not enough to fully understand the morphological rearrangement of gums at the histological and ultrastructural levels. In addition, no highly specific studies have been performed on mast cells investigation and their effects on the occurrence and course of inflammation in the gums. Until nowadays, the question of the secretion type of tissue basophils in the course of chronic catarrhal and hypertrophic gingivitis remains open.

Perspectives of further research. Further research should focus on studying the level of cytokines in the oral fluid in the dynamics of the use of fixed prostheses.

References

1. Radchuk VB, Hasyuk NV, Yeroshenko HA. Analiz struktury ortopedychnoyi patolohiyi ta chastoty povtornykh zvernenn pislya protezuvannya metalokeramichnymy konstruktsiyamy [Analysis of the orthopedic pathology structure and the frequency of repeated visits after dental prosthetics with metal-ceramic structures] *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2019;4(70):138-142. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-4-70-138-142>

2. Radchuk V, Hasiuk N, Bozhyk S, Dzetsiukh T, Antonyshyn I. Initiating factors of complications development during prosthetics of teeth with fixed prostheses. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;74(5):1164-1168. PMID: 34090284. <https://doi.org/10.36740/WLek202105122>
3. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontology* 2000. 2017;75(1):7-23. PMID: 28758294. <https://doi.org/10.1111/prd.12221>
4. Danylevskyy MF, Borysenko AV, Antonenko MYu, Sidelnikova LF, Nesyn OF, Dikova IH. *Terapevtychna stomatolohiya: u 4 tomakh: pidruchnyk. Tom 3. Zakhvoryuvannya parodonta. 2-e vydannya, pereroblene i dopovnene* [Therapeutic dentistry: in 4 volumes: textbook. Volume 3. Periodontal disease. 2nd edition, revised and supplemented]. K: Medysyna; 2018. 624 p. [Ukrainian]
5. Radchuk VB, Hasyuk NV, Hasyuk PA. Osoblyvosti reaktyvnykh zmin klitynnoho skladu yasen v dynamitsi klinichnykh sposterezhen zalezho vid vydu odontopreparuvannya pid metalokeramichni konstruktsiyi [Features of reactive changes in the cellular composition of the gums in the dynamics of clinical observations depending on the type of odontopreparation for metal-ceramic structures]. *Klinichna stomatolohiya*. 2018;4:69-75. [Ukrainian]
6. Thilagar S, Santhanakrishnan M, Rao S. Expression of protease-activated receptors 1 and 2 in individuals with healthy gingiva and chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2018;22(1):12-17.
7. Hasyuk PA, Hasyuk NV. *Osoblyvosti morfolohichnoyi budovy yasen v normi y pry khronichnykh hinhivitakh: navch. posibn. dlya studentiv vyshchykh medychnykh zakladiv III-IV rivniv akredytatsiyi* [Features of morphological structure of gums in norm and at chronic gingivitis: textbook. manual for students of higher medical institutions of III-IV levels of accreditation]. Ternopil; 2014. 92 p. [Ukrainian]
8. Hasyuk NV. Patohenetychni mekhanizmy tsytolohichnoyi perebudovy slyzovoyi obolonky porozhnyny rota u khvorykh na heneralizovanyy parodontyt [Pathogenetic mechanisms of cytological rearrangement of the oral mucosa in patients with generalized periodontitis]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2015;1:63-66. [Ukrainian]
9. Ahuja R, Almuzian M, Khan A, Pascovici D, Dalci O, Darendeliler MA. A preliminary investigation of short-term cytokine expression in gingival crevicular fluid secondary to high-level orthodontic forces and the associated root resorption: case series analytical study. *Prog Orthod*. 2017;18(1):23. PMID: 28762151. PMCID: PMC5545179. <https://doi.org/10.1186/s40510-017-0177-x>
10. Wang SS, Tang YL, Pang X, Zheng M, Tang YJ, Liang XH. The maintenance of an oral epithelial barrier. *Life Sci*. 2019;227:129-136. PMID: 31002922. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.029>
11. Groeger S, Meyle J. Oral Mucosal Epithelial Cells. *Front Immunol*. 2019;10:208. PMID: 30837987. PMCID: PMC6383680. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00208>
12. Yeroshenko HA. Kharakterystyka kariometrychnykh pokaznykiv mizhzubnoho yasenevoho sosochka v normi [Characteristics of karyometric parameters of the interdental gingival papilla are normal]. *Visnyk problem biolohiyi i medysyny*. 2012;3:134-135. [Ukrainian]
13. Almubarak A, Tanagala K, Papapanou PN, Lalla E, Momen-Heravi F. Disruption of Monocyte and Macrophage Homeostasis in Periodontitis. *Front Immunol*. 2020;11:330. PMID: 32210958. PMCID: PMC7067288. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00330>
14. Doroshenko OM, Doroshenko MV. Otsinka stanu marhinalnoho parodontu v zalezhnosti vid metodyky preparuvannya opornykh zubiv pid chas vyhotovlennya neznimnykh konstruktsiy zubnykh proteziv [Assessment of the condition of the marginal periodontium depending on the method of preparation of abutment teeth in the manufacture of fixed structures of dentures]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO imeni PL Shupyka*. 2013;22(3):42-48. [Ukrainian]
15. Palyvoda II. Vplyv shtuchnykh koronok na stan marhinalnoho parodonta opornykh zubiv [Influence of artificial crowns on the condition of the marginal periodontium of abutment teeth]. *Ukrayinskyy stomatolohichnyy almanakh*. 2011;3:49-51. [Ukrainian]
16. Surboyo MD, Ernawati DS, Budi HS. Oral mucosal lesions and oral symptoms of the SARS-CoV-2 infection. *Minerva Dent Oral Sci*. 2021;70(4):161-168. PMID: 34269548. <https://doi.org/10.23736/S2724-6329.21.04493-9>
17. Engström M, Eriksson K, Lee L, Hermansson M, Johansson A, Nicholas A, et al. Increased citrullination and expression of peptidylarginine deiminases independently of *P. gingivalis* and *A. actinomycetemcomitans* in gingival tissue of patients with periodontitis. *J Translat Med*. 2018;16(1):214. PMID: 30064459. PMCID: PMC6069803. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1588-2>
18. Tang L, Zhou X. D, Wang Q, Zhang L, Wang Y, Huang D. M. TNF receptor-associated factor 6 suppression inhibits inflammatory response to *Porphyromonas gingivalis* in human periodontal ligament cells. *Quintessence Int*. 2011;42(9):787-796.
19. Borenstein A, Fine N, Hassanpour S, Sun C, Oveisi M, Tenenbaum HC, et al. Morphological characterization of para- and proinflammatory neutrophil phenotypes using transmission electron microscopy. *J Periodont Res*. 2018;53(6):972-982. PMID: 30079509. <https://doi.org/10.1111/jre.12595>
20. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Periodontol*. 2018;89(1):28-45. PMID: 29926945. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0163>

21. Zhang P, Fan Y, Li Q, Chen J, Zhou W, Luo Y, et al. Macrophage activating factor: A potential biomarker of periodontal health status. *Arch Oral Biol.* 2016;70:94-99. PMID: 27341461. <https://doi.org/10.1016/j.archoral-bio.2016.06.010>
22. Kaźmierczyk-Winciorek M, Nędzi-Góra M, Słotwińska SM. The immunomodulating role of probiotics in the prevention and treatment of oral diseases. *Cent Eur J Immunol.* 2021;46(1):99-104. PMID: 33897290. PMCID: PMC8056348. <https://doi.org/10.5114/cej.2021.104412>
23. Zorina OA, Amkhadova MA, Khamukova AA, Aleskerov ES, Ajrapetov GA, Demidova AA. Osobennosti osteoimmunologicheskikh aspektov osteorezorbtsii pri periimplantite, khronicheskom parodontite i rake al'veolyarnogo otrostka i al'veolyarnoi chasti chelyustei [Osteoimmunological aspects of periodontal inflammatory destructive changes at periimplantitis, chronic periodontitis and oncological diseases of the oral cavity]. *Stomatologiya.* 2020;99(4):27-32. [Russian]. PMID: 32692516. <https://doi.org/10.17116/stomat20209904127>
24. Tatakis DN, Chambrone L, Allen EP, Langer B, McGuire MK, Richardson CR, et al. Periodontal soft tissue root coverage procedures: a consensus report from the AAP Regeneration Workshop. *J Periodontol.* 2015;86(2):52-55. PMID: 25315018. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140376>
25. Carvalho CV, Saraiva L, Bauer F, Kimura RY, Souto M, Bernardo CC, et al. Orthodontic treatment in patients with aggressive periodontitis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2018;153(4):550-557. PMID: 29602347. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.08.018>

УДК 616.314.17.-076.001.26

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ЯСНАХ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСАХ

Попович І. Ю.

Резюме. *Мета дослідження.* Аналіз літературних джерел з вивченням сучасних поглядів на морфологічні зміни в яснах при запальних процесах.

Матеріали і методи. Огляд та аналіз наукової та медичної літератури на основі баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, NCBI, вивчення яких не перевищує 10 років, включаючи огляди літератури та результати клінічних випробувань.

Результати дослідження та обговорення. Запальні захворювання пародонта мають високу поширеність серед населення та представляють серйозну проблему, особливо серед дорослих, де відзначається тенденція до їх зростання, досягаючи 98% випадків. Проведений аналіз літературних джерел вказує на істотні морфологічні зміни ясен при запальних процесах, які відбуваються як у епітелії так і власній пластинці. При цьому епітелій реагує ознаками порушення зроговіння. При гінгівіті спостерігаються порушення зроговіння епітелію і розвивається явище паракератозу та акантолізу. Цитоплазма клітин шипуватого шару містить зернистість, межі між клітинами втрачають чіткість, ядра пікнотичні, гіперхромні. Визначається різке збільшення кількості глікогену в клітинах шипуватого шару. Відмічається дезорганізація сполучної тканини, що проявляється у вигляді вогнищевої або дифузної гамма-метахромазії. Вогнище запалення чітко відмежоване від оточуючої сполучної тканини фіброзними тяжами, що супроводжується накопиченням PAS-позитивних речовин і глікозоаміногліканів. Зміни мікроциркуляторного русла ясен проявляються розширенням лімфатичних судин, капілярів, венул з діapedезними крововиливами, з проліферацією ендотелію, набуханням базальної мембрани та появою перичелюлярного набряку.

Висновки. Виходячи із даних літератури, спеціальних досліджень, присвячених вивченню тучних клітин та їх впливу на виникнення та перебіг запального процесу в яснах, не проводилося. До цього часу остається відкритим питання типу секреції тканинних базофілів при хронічному катаральному та хронічному гіперпластичному гінгівіті.

Ключові слова: ясна, гінгівіт, пародонтит, пародонтальна кишень, інфільтрація.

ORCID and contributionship:

Ivan Yu. Popovich : 0000-0003-1720-095X ^{A,B,C,D,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR:

Ivan Yu. Popovich

Poltava State Medical University,

Therapeutic Dentistry Department

236 Shevchenko Str., Poltava 36011, Ukraine

tel: +380508896911, e-mail: ivanstomat@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЗВИТОК АОРТИ І СТАНОВЛЕННЯ ТОПОГРАФІЇ ОКРЕМИХ ЇЇ ГІЛОК У РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Незважаючи на впровадження новітніх методів пренатальної діагностики та лікування аномалій судин, пов'язаних із порушенням розвитку аортальних дуг, на теперішній час актуальними питаннями ембріології залишаються закономірності нормального морфогенезу і становлення топографії аорти у внутрішньоутробному періоді людини.

На основі проведеного аналізу джерел сучасної наукової літератури наведено відомості щодо пренатального морфогенезу і становлення топографо-анатомічних взаємовідношень аорти та окремих її гілок. Розглянуті деякі аномалії аорти, а саме детально проаналізовані передумови виникнення уроджених аневризм грудної частини аорти. Проведений аналіз літературних джерел показав, що персистенція та зникнення певних сегментів вентральної і дорсальної аорт, а також аортальних дуг створюють передумови для розвитку різних аномалій аорти. Серйозні клінічні наслідки можуть мати стеноз або атрезія різних частин аортальної дуги.

На основі даних літератури можна зробити припущення про те, що етіологічними чинниками виникнення атрезії стравоходу та трахео-стравохідної нориці є недостатнє кровопостачання стравоходу на ранніх стадіях ембріогенезу та генетичні мутації.

Однією з причин виникнення короткого стравоходу є тривале утримування шлунка у плевральній порожнині передчасно вросаючими у нього судинами аорти. Також дана етіологічна причина може призвести до розвитку стравоходу Барретта.

Однією із причин пролонгації або затримки процесу реканалізації просвіту стравоходу, особливо в критичний період його морфогенезу (7 тиждень внутрішньоутробного розвитку), яка може в подальшому призводити до атрезії та стенозу є облітерація стравохідних гілок грудної частини аорти на ранніх стадіях ембріогенезу.

Тому детальне вивчення пренатального морфогенезу аорти та її топографо-анатомічних взаємовідношень із суміжними органами та структурами є вкрай важливим для розуміння формування вад її розвитку та способів хірургічної корекції.

Ключові слова: аорта, аортальні дуги, грудна аорта, морфогенез, топографія, людина.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету «Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини», № державної реєстрації 0115U002769.

Вступ. Аналіз доступних джерел наукової літератури свідчить про те, що проблемі формування судинної системи внутрішніх органів присвячені окремі дослідження [1-3], однак питання становлення топографії різних ланок вісцеральної судинної системи органів висвітлені недостатньо. Між тим, одними з морфологічних передумов формування варіантів і аномалій будови і топографії внутрішніх органів можуть бути вади розвитку їхніх судин. Не дивлячись на те, що впродовж останніх років покращилася пренатальна діагностика аномалій судин, пов'язаних із порушенням розвитку аортальних дуг, на теперішній час актуальними питаннями ембріології залишаються закономірності нормального морфогенезу і становлення топографії окремих частин аорти, передусім грудної аорти, на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку (ВУР) людини.

Етіологія аневризм грудної аорти є різною. Вони можуть бути наслідком запальних і інфекційних захворювань, дуже частою причиною аневризми є атеросклероз. Окрему групу становлять травматичні і несправжні післяопераційні аневризми. Аневризми спостерігаються і при деяких уроджених захворюваннях (кістозний медіонекроз, синдром Марфана, уроджена звивистість дуги і коарктація аорти) [4], при деяких ендокринологічних захворюваннях, цукровому діабеті. За формою уроджені аневризми грудної аорти розділяють на дві групи: а) мішкоподібні – являють собою локальний випин стінки, який займає не більше половини діаметра аорти; б) веретеноподібні, що утворюються внаслідок рівномірного розширення стінки аорти по всій або більшій частині обводу її певного сегмента [5].

Отже, сучасний розвиток ангіохірургії вимагає від морфологів більш детального з'ясування топографо-анатомічних особливостей артеріальних

судин з врахуванням закономірностей їхнього морфогенезу.

Мета дослідження. Провести аналіз джерел сучасної наукової літератури щодо розвитку і становлення топографо-анатомічних взаємовідношень аорти на ранніх стадіях пренатального періоду онтогенезу людини.

Результати дослідження та їх обговорення. Вважаємо, що не можливо встановити передумови виникнення варіантів та уроджених вад окремих частин аорти та її гілок без врахування відомостей про особливості їхнього пренатального морфогенезу та становлення ембріотопографії.

Як наголошує О.В. Цигикало [6], у зародка людини 6,0 мм ТКД процеси ангіогенезу протікають паралельно з закладкою та диференціюванням бронхолегеневої системи.

Відомо, що основними кровоносними судинами ембріонів на ранніх стадіях розвитку є парні поздовжні артерії – дорсальна і вентральна аорти, які зливаються між собою. В ділянці злиття вентральних аорт утворюється серце, а дорсальні – перетворюються на низхідну аорту. Спереду місця злиття розміщені судини, що з'єднують вентральну і дорсальну аорти, які називаються аортальними дугами. Всього утворюється шість пар дуг, дві з яких перестають функціонувати ще до сформування решти чотирьох пар. Аортальні дуги відходять від аортального мішка, найдистальнішої частини артеріального стовбура. Аортальні дуги занурюються в мезенхіму глоткових дуг і закінчуються в правій та лівій спинних аортах. Аортальний мішок сприяє появі гілки кожної нової дуги, що формується, і таким чином дає початок п'яти парам дуг. Причому п'ята пара дуг або взагалі не утворюється, або залишається рудиментарною, і тільки III, IV і VI пари беруть активну участь у формуванні судин [7-10]. Через це п'ять дуг нумеруються I, II, III, IV і VI. На подальших стадіях ВУР картина змінюється, і деякі судини піддаються повній інволюції [11].

На 27-у добу ВУР I аортальна дуга зникає майже повністю, але залишається її незначна частина, з якої розвивається верхньощелепна артерія. Також досить швидко зникає і II аортальна дуга. Із залишкових частин цієї дуги утворюються під'язикова і стремінцева артерії. III аортальна дуга велика; IV та VI дуги перебувають у процесі розвитку. Слід підкреслити, хоча VI (легенева) дуга нессформована, основна гілка її вже наявна – примітивна легенева артерія [12].

До 29-ї доби ВУР в ембріона повністю зникають I та II аортальні дуги, при цьому III, IV та VI дуги широкі. Стовбурово-аортальний мішок поділений так, що VI дуги є продовженням легеневого стовбура [11, 13].

Зазначимо, що висхідна аорта утворюється внаслідок поділу навіпіл артеріального стовбура, дуга аорти формується з частини вентральної аорти, що не злилася, а також IV лівої аортальної дуги і відрізка лівої дорсальної аорти, який розміщений між місцями відходження IV і VI аортальних дуг.

Згідно з дослідженнями О.В. Цигикало [6] у зародків 8,0 мм ТКД відбувається поділ артеріального стовбура на аорту і легеневий стовбур та трансформація VI пари аортальних дуг, похідними якої є легеневі артерії та артеріальна протока. У зародків цієї вікової групи збільшується кількість внутрішньоорганих первинних судинних утворень у вигляді щілин, які вистелені ендотелієм і містять елементи крові. Локалізуються вони, переважно навколо росткових бруньок бронхів. Однак, трапляються і такі судини, просвіт яких не містить гемангіобластів. Цей факт може свідчити про можливість неангіобластичного шляху розвитку судин із недиференційованої мезенхіми легеневого зачатка, клітини якої перетворюються в ендотелій, минаючи стадію кров'яних острівців. Наприкінці 5-го – на початку 6-го тижня ВУР відбувається остаточний поділ артеріального стовбура на аорту і легеневий стовбур та трансформація аортальних дуг, внаслідок чого у зародка 9,0 мм ТКД чітко виявляються дві легеневі артерії та артеріальна протока.

За даними окремих авторів [14], дуга аорти як анатомічне утворення визначається з 7-го тижня ВУР людини.

Низхідна аорта формується з дорсальних аорт, що злилися [8, 15].

У 7-тижневих передплідів людини від дуги аорти в напрямку до зачатка тимуса, який розміщений у передньому середостінні, прямує судина, діаметром 52 ± 2 мкм, яка на цій стадії ВУР ще не досягає закладки органа та переривається на відстані 64 ± 4 мкм від за груднинної залози. При чому стінка вище вказаної артеріальної судини малодиференційована і представлена ендотелієм, зовні від якого розміщені 2-3 ряди щільно та циркулярно розміщених мезенхімальних клітин. На подальших стадіях ВУР розвиток кровоносних судин тимуса відбувається у двох взаємно перпендикулярних напрямках: з одного боку, вони формуються з «кров'яних острівців», а з іншого – вросвають у закладку тимуса ззовні. Наприкінці 8-го тижня ВУР ретикулоепітеліальна закладка за груднинної залози перетворюється на лімфоепітеліальну. На початку плодового періоду онтогенезу кровопостачання за груднинної залози забезпечується артеріями, що відходять від дуги аорти і внутрішньої грудної артерії [16].

У подальшому відбуваються такі онтогенетичні перетворення: III аортальна дуга формує

загальну сонну артерію і першу частину внутрішньої сонної артерії, решта внутрішньої сонної артерії утворюється з черепної частини спинної аорти. Зовнішня сонна артерія формується з III аортальної дуги. IV аортальні дуги зберігаються з обох боків, при цьому з правої IV аортальної дуги утворюється проксимальний сегмент правої підключичної артерії, а її дистальна частина формується з частини правої спинної аорти і VII міжсегментної артерії. Ліва IV дуга утворює частину дуги аорти між лівою загальною сонною та лівою підключичною артеріями. Слід підкреслити, що ліва підключична артерія розвивається із частини лівої дорсальної аорти, яка розміщена на рівні IV аортальної дуги. Проксимальна частина правої VI аортальної дуги перетворюється на проксимальний сегмент правої легеневої артерії, а дистальна частина цієї дуги втрачає зв'язок зі спинною аортою і зникає. Дистальна частина лівої VI аортальної дуги зберігається впродовж ВУР [12]. З лівої VI аортальної дуги розвивається артеріальна протока Боталла і проксимальний відділ лівої гілки легеневої артерії.

Персистенція та зникнення різних сегментів вентральної і дорсальної аорт і аортальних дуг створюють передумови для відхилень від нормогенезу.

До серйозних наслідків може призвести стеноз або атрезія різних частин аортальної дуги, зокрема: 1) відсутність відділу лівої вентральної аорти між IV і VI аортальними дугами [17, 18]; 2) відсутність IV пари аортальних дуг [19]; 3) відсутність частини дорсальної аорти між гілками лівої підключичної артерії і VI лівої аортальної дуги [20, 21] тощо. У першому випадку висхідна аорта закінчується безіменною артерією, а ліві загальна сонна і підключична артерії отримують кров, що тече через артеріальну протоку Боталла у дистальну частину дуги. При другому типі аномалії кровопостачання безіменної і сонних артерій відбувається через висхідну аорту, а підключичних і низхідної аорти – через артеріальну протоку Боталла. При третьому варіанті низхідна частина аорти є продовженням протоки Боталла [21, 22].

Роздвоєний задній кінець дорсальної аорти представлений початковими частинами пупкових артерій, які стають у подальшому загальними клубовими артеріями і від яких відходять артеріальні стовбури судин нижніх кінцівок. Ембріогенез дорсальної аорти, формування і перерозподіл у процесі розвитку її гілок також пояснює багаточисельні варіанти їхньої топографії [23].

Висловлюється також припущення, що причиною появи атрезії стравоходу та трахео-стравохідної нориці є недостатнє кровопостачання стравоходу на ранніх стадіях ембріогенезу, дефіцит вітамінів в організмі, генетичні фактори [24].

Визначено чотири судинних регіони в межах стравоходу новонародженого: міжреброво-бронховий, щитоподібний, аортальний і лівошлунковий. Перший регіон дуже варіабельний як за розмірами, так і за джерелами кровопостачання [25, 26].

Існують різні думки про причини виникнення короткого стравоходу. Згідно з однією з них короткий стравохід виникає внаслідок утримування шлунка в плевральній порожнині передчасно врослими у нього судинами аорти. Це є причиною появи і стравоходу Барретта [27, 28].

Заслугують уваги дані, отримані під час макромікропрепарування грудної частини стравоходу та грудної аорти в межах заднього середостіння. Із досліджених 70 плодів, у 42 випадках кровопостачання грудного трахео-аортального і ретроперикардального сегментів стравоходу здійснюється однією стравохідною артерією, яка відходить від аорти в проміжку від V до X грудних хребців. Частіше ця артеріальна гілка визначається на рівні VIII грудного хребця. У 16 плодів вищезазначені сегменти стравоходу отримували 2 стравохідні артерії, які відходили від грудної аорти, а у 6 плодів виявлено 3 стравохідні артерії, які також брали початок від грудної частини аорти. Діаметр стравохідних артерій у місці їх відходження від грудної аорти становить $0,9 \pm 0,02$ мм. Ці дані наведені у дослідженнях K. Hanneman, B. Newman, F. Chan [29].

Облітерація стравохідних гілок грудної частини аорти на ранніх стадіях ембріогенезу може бути однією із причин пролонгації або затримки процесу реканалізації просвіту стравоходу і, як наслідок, виникнення таких уроджених вад органу як атрезії, стенози. Тому, одним із критичних періодів морфогенезу стравоходу є 7-ий тиждень ВУР – це період реканалізації стравоходу [30].

Отже, в процесі формування судин, які в подальшому забезпечують кровопостачання ділянок голови і верхніх кінцівок, відбувається зникнення I, II і V пар аортальних дуг і розсмоктування більшої частини правої VI дуги.

Цікавим є той факт, що впродовж пренатального періоду онтогенезу постійно спостерігається зміна, як топографії, так і корелятивних взаємовідношень артеріальних судин із суміжними органами. В розвитку судин виявляється краніо-каудальний градієнт, але при цьому артеріальна система ділянок голови, тулуба і кінцівок розвивається дещо пізніше венозної. Першими розвиваються сегментарні судини тулуба, а судини внутрішніх органів формуються дещо пізніше, при цьому вени внутрішніх органів запізнюються у своєму розвитку в порівнянні з артеріями. Ембріогенез дорсальної аорти, формування і перерозподіл у процесі розвитку її гілок також пояснює багаточисельні варіанти їхньої топографії [31].

Заключення. Поглиблені дані щодо джерел і термінів закладки та пренатального морфогенезу аорти та її гілок стають тим чинником, що інтегрує зазвичай роз'єднані відомості з анатомії і фізіології об'єкта дослідження в єдине морфофункціональне знання про нього, і дозволяє встановити морфологічні передумови виникнення уроджених вад розвитку артеріальних судин та є підґрунтям для

подальших пошуків нових методів та способів оперативних втручань.

Перспективи подальших досліджень. Проведений аналіз літературних джерел щодо пренатального морфогенезу і становлення топографо-анатомічних взаємовідношень аорти засвідчує потребу подальшого з'ясування морфологічних передумов виникнення аномалій судин, пов'язаних із порушенням розвитку аортальних дуг.

References

1. Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis. *Cell*. 2011;146(6):873-87. PMID: 21925313. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.039>
2. Augustin HG, Koh GY. Organotypic vasculature: From descriptive heterogeneity to functional pathophysiology. *Science*. 2017;357(6353):eaal2379. PMID: 28775214. <https://doi.org/10.1126/science.aal2379>
3. Raybaud C. Normal and abnormal embryology and development of the intracranial vascular system. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(3):399-426. PMID: 20561492. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.03.011>
4. Shmydt EYu, Prylutska EYu, Grytsay AO. Rasslayvayushchaya anevryzma aorty kak odna yz vedushchykh prychyn letalnosti pry syndrome Marfana na primere klynycheskogo sluchaya [Stratifying aortic aneurysm as one of the leading causes of mortality in Marfan syndrome on the example of a clinical case]. *Medytsyna neotlozhnykh sostoyanyy*. 2020;16(1):95-99. [Russian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.1.2020.196936>
5. Kuzmychev DE, Chyrkov SV, Ylyna MR, Vyltsev YM. K voprosu dyagnostyky anevryzmy grudnoy chasty aorty [On the diagnosis of thoracic aortic aneurysm]. *Problemy ekspertyzy v medytseyne*. 2013;3:40-42. [Russian]
6. Tsygalko OV. Rozvytok i stanovlennya topografiiyi glavnykh komponentiv koreniv legen lyudyny v prenatalnomu periodi ontogenezu [Development and formation of topography of the main components of human lung roots in the prenatal period of ontogenesis]. Chernivtsi: BDMA; 2002. 108 s. [Ukrainian]
7. Panagouli E, Tsoucalas G, Papaioannou T, Fiska A, Venieratos D, Skandalakis P. Right and left common carotid arteries arising from the branchiocephalic, a rare variation of the aortic arch. *Anat Cell Biol*. 2018;51(3):215-217. PMID: 30310716. PMCID: PMC6172589. <https://doi.org/10.5115/acb.2018.51.3.215>
8. Vaillancourt C, Lafond J. Human embryogenesis: overview. *Methods Mol Biol*. 2009;550:3-7. PMID: 19495694. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-009-0_1
9. Kadir S. *Regional anatomy of the thoracic aorta*. In: *Atlas of normal and variant angiographic anatomy*. 1st ed. Philadelphia: Saunders; 1991, p.19-54.
10. Udan RS, Culver JC, Dickinson ME. Understanding vascular development. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013;2(3):327-46. PMID: 23799579. PMCID: PMC4146572. <https://doi.org/10.1002/wdev.91>
11. Schoenwolf GC, Blei SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's Human Embryology*. 5th ed. 2015. p. 304-327.
12. Besh LV, Matsyura OI, Yaskiv VB, Konyk MV, Petrov VF, Dvorchyn LV, et al. Dosvid dyagnostyky pryrodzhenoyi anomaliiy arterialnoyi systemy v dytyny z bronkhialnoyu obstruktsiyeyu: klinichnyy vypadok ta informatsiyna dovidka [Experience in the diagnosis of congenital anomalies of the arterial system in a child with bronchial obstruction: a clinical case and information]. *Zdorove rebenka*. 2017;12(5):113-118. [Ukrainian]. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.12.5.2017.109283>
13. Suh YJ, Kim GB, Kwon BS, Bae EJ, Noh CI, Lim HG, et al. Clinical Course of Vascular Rings and Risk Factors Associated With Mortality. *Korean Circ J*. 2012;42(4):252-258. PMID: 22563338. PMCID: PMC3341422. <https://doi.org/10.4070/kcj.2012.42.4.252>
14. Lopushnyak LYa, Khmara TV, Marchuk OF, Boychuk OM. Osoblyvosti embriotopografiyi dugy aorty ta yiyi gilok [Features of embryotopography of the aortic arch and its branches]. *Materialy VII Kongresu naukovogo tovarystva anatomiv, gistologiv, embriologiv, topografoanatomiv Ukrayiny*. Odesa, 2-4 zhovtnya 2019 r. Odesa: Bondarenko MO; 2019. s. 106-107. [Ukrainian]
15. Szpinda M. Length growth of the various aortic segments in human fetuses. *Folia Morphol (Warsz)*. 2008;67(4):45-250. PMID: 19085863
16. Rezzani R, Nardo L, Favero G, Peroni M, Rodella LF. Thymus and aging: morphological, radiological, and functional overview. *Age (Dordr)*. 2014;36(1):313-351. PMID: 23877171. PMCID: PMC3889907. <https://doi.org/10.1007/s11357-013-9564-5>
17. Szpinda M, Brazis P, Elminowska-Wenda G, Wiśniewski M. Morphometric study of the aortic and great pulmonary arterial pathways in human fetuses. *Ann Anat*. 2006;188(1):25-31. PMID: 16447909. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2005.08.014>

18. Szpinda M. The normal growth of the thoracic aorta in human fetuses. *Folia Morphol (Warsz)*. 2007;66(2):131-137. PMID: 17594672
19. Gielecki JS, Wilk R, Syc B, Musiał-Kopiejka M, Piwowarczyk-Nowak A. Digital-image analysis of the aortic arch's development and its variations. *Folia Morphol (Warsz)*. 2004;63(4):449-454.
20. Tapia-Nañez M, Landeros-Garcia GA, Sada-Treviño MA, Pinales-Razo R, Quiroga-Garza A, Fernandez-Rodarte BA, et al. Morphometry of the aortic arch and its branches. A computed tomography angiography-based study. *Folia Morphol (Warsz)*. 2021;80(3):575-582. PMID: 32844389. <https://doi.org/10.5603/FM.a2020.0098>
21. Tawfik AM, Sobh DM, Ashamalla GA, Batouty NM. Prevalence and Types of Aortic Arch Variants and Anomalies in Congenital Heart Diseases. *Acad Radiol*. 2019;26(7):930-936. PMID: 30266547. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.08.023>
22. Hirata K. [A metrical study of the aorta and main aortic branches in the human fetus]. *Nihon Ika Daigaku Zasshi*. 1989;56(6):584-591. [Japanese]. PMID: 2606949. <https://doi.org/10.1272/jnms1923.56.584>
23. Akgun V, Battal B, Sari S. Bronchial arteries: normal anatomy, variation and radiologic evaluation. *Surg Radiol Anat*. 2014;36(1):103-104. PMID: 23716139. <https://doi.org/10.1007/s00276-013-1141-1>
24. van Lennep M, Singendonk MMJ, Dall'Oglio L, Gottrand F, Krishnan U, Terheggen-Lagro SWJ, et al. Oesophageal atresia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):26. PMID: 31000707. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0077-0>
25. Geboes K, Geboes KP, Maleux G. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15(1):1-14. PMID: 11355897. <https://doi.org/10.1053/bega.2000.0152>
26. Davidović L, Koncar I, Marković D, Sindjelić R, Colić M. [Injuries of the thoracic aorta and its branches]. *Vo-jnosanit Pregl*. 2011;68(3):257-265. [Serbian]. PMID: 21526554. <https://doi.org/10.2298/VSP1103257D>
27. Mohy-Ud-Din N, Krill TS, Shah AR, Chatila AT, Singh S, Bilal M, et al. Barrett's esophagus: What do we need to know? *Dis Mon*. 2020;66(1):100850. PMID: 30808502. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.003>
28. Berrocal T, Madrid C, Novo S, Gutiérrez J, Arjonilla A, Gómez-León N. Congenital anomalies of the tracheobronchial tree, lung, and mediastinum: embryology, radiology, and pathology. *Radiographics*. 2004;24(1):e17. PMID: 14610245. <https://doi.org/10.1148/rg.e17>
29. Hanneman K, Newman B, Chan F. Congenital Variants and Anomalies of the Aortic Arch. *Radiographics*. 2017;37(1):32-51. PMID: 27860551. <https://doi.org/10.1148/rg.2017160033>
30. Geboes K, Geboes KP, Maleux G. Vascular anatomy of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15(1):1-14. PMID: 11355897. <https://doi.org/10.1053/bega.2000.0152>
31. Nishimura Y, Hsu HH, Wang PC. Detection of initial angiogenesis from dorsal aorta into metanephroi and elucidation of its role in kidney development. *Regen Ther*. 2016;4: 7-35. PMID: 31245485. PMCID: PMC6581801. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2016.01.003>

UDC 611.132.013.018-053.13/.15

Modern Views on the Development of the Aorta and the Formation of the Topography of its Individual Branches in the Early Period of Human Ontogenesis **Stelmakh G. Ya.**

Abstract. Despite the introduction of the latest methods of prenatal diagnosis and treatment of vascular abnormalities linked with impaired aortic arch, currently, relevant issues of embryology are the regularity of normal morphogenesis and topography of the aorta in utero.

The purpose of the study. To analyze the sources of modern scientific literature on the development and formation of topographic and anatomical relationships of the aorta at the early stages of the prenatal period of human ontogenesis.

Results and discussion. Based on the analysis of sources of the modern scientific literature, the information about prenatal morphogenesis and the formation of topographic and anatomical relationships of the aorta and its individual branches is given. Some aortic anomalies were considered, namely the preconditions of congenital aneurysms of the thoracic aorta were analyzed in details. The analysis of literature references demonstrated that the persistence and disappearance of the particular segments of the ventral and dorsal aorta, as well as aortic arches, form the preconditions for the development of different aortic anomalies. Stenosis or atresia of various parts of the aortic arch can have severe clinical consequences.

Based on the information from literature sources, it can be presumed that the etiological factors of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula are poor esophageal blood supply at the early stages of embryogenesis and genetic mutations.

One of the reasons for the short esophagus is the prolonged retention of the stomach at the pleural cavity by prematurely growing aortic vessels. This etiological cause can also lead to the development of Barrett's esophagus.

One of the causes for prolongation or delay of recanalization of the esophageal lumen, mainly in the critical period of its morphogenesis (7 weeks of fetal development), which can lead to atresia and stenosis, is obliteration of the esophageal branches of the thoracic aorta in early embryogenesis.

Conclusion. In-depth data on the sources and timing of laying and prenatal morphogenesis of the aorta and its branches become a factor that combines usually disparate information on the anatomy and physiology of the object of study into a single morpho-functional knowledge about it, and allows to designate morphological conditions for birth defects development of arterial vessels and is the basis for further research of new methods and ways of surgical interventions.

Keywords: aorta, aortic arches, thoracic aorta, morphogenesis, topography, human.

ORCID and contributionship:

Galyna Ya. Stelmakh : 0000-0001-5551-3733^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Galyna Ya. Stelmakh

Bukovinian State Medical University,
Human Anatomy Department
2, Hadyatska St., apt. 2, Chernivtsi 58006, Ukraine
tel: +380952433947, e-mail: galina.stelmakh2019@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА І МОРФОЛОГІЯ

DOI: 10.26693/jmbs07.01.062

УДК 576.371:616.72-002.77-085.092.9

Введенський Д. Б.^{1,2}, Волкова Н. О.¹, Юхта М. С.¹,
Сокіл Л. В.¹, Гольцев А. М.¹**ВПЛИВ КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ НА ДИНАМІКУ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ
В КРОВІ ЩУРІВ З АД'ЮВАНТНИМ АРТРИТОМ**¹ Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, Харків, Україна² Харківський Національний Університет ім. В. Н. Каразіна, Україна

Мета – дослідження динаміки показників запалення в крові щурів з ад'ювантним артритом за умов генералізованого та локального введення кріоконсервованих мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин з жирової та хрящової тканин.

Матеріал та методи. Модель ад'ювантного артриту у щурів-самців індукували субплантарним введенням повного ад'юванта Фрейнда. На 7 добу моделювання тваринам вводили: фізіологічний розчин – контрольна група; кріоконсервовані мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини з жирової або хрящової тканини локально або генералізовано. У якості порівняння була сформована група інтактних тварин. На 14, 21 та 28 добу дослідження в крові експериментальних тварин визначали швидкість осідання еритроцитів, а в сироватці вміст загального білку, С-реактивного білку та ревматоїдного фактору.

Результати. В групі тварин контрольної групи запальний процес мав виражений характер, про що свідчило значне збільшення досліджених показників впродовж усього строку спостереження. Застосування кріоконсервованих мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин з жирової та хрящової тканин на 28 добу спостереження призводило до відновлення вмісту загального білка та швидкості осідання еритроцитів, а також до позитивної динаміки рівня С-реактивного білку та ревматоїдного фактору. У тварин з генералізованим введенням клітин порівняно з локальним було зафіксовано більш виражений терапевтичний ефект. Порівняльна оцінка використання кріоконсервованих мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин з жирової та хрящової тканин показала відсутність значущих змін досліджуваних показників при обох способах введення клітин. Ці дані можуть бути використані для обґрунтування та розробки методик лікування ревматоїдного артриту у клінічній практиці.

Висновки. Клітинна терапія кріоконсервованими мультипотентними мезенхімальними стромальними клітинами з досліджених джерел за умов як локального, так і генералізованого введення тваринам з ад'ювантним артритом чинить модулюючу дію на перебіг запалення.

Ключові слова: ад'ювантний артрит, кріоконсервовані мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини, клітинна терапія, маркери запалення, кров.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Робота виконана в рамках НДР 2.2.6.132 «Використання сучасних клітинних нанобіотехнологій в терапії ревматоїдного артриту», № держ. реєстрації 0120U102974.

Вступ. Проблема терапії ревматологічних захворювань актуальна у всьому світі. За даними ВООЗ запальні захворювання суглобів і сполучної тканини займають друге місце після серцево-судинної патології серед причин, що призводять до інвалідизації та смертності хворих [1]. Слід зазначити, що розвиток ревматоїдного артриту у великій мірі зумовлено наявністю дисфункції імунної системи, яка сприяє переходу гострого запального процесу в хронічну стадію. У той же час тривалий запальний процес призводить до зниження імунологічної реактивності організму. Визначення гематологічних маркерів запалення є одним з головних напрямів при вивченні запальних процесів різного ґенезу, як до так і після терапії. Ефективність лікування артриту як правило не висока, у зв'язку з чим інтенсивно проводяться дослідження альтернативних методів [2], одним з яких є клітинна терапія.

На сьогодні мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини (ММСК) залишаються предметом особливої уваги, оскільки їм властиві здатність до диференціювання, трофічний та імуномодулю-

ючий потенціали, вони здатні підтримувати гемопоез та продукувати цитокіни, хемокіни і фактори росту [3]. В цілому, такі властивості роблять ММСК одним з головних кандидатів для біотехнологічних та тканинно-інженерних розробок. А оскільки ці клітини можуть задіяти складні механізми, які організм природно використовує для модуляції та відновлення дисбалансу імунітету, терапія ММСК має потенціал для лікування та корегування аутоімунних розладів, у тому числі ревматоїдного артриту, засобами, які звичайним препаратам поки що недоступні. В цьому напрямку наразі проводиться багато досліджень, проте в роботах використовують ММСК, отримані з різних джерел, застосовують дуже різноманітні схеми лікування та дозування. Зокрема, терміни клітинної терапії та способи введення ММСК залишаються неврегульованими [2-4].

Метою роботи було дослідження динаміки маркерів запалення в крові щурів з ад'ювантним артритом за умов генералізованого та локального введення кріоконсервованих мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин з жирової та хрящової тканин.

Матеріал та методи дослідження. Тварин утримували на базі віварію ІПКіК НАН України в пластикових клітинах (по п'ять тварин на клітку) при контрольованій температурі (18–22° С), вологості (30% –70%) та освітленні (світло вмикається з 8 ранку до 8 вечора) зі стандартною дієтою та вільним доступом до їжі та води. Експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Первинну суспензію клітин з жирової (ЖТ) та хрящової (ХТ) тканин щурів-самців віком 12-14 тижнів (n = 5) отримували з відповідних біоптатів шляхом ферментативної обробки [5]. У роботі були використані стандартні умови культивування при 37°С в атмосфері 5% CO₂ з використанням інкубатора (Sanyo, Японія). Середовище культивування складалося з IMDM (PAA, Австрія), 10% ембріональної сироватки (ЕС) великої рогатої худоби (HyClone, США), канаміцину (150 мкг/мл) (Фармак, Україна) та амфотеріцину Б (5 мкг/мл) (PAA). В роботі використовували клітинні культури 2 пасажу. Кріоконсервування здійснювали в кріопробірках об'ємом 1 мл (Nunc, США) під захистом 10% ДМСО (ПанЕко, Росія) з додаванням 20% ЕС. Швидкість охолодження складала 1 °С/хв до -80°С з подальшим зануренням у рідкий азот. Кріо-

консервовані ММСК (КрММСК) зберігали в умовах низькотемпературного банку. Безпосередньо перед введенням їх відігрівали на водяній бані (40°С) та видаляли кріопротектор.

Модель ад'ювантного артриту (АА) у щурів-самців індукували субплантарним введенням повного ад'юванта Фрейнда (SantaCruz, USA) в дозі 0,25 мл. На 7 добу моделювання АА тваринам вводили: контрольна група (n = 5) – фізіологічний розчин; група 1 (n = 5) – КрММСК ЖТ в дозі 0,25·10⁶ клітин локально; група 2 (n = 5) – КрММСК ХТ в дозі 0,25·10⁶ клітин локально; група 3 (n = 5) – КрММСК ЖТ в дозі 0,5·10⁶ клітин генералізовано; група 4 (n = 5) – КрММСК ХТ в дозі 0,5·10⁶ клітин генералізовано. Також була сформована група інтактних тварин (n = 5).

На 14, 21 та 28 добу в крові визначали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), в сироватці – вміст загального білку, С-реактивного білку (СРБ) та ревматоїдного фактору (РФ). Вимірювання проводили на біохімічному аналізаторі СЕМ 7 (ERBA, Чеська Республіка) за допомогою відповідних тест-систем «Randox» (Великобританія).

Достовірність відмінностей оцінювали в програмі «Statistika 8» (StatSoft Inc., США) за допомогою критеріїв Крускала-Уолліса і Фрідмана відповідно для незалежних та залежних вибірок, а також критерію Ньюмана-Кейлса для апостеріорних порівнянь (P < 0,05).

Результати дослідження та їх обговорення.

У місці ін'єкції повного ад'юванта Фрейнда спостерігалися ознаки запалення суглобів (почервоніння, набряклість, гіперемія), які в групі контролю були чітко виражені на протязі всього експерименту, а у тварин з клітинною терапією зазначені ознаки мали загасаючий характер.

Відомо, що вміст загального білку в крові може наростати при розвитку запалення в результаті запуску каскаду імунних процесів [6]. Отримані в роботі результати свідчили, що у тварин контрольної групи показник вмісту загального білку перевищував значення інтактних тварин протягом усього строку експерименту (табл. 1). У тварин, які отримували клітинну терапію як за умов локального (група 1 та 2), так і генералізованого введення (група 3 та 4), динаміка вмісту загального білку мала тенденцію до зниження з 14 доби спостереження та на 21 і 28 добу статистично не відрізнялася від відповідного показника в групі інтактних тварин.

Показники периферичної крові важливі не лише для діагностичних і прогностичних критеріїв перебігу ревматоїдного артриту, а й як відображення ефективності лікування. Одним з показників, які реагують на наявність запального процесу в організмі, є ШОЕ, яка залежить як від властивостей еритроцитів, так і від ступеня їх агрегації. У крові

Таблиця 1 – Вплив терапії КрММСК ЖТ та ХТ на динаміку вмісту загального білку (г/л) в сироватці крові щурів з АА ($x \pm SD$; $n = 5$)

Групи	Термін спостереження, доба		
	14	21	28
Інтакт	98,5 $\pm$ 2,6 ^{a;k}	97,2 $\pm$ 2,3 ^{a;k}	98,8 $\pm$ 2,1 ^{a;k}
Контроль	123,6 $\pm$ 2,5 ^{b;k}	120,2 $\pm$ 3,2 ^{b;k}	111,6 $\pm$ 2,5 ^{b;l}
Група 1	102,3 $\pm$ 2,7 ^{c;k}	95,4 $\pm$ 2,1 ^{a;l}	96,5 $\pm$ 1,5 ^{a;l}
Група 2	108,9 $\pm$ 2,1 ^{c;k}	97,8 $\pm$ 2,5 ^{a;l}	99,2 $\pm$ 2,1 ^{a;l}
Група 3	101,5 $\pm$ 2,3 ^{c;k}	98,8 $\pm$ 2,4 ^{a;l}	96,7 $\pm$ 2,8 ^{a;l}
Група 4	100,1 $\pm$ 2,1 ^{c;k}	99,5 $\pm$ 2,3 ^{a;l}	95,4 $\pm$ 2,3 ^{a;l}

Примітки: ^{a, b, c} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному стовпці таблиці ($P < 0,05$); ^{k, l} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному рядку таблиці ($P < 0,05$).

щурів контрольної групи відзначалося підвищення показнику ШОЕ в порівнянні з інтактними тваринами протягом всього строку спостереження, а саме: на 14 добу в 4,9 рази, на 21 добу в 4,4 рази та на 28 добу в 2,4 рази (**табл. 2**). Слід зазначити, що в усіх експериментальних групах досліджений показник мав тенденцію до нормалізації починаючи з 14 доби. На 28 добу ШОЕ в групах 1 та 2 статистично не відрізнялась від інтактних тварин. В групах 3 та 4 досліджений показник був відповідно в 1,8 і 1,7 рази нижче порівняно з контролем, однак нормалізації цього показника на відміну від перших двох експериментальних груп не відбулося.

Таблиця 2 – Вплив терапії КрММСК ЖТ та ХТ на динаміку ШОЕ (мм/год) в крові щурів з АА ($x \pm SD$; $n = 5$)

Групи	Термін спостереження, доба		
	14	21	28
Інтакт	3,37 $\pm$ 0,85 ^{a;k}	2,87 $\pm$ 0,45 ^{a;k}	3,87 $\pm$ 0,61 ^{a;k}
Контроль	16,58 $\pm$ 1,03 ^{b;k}	12,55 $\pm$ 0,94 ^{b;l}	9,27 $\pm$ 0,91 ^{b;m}
Група 1	7,55 $\pm$ 0,43 ^{c;k}	6,21 $\pm$ 0,49 ^{c;l}	4,08 $\pm$ 0,63 ^{a;m}
Група 2	7,12 $\pm$ 0,47 ^{c;k}	5,76 $\pm$ 0,54 ^{c;l}	3,97 $\pm$ 0,48 ^{a;m}
Група 3	8,45 $\pm$ 0,72 ^{c;k}	6,54 $\pm$ 0,41 ^{c;l}	5,27 $\pm$ 0,46 ^{c;m}
Група 4	8,21 $\pm$ 0,75 ^{c;k}	6,38 $\pm$ 0,44 ^{c;l}	5,56 $\pm$ 0,55 ^{c;m}

Примітки: ^{a, b, c} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному стовпці таблиці ($P < 0,05$); ^{k, l, m} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному рядку таблиці ($P < 0,05$).

Ще одним показником активності запального процесу в організмі є рівень «білків гострої фази запалення», і зокрема С-реактивного білка – класичного гострофазового білка плазми крові, який розглядається як найбільш чутливий лабораторний маркер інфекції, запалення і тканинного ушкодження. Отримані результати наведені в **таблиці 3**.

У тварин контрольної групи відзначалося підвищення показнику СРБ протягом всього строку експерименту, а саме: на 14 добу в 8,6 рази, на

21 добу в 6,6 рази та на 28 добу в 5,2 рази стосовно відповідних показників у інтактних тварин. У тварин з клітинною терапією досліджений показник мав тенденцію до нормалізації починаючи з 14 доби. Так, в сироватці крові тварин груп 1 та 2 вміст СРБ був нижчим відповідно в 1,8 та 1,7 рази стосовно контролю на 28 добу. Показник СРБ в групах 3 та 4 на 28 добу був нижчим в 2,2 рази стосовно контролю. В групі тварин з генералізованим введенням КрММСК відновлення вмісту СРБ відбувалось швидше. Однак слід зазначити, що в усіх експериментальних групах досліджений показник не досягав рівня інтактних тварин.

Таблиця 3 – Вплив терапії КрММСК ЖТ та ХТ на динаміку вмісту СРБ (мг/л) в сироватці крові щурів з АА ($x \pm SD$; $n = 5$)

Групи	Термін спостереження, доба		
	14	21	28
Інтакт	3,5 $\pm$ 0,7 ^{a;k}	3,4 $\pm$ 0,2 ^{a;k}	3,6 $\pm$ 0,4 ^{a;k}
Контроль	30,2 $\pm$ 3,5 ^{b;k}	22,5 $\pm$ 2,3 ^{b;l}	18,7 $\pm$ 1,4 ^{b;m}
Група 1	23,4 $\pm$ 1,6 ^{c;k}	16,5 $\pm$ 1,5 ^{c;l}	10,4 $\pm$ 0,9 ^{c;m}
Група 2	25,8 $\pm$ 1,7 ^{c;k}	15,7 $\pm$ 1,2 ^{c;l}	11,2 $\pm$ 1,0 ^{c;m}
Група 3	21,7 $\pm$ 2,2 ^{d;k}	12,3 $\pm$ 0,7 ^{d;l}	8,4 $\pm$ 0,6 ^{d;m}
Група 4	23,1 $\pm$ 1,9 ^{c,d;k}	11,7 $\pm$ 0,9 ^{d;l}	8,6 $\pm$ 0,6 ^{d;m}

Примітки: ^{a, b, c, d} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному стовпці таблиці ($P < 0,05$); ^{k, l, m} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному рядку таблиці ($P < 0,05$).

Одним з основних серологічних маркерів ревматоїдного артриту є РФ. Тому наступним етапом роботи було визначення динаміки зміни цього фактору в сироватці крові тварин дослідних груп (**табл. 4**).

Підвищення показнику РФ у щурів контрольної групи спостерігали протягом всього строку експерименту, а саме: на 14 добу в 1,9 рази, на 21 добу в 2,9 рази та на 28 добу 3,6 рази стосовно відповідних показників у інтактних тварин. У тварин з клітинною терапією досліджений показник мав тенденцію до зниження починаючи з 14 доби. Так вміст РФ в сироватці крові тварин груп з локальним введенням (група 1 та 2) на 28 добу був відповідно в 2,6 та 2,5 рази нижче стосовно контролю. В групі тварин з генералізованим введенням (групи 3 та 4) відновлення вмісту РФ в крові експериментальних тварин відбувалось більш інтенсивно, що на 21 та 28 добу призводило до його зниження відповідно в 2,1 та 2,7 рази стосовно групи контрольних тварин. Однак слід зазначити, що в усіх експериментальних групах досліджений показник не досягав рівня інтактних тварин.

Отримані результати свідчили, що у тварин контрольної групи був наявний виражений запальний процес, про що свідчило різке збільшення у

Таблиця 4 – Динаміка вмісту РФ (МО/мл) в сироватці крові щурів з АА за умов терапії КрММСК ЖТ та ХТ ($x \pm SD$; $n = 5$)

Групи	Термін спостереження, доба		
	14	21	28
Інтакт	5,7±0,3 ^{a;k}	5,2±0,5 ^{a;k}	5,4±0,6 ^{a;k}
Контроль	10,8±0,5 ^{b;k}	15,2±0,4 ^{b;l}	19,5±0,5 ^{b;m}
Група 1	8,6±0,3 ^{c;k}	8,9±0,6 ^{c;k}	7,6±0,4 ^{c;l}
Група 2	8,8±0,6 ^{c;k}	8,7±0,5 ^{c;k}	7,9±0,3 ^{c;l}
Група 3	8,1±0,2 ^{c;k}	7,3±0,6 ^{d;l}	7,2±0,5 ^{c;l}
Група 4	8,5±0,4 ^{c;k}	7,4±0,5 ^{d;l}	7,3±0,6 ^{c;l}

Примітки: ^{a, b, c, d} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному стовпці таблиці ($P < 0,05$); ^{k, l, m} вказують на значення, які значуще відрізнялися в одному рядку таблиці ($P < 0,05$)

крові рівня СРБ, ШОЕ та РФ. На тлі клітинної терапії відзначалися більш низькі показники досліджених маркерів відносно контролю. Ці результати дозволяють говорити про протизапальну дію КрММСК з досліджених джерел.

В наших попередніх дослідженнях було показано, що КрММСК здатні впливати на репаративно-регенеративні процеси в організмі тварин з запальним процесом як в гострій, так і в хронічній фазі [7, 8]. Локальне та генералізоване введення КрММСК з жирової та хрящової тканин призводило до корекції перебігу експериментального АА у щурів. Застосування локального методу введення клітин порівняно з генералізованим мало більш потужний вплив на відновлення гістоструктури, вмісту глікозаміногліканів та COX-2 в хрящовій тканині у щурів із АА.

За сукупністю проаналізованих маркерів можна стверджувати про наявність тенденції до нормалізації в перебігу запального процесу у експериментальних тварин з АА та введенням клітинних препаратів – КрММСК з жирової та хрящової тканин. Слід зазначити, що вірогідної різниці між зазначеними джерелами клітин в показниках запалення крові не було виявлено. Однак, більш виражений корегуючий вплив генералізованого введення КрММСК на протікання запального процесу у тварин з АА ймовірно пов'язаний з імунomodуючими властивостями досліджених пре-

паратів. За даними авторів [9, 10] для активації імуносупресивної функції ММСК в організмі відбувається запуск механізмів дії IFN- γ окремо або разом з TNF α , IL-1 α та IL-1 β . Важливими і найбільш вивченими об'єктами імунomodуючої дії ММСК в організмі ссавців є Т-лімфоцити. Великою кількістю робіт показано, що ММСК здатні пригнічувати проліферацію Т-лімфоцитів, активованих поліклональними мітогенами, алогенними клітинами або специфічними антигенами [11, 12]. Отже, отримані результати коригуючого впливу КрММСК на маркери запалення дозволяють зробити висновок про можливість використання в лікуванні ревматоїдного артриту досліджуваних культур клітин як при локальному, так і при генералізованому введенні. Це є підставою для розгляду внутрішньовенного введення як альтернативи або доповнення до локальної ін'єкції клітинного матеріалу в суглоб.

Висновки

1. Локальне та генералізоване введення КрММСК з жирової та хрящової тканин чинить модулюючу дію на перебіг експериментального ад'ювантного артриту у щурів.
2. Вміст загального білку, С-реактивного білку, ревматоїдного фактору, а також швидкість осадження еритроцитів у крові тварин після клітинної терапії КрММСК мають позитивну відновлювальну динаміку як у випадку застосування клітин з жирової, так і з хрящової тканин.
3. Використання генералізованого способу введення клітин порівняно з локальним призводить до більш вираженого ефекту відновлення маркерів запалення у щурів з ад'ювантним артритом.
4. Ці дані можуть бути використані для обґрунтування та розробки методів лікування ревматоїдного артриту у клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень. Важливим питанням, яке потребує подальших досліджень, є визначення показників клітинної ланки імунітету у тварин із ад'ювантним артритом та терапією КрММСК з жирової та хрящової тканин.

References

1. Bullock J, Rizvi S, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment. *Med Princ Pract.* 2018;27(6):501-507. PMID: **30173215**. doi: 10.1159/000493390.
2. To K, Khan W. Mesenchymal Stem cell transplantation in rheumatoid arthritis. In: Pham P, Ed. *Stem cells in clinical applications. Springer: Cham*; 2019. doi: 10.1007/978-3-030-23421-8_4
3. Freitag J, Bates D, Boyd R, Shah K, Barnard A, Huguenin L, et al. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy - a review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):1-13. PMID: 27229856. PMCID: PMC4880954. doi: 10.1186/s12891-016-1085-9
4. Fu Y, Karbaat L, Wu L, Leijten J, Both SK, Karperien M. Trophic effects of mesenchymal stem cells in tissue regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2017;23(6):515-528. PMID: **28490258**. doi: 10.1089/ten.TEB.2016.0365

5. Volkova NA, Yukhta MS, Goltsev AN. Morphological and functional characteristics of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from bone marrow, adipose tissue and tendons. *Cell and Organ Transplantation*. 2016;4(2):200-205. doi: 10.22494/cot.v4i2.64
6. Perez L. Acute phase protein response to viral infection and vaccination. *Arch Biochem Biophys*. 2019;671:196-202. PMID: 31323216. PMCID: PMC7094616. doi: 10.1016/j.abb.2019.07.013
7. Volkova NA, Yukhta MS, Yurchuk TA, Ivanova ED, Stepanuk LV, Pavlovich EV, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells of bone marrow in therapy of chronic inflammation of the murine ovaries. *Biotechnol Acta*. 2014;7(5):35-42. doi: 10.15407/biotech7.05.035
8. Vvedenskyi DB, Volkova N.O, Yukhta MS, Ashukina NO, Goltsev AM. Course correction of adjuvant arthritis with cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells. *Regul Mech Biosyst*. 2021;12(3):545-553. doi: 10.15421/02217
9. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2006;24(2):386-398. PMID: 16123384. doi: 10.1634/stemcells.2005-0008
10. Tabera S, Perez-Simon JA, Diez-Campelo M. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes *Haematologica*. 2008;93(9):1301-1309. PMID: 18641017. doi: 10.3324/haematol.12857
11. Zhou Y, Yamamoto Y, Xiao Z, Ochiya T. The immunomodulatory functions of mesenchymal stromal/stem cells mediated via paracrine activity. *J Clin Med*. 2019;8(7):1025. PMID: 31336889. PMCID: PMC6678920. doi: 10.3390/jcm8071025
12. Fan XL, Zhang Y, Li X, Fu QL. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(14):2771-2794. PMID: 31965214. PMCID: PMC7223321. doi: 10.1007/s00018-020-03454-6

UDC 576.371:616.72-002.77-085.092.9

Influence of Cell Therapy on the Dynamics of Inflammatory Markers in Blood of Rats with Adjuvant Arthritis

Vvedenskyi D. B., Volkova N. O., Yukhta M. S., Sokil L. V., Goltsev A. M.

Abstract. The purpose of the study was to investigate the dynamics of inflammation in blood of the rats with adjuvant arthritis under the conditions of generalized and local administration of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose and cartilage tissues.

Materials and methods. A model of adjuvant arthritis in male rats was induced by subplantar administration of Freund's complete adjuvant. On the 7th day of modeling, experimental animals were administered: control group – saline; experimental group 1 and 2 – cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose or cartilaginous tissue locally; experimental group 3 and 4 – cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose or cartilaginous tissue generalized. Groups of intact animals served as control. On days 14, 21 and 28 erythrocyte sedimentation rate was determined in blood, and content of total protein, C-reactive protein and rheumatoid factor were measured in serum.

Results and discussion. In the control group of animals, the inflammatory process was pronounced, as evidenced by a significant increase in the studied parameters throughout the observation period. The use of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose and cartilaginous tissues led to the restoration of the total protein content and erythrocyte sedimentation rate on the 28th day of observation, as well as positive dynamics in the level of C-reactive protein and rheumatoid factor. Generalized administration of cells had a more pronounced therapeutic effect compared to the animals with local one. A comparative assessment of the use of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose and cartilaginous tissues showed the absence of significant changes in the studied parameters both with studied ways of cell administration. These data can be used to justify and develop methods of treating arthritis in clinical practice. But important issue that needs further research is the determination of cell immunity in the animals with adjuvant arthritis and treatment of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from adipose and cartilage tissues.

Conclusion. Cell therapy with the use of cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells from the investigated sources provided by both local and generalized administration to animals with adjuvant arthritis has a modulating effect on the course of inflammation.

Keywords: adjuvant arthritis, cryopreserved multipotent mesenchymal stromal cells, cell therapy, markers of inflammation, blood.

ORCID and contribution ship:

Dmytro Vvedenskyi : 0000-0002-0169-9592 ^{A,B,C,D,F}

Nataliia Volkova : 0000-0003-1832-6116 ^{A,B,D,E,F}

Mariia Yukhta : 0000-0001-9124-8455 ^{B,C,D,F}

Larisa Sokil : 0000-0002-8702-7374 ^{B,F}

Anatoliy Goltsev : 0000-0002-5289-5876 ^{A,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Nataliia O. Volkova

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy
of Sciences of Ukraine,
Cryopathophysiology and Immunology Department
23, Pereyaslavskaya Str., Kharkiv 61016, Ukraine
tel: 0661298597, e-mail: volkovana781@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ СОХ-2 В РІЗНИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ ПІДТИПАХ ІНВАЗИВНОГО ПРОТОКОВОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²Західноукраїнська гістологічна лабораторія, Львів, Україна

Метою дослідження було визначити роль СОХ-2 у розвитку та прогресуванні молекулярних підтипів інвазивного протокового раку грудної залози шляхом порівняння ступеня експресії СОХ-2 при різних клініко-патологічних прогностичних параметрах.

Матеріали та методи. Проведене комплексне морфологічне, в тому числі імуногістохімічне дослідження 193 випадків інвазивного протокового раку грудної залози. Загальногістологічна обробка зразків виконувалася відповідно до стандартної методики. Імуногістохімічні дослідження для СОХ-2, ER, PR, c-erbB2, Ki-67 проводилися відповідно до протоколу виробника з необхідними контролюми. Ступінь злоскісності визначався за модифікованою схемою P. Scarff, H. Bloom і W. Richardson. Експресію СОХ-2 оцінювали напівкількісно за допомогою системи підрахунку *Histoscore* у 86 випадків. Імунореактивний показник визначали як добуток позитивних клітин та інтенсивності забарвлення зі значенням від 0 до 12. Розподіл пухлин зі слабкою або сильною експресією СОХ-2 визначався на рівні граничного показника 6. Порівняння ступеня експресії СОХ-2 при різних клініко-патологічних параметрах оцінювали за допомогою критерію Пірсона χ^2 . Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати. Імуногістохімічне дослідження показало надмірну експресію пухлинними клітинами СОХ-2 у 53,49 [42,95-63,87] % випадків інвазивного протокового раку грудної залози, переважно у пацієнток пременопаузального віку. Підвищена експресія СОХ-2 визначалася в пухлинах з метастазами в регіонарні лімфатичні вузли (53,66 [38,46-68,52] % - 63,64 [34,52-88,13] %), великим розміром (73,81 [59,63-85,82] % - 85,71 [52,74-99,97] %), запущеною клінічною стадією (65,12 [54,78-74,78] %), з низьким ступенем диференціації G3 (80,95 [61,88-94,45] %), негативним статусом ER та надмірною експресією HER-2/neu. Надмірна експресія СОХ-2 переважала у віці до 50 років (69,23 [54,04-82,54] %), у хворих з потрійно-негативним фенотипом карциноми (75,00 [54,26-91,01] %) та Her2/neu+ фенотипом інвазивного протокового раку грудної залози (73,68 [52,19-90,47] %).

Висновки. Надекспресія СОХ-2 була пов'язана з такими чинниками несприятливого прогнозу, як молодий вік пацієнток, метастатичне ураження лімфатичних вузлів, великі розміри пухлини, низький ступінь диференціації G3, негативний статус ER та гіперекспресія HER-2/neu, і асоціюється зі збільшенням ризику виникнення рецидивів хвороби, прогресуванням пухлинного процесу, збільшенням ризику смерті. Надмірна експресія СОХ-2 може бути ознакою агресивного фенотипу з метастатичним потенціалом, залежати від гормонального статусу і бути корисною як прогностичний біомаркер інвазивного протокового раку грудної залози.

Ключові слова: інвазивний протоковий рак грудної залози, експресія СОХ-2, чинники прогнозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно НДР кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики», № державної реєстрації 0118U000100.

Вступ. Рак грудної залози є одним з найбільш часто діагностованих онкологічних захворювань і основною причиною смерті від раку серед жінок у західному світі [1, 2]. Системне лікування покращує безрецидивну і загальну виживаність пацієнтів з раком грудної залози [3]. Показання до системного лікування ґрунтуються на прогностичних чинниках [4], разом з тим прогностичні чинники оцінюють ризик рецидиву у пацієнта за відсутності системної терапії і включають вік на момент встановлення діагнозу, гістологію і ступінь злоскісності пухлини, розмір пухлини, рецепторний статус і стан лімфатичних вузлів. Прогностичні чинники оцінюють чутливість пухлини до специфічного лікування, наприклад, експресію рецептора естрогену (ER) для ендокринної терапії та надмірну експресію/ампліфікацію рецептора 2 епідермального фактора росту людини (HER2) для трастузумабу.

Прогностичні чинники стають все більш важливими, оскільки відносний ризик смерті від раку

грудної залози зменшується завдяки ранній діагностиці та вдосконаленню лікування. За останні десятиліття проведено велику кількість досліджень з вивчення нових прогностичних чинників на основі молекулярної характеристики пухлин у хворих на рак грудної залози. Визначення геномних порушень, детермінуючих розвиток пухлини, ступінь її злоякісності, метастатичний потенціал і швидкість прогресії є пріоритетною областю молекулярно-генетичних досліджень у сучасній онкології. У зв'язку з цим на головне місце в прогнозуванні пухлин виходить молекулярна морфопатологія, яка враховує наявність чи відсутність онкогенів і супресорів пухлинного росту (молекулярно-біологічних маркерів) у клітинах. Відмінності в експресії певних маркерів можуть пояснити, чому порівнювані за поширеністю і гістологічною структурою пухлини відрізняються за агресивністю перебігу захворювання. Визначення молекулярно-біологічних маркерів у тканині пухлини може надати додаткову інформацію про біологічну поведінку пухлини: швидкість її росту, здатність до інвазії і метастазування, стійкість до хіміопрепаратів.

В останні роки активно вивчаються експресія циклооксигенази-2 (COX-2) у передпухлинних утвореннях та злоякісних пухлинах грудної залози, можливі механізми реалізації та значення експресії і гіперекспресії ензиму для прогнозу раку грудної залози [5, 6]. Частота експресії COX-2 у злоякісних новоутвореннях грудної залози значно варіює – від 5 до 100% [7]. Експресія COX-2 є патологічною та індукується різними стимулюючими чинниками, фермент відіграє важливу роль у проліферації клітин. Експресія COX-2 пов'язана з неоваскуляризацією, пригніченням апоптозу, стимуляцією росту клітин та пригніченням імунітету.

Оскільки експресія COX-2 регулюється цитокінами та факторами росту, фермент відіграє важливу й багатогранну роль у проліферації клітин [8]. Існують дані про спільний стимулюючий вплив циклооксигенази-2 з фактором некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіном-1 на транскрипцію фактора росту ендотелію судин (VEGF) та його рецепторів, що призводить до неоангіогенезу [9]. Можливості використання COX-2 як фактора ризику виникнення рецидивів раку грудної залози представлені в дослідженнях, в яких ризик рецидивування при COX-позитивних пухлинах досягає 67%, при COX-негативних пухлинах – 24% [10].

Таким чином, попередні дані вказують на важливу роль COX-2 у пухлинній трансформації, проліферації клітин і неоваскуляризації, тому оцінка експресії COX-2 є важливим прогностичним чинником перебігу різних молекулярних підтипів раку грудної залози, як і доцільність виділення COX-позитивних пухлин в окрему групу для оптимізації

лікувальної тактики та використання можливостей таргетного контролю експресії ензиму. Це може бути важливим, особливо для ендокринної терапії, оскільки COX-2 каталізує перетворення арахідонової кислоти в простагландини, що стимулює ароматазу і, таким чином, утворення естрогенів.

Мета дослідження. Визначення ролі COX-2 у розвитку та прогресуванні молекулярних підтипів інвазивного протокового раку грудної залози шляхом порівняння ступеня експресії COX-2 при різних клініко-патологічних прогностичних параметрах.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом теперішньої наукової роботи були дані аналізу історій хвороби, амбулаторних карт диспансерного спостереження 193 пацієнток з інвазивним протоковим раком грудної залози, які проходили спеціалізоване протипухлинне лікування на базі Комунального некомерційного підприємства Львівської Обласної Ради «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр» у 2017 році. Клініко-патологічні характеристики включали розмір пухлини, статус лімфатичних вузлів, стадію, стан ER, PR, HER2/neu, відсутність доопераційного лікування, відсутність віддалених метастазів. З урахуванням того, що досліджуваний матеріал набиралася за 2017 рік, згідно з національними та міжнародними рекомендаціями використовувалася класифікація TNM сьомого видання. У всіх випадках діагноз інвазивного протокового раку грудної залози був верифікований гістологічно. Гістологічний тип раку встановлювався відповідно до рекомендацій BOO3 [11]. Ступінь злоякісності визначався за модифікованою схемою P. Scarff, H. Bloom і W. Richardson [12].

Після вивчення клініко-патоморфологічної інформації і розподілу вибірки на молекулярні підтипи відповідно консенсусу St. Gallen 2015 [13] були сформовані групи спостережень: люмінальний А підтип (79 випадків); люмінальний В підтип (43 випадки); Her2/neu (39 випадків); потрійно-негативний (32 випадки).

Гістологічні дослідження операційного матеріалу проводилися із застосуванням універсального світлового мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH). Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p., ухвалені комісією з питань етики наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Загальногістологічна обробка зразків тканин інвазивного протокового раку грудної залози виконувалася за стандартними методиками. Імуногістохімічні дослідження (ІГХ) проводили в серійних парафінових зрізах тканини пухлини з використанням моноклональних антитіл. Інкубацію з первинними антитілами проводили згідно інструкцій фірм-виробників, візуалізацію ІГХ-реакції виконували з використанням системи детекції DAKO EnVision+System з діамінобензидином («DAKO», США). Зрізи дозобарвлювали гематоксиліном Майєра та заключали в канадський бальзам. ІГХ дослідження для COX-2 (моноклональні кролячі антитіла, Clone SP21, Thermo scientific), рецептора естрогену ER (моноклональні кролячі антитіла, Clone SP1, Dako), рецептора прогестерону PR (моноклональні мишачі антитіла PgR 636, Dako Flex), c-erbB2 (моноклональні кролячі антитіла до Her2/neu, Clone SP3, Thermo scientific) і білка Ki-67 (моноклональні мишачі антитіла, clone MIB-1, Dako) проводилося відповідно до протоколу виробника з необхідними контролюми. Для зразків зі статусом Her2/neu 2+ за результатами імуногістохімічного дослідження була проведена флуоресцентна гібридизація in situ (FISH).

Оцінка імуногістохімічного забарвлення.

Позитивна експресія ER і PR була встановлена, коли $\geq 1\%$ неопластичних клітин показали позитивну ядерну експресію будь-якої інтенсивності [14]. Оцінку статусу ER та PR проводили згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології/Коледжу американських патологів (ASCO/CAP) щодо тестування ER та PR ІГХ. Поріг між низькою і високою ядерною експресією Ki-67 був встановлений на рівні $\geq 20\%$ позитивних клітин згідно Консенсусу St. Gallen 2015. Для Her2/neu ІГХ розглядалося лише мембранне забарвлення, а більше 10% сильної мембранної позитивності було прийнято як позитивне (3+) Her2/neu відповідно до рекомендацій CAP.

Експресію COX-2 оцінювали також напівкількісно за допомогою системи підрахунку *Histoscore*. Ґрунтуючись на опублікованих даних щодо можливих граничних меж, у даному дослідженні використовували просту систему оцінки, яка була ідентичною системі оцінки, що використовувалася для оцінки статусу гормональних рецепторів у пацієнтів з карциномою грудної залози [14, 15], і в якій експресію COX-2 оцінювали відповідно до відсотка позитивних клітин та інтенсивності забарвлення. Відсоток позитивних клітин оцінювався як 0 (0% позитивних клітин), 1 (до 10% позитивних клітин), 2 (11–50% позитивних клітин), 3 (51–80% позитивних клітин) або 4 (більше 81%). Інтенсивність фарбування оцінювалася за ступенями: 0 (негативний, без забарвлення, «–»), 1 (слабкий ступінь, «+»),

2 (помірний ступінь, «++») або 3 (сильний ступінь, «+++»). Імунореактивний показник визначали як добуток позитивних клітин та інтенсивності забарвлення, в результаті чого отримували значення від 0 до 12. Розподіл пухлин зі слабкою експресією COX-2 або сильною експресією COX-2 визначався на рівні граничного показника 6, тобто експресія COX-2 у пухлинах від 0 до 6 у.о. означала негативну, слабку чи помірну, а 7–12 у.о. – надекспресію COX-2. Усі препарати були оцінені двома патологоанатомами для забезпечення узгодженості.

Статистична обробка результатів дослідження. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми R Commander. Дані наведено у вигляді часток із 95% довірчими інтервалами (% [95%ДІ]), які обраховано за критерієм-ф кутного перетворення Фішера. Порівняння ступеня експресії COX-2 при різних клініко-патологічних параметрах оцінювали за допомогою критерію Пірсона χ^2 . Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У дослідження увійшли дані аналізу історій хвороби, амбулаторних карт диспансерного спостереження 193 пацієнток з інвазивним протоковим раком грудної залози. Середній вік на час встановлення діагнозу становив 54,7 років (від 28 до 85 років). У пацієнток переважали II і III стадії захворювання, що склало відповідно 89 (46,11%) і 64 (33,16%) спостережень. Першу стадію захворювання було діагностовано у 40 (20,73%) пацієнток. Що стосується розмірів пухлини грудної залози, то розподіл виглядав наступним чином: стадію pT1 діагностовано у 61 (31,61%) хворої, стадію pT2 – у 96 (49,74%) пацієнток, стадію pT3 – у 19 (9,84%) хворих і стадію pT4 – відповідно у 17 (8,81%) пацієнток. У понад 50,0% хворих на час встановлення діагнозу діагностовано ураження лімфатичних вузлів pN1- pN3. Визначення ступеня злоякісності (Grade) і розподіл був наступним: G1 відзначено у 16 (8,29%) хворих, G2 – у 129 (66,84%) хворих, G3 – у 47 (24,35%) і G4 – в 1 (0,52%) хворого. Розподіл за молекулярно-генетичними підтипами включав люмінальний A – у 79 (40,93%) хворих, люмінальний B – у 43 (22,28%) хворих, нелюмінальний HER2-neu позитивний – в 39 (20,21%) хворих і потрійний негативний рак грудної залози (TNBC) встановлений у 32 (16,58%) пацієнток.

Проведене ІГХ дослідження експресії COX-2 у 86 спостереженнях із 193 випадків інвазивного протокового раку грудної залози. За допомогою імуногістохімічного аналізу COX-2 було виявлено імунореактивність різного ступеня вираження залежно від віку пацієнток, стадії захворювання, розміру пухлини, ступеня злоякісності G, ураження

пухлинним процесом лімфатичних вузлів, а також у різних молекулярних підтипах карцином грудної залози. COX-2 експресувалася у вигляді зернистої цитоплазматичної структури, яка була посилена в перинуклеарній області пухлинних клітин. Експресія COX-2 оцінювалася як 0 (відсутня, **рис. 1**),

1 (слабка, **рис. 2**), 2 (помірна, **рис. 3**) та 3 (сильна, **рис. 4**) на основі інтенсивності фарбування епітеліальних клітин. Надекспресія COX-2 встановлювалася на значенні імунореактивного показника, що дорівнював або був вищий від граничного показника 6.

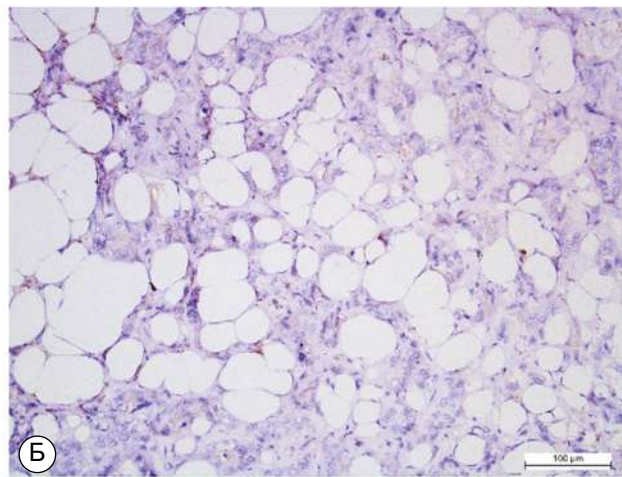
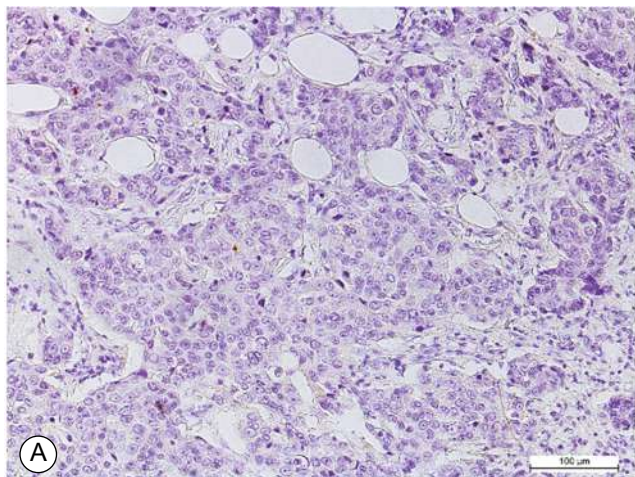


Рис. 1 – Інвазивна протокова карцинома грудної залози без імунореактивності (0 балів) з антитілами до COX-2 (×200)

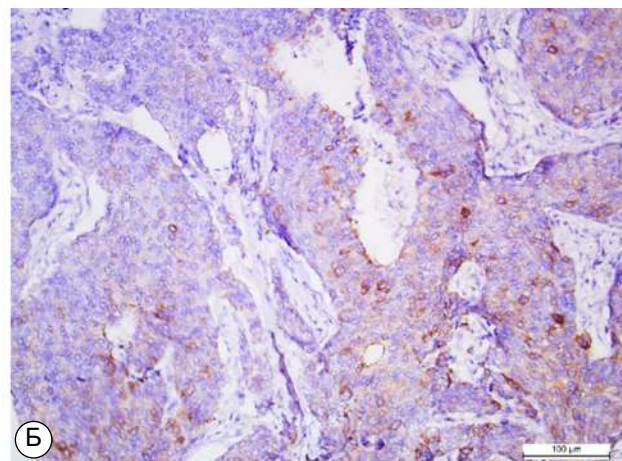
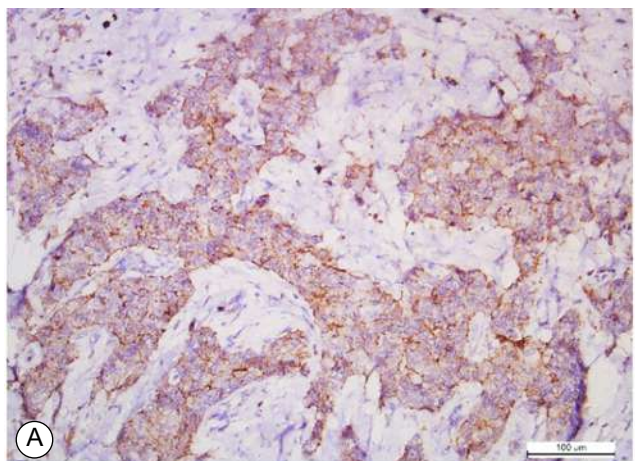


Рис. 2 – Імуногістохімічно слабка за інтенсивністю (1 бал) експресія COX-2 при інвазивній протоковій карциномі грудної залози. Імунореактивний показник менше 6 у.о. (×200)

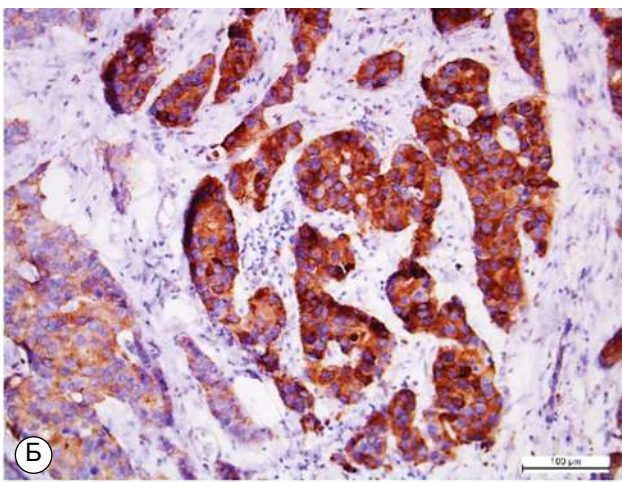
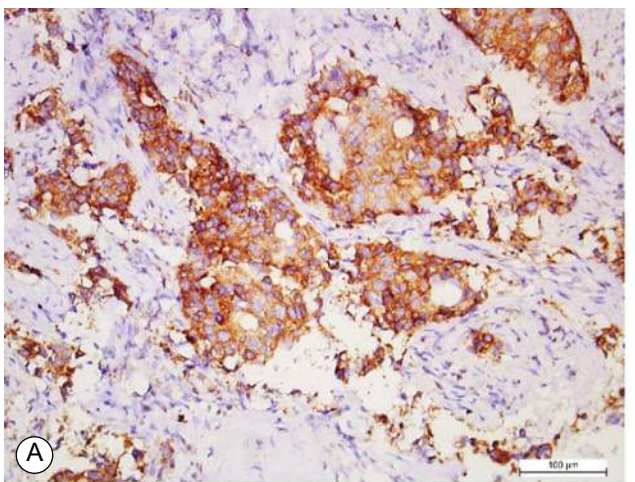


Рис. 3 – Імуногістохімічно помірна за інтенсивністю (2 бали) експресія COX-2 при інвазивній протоковій карциномі грудної залози. Імунореактивний показник дорівнює 6 у.о. (×200)

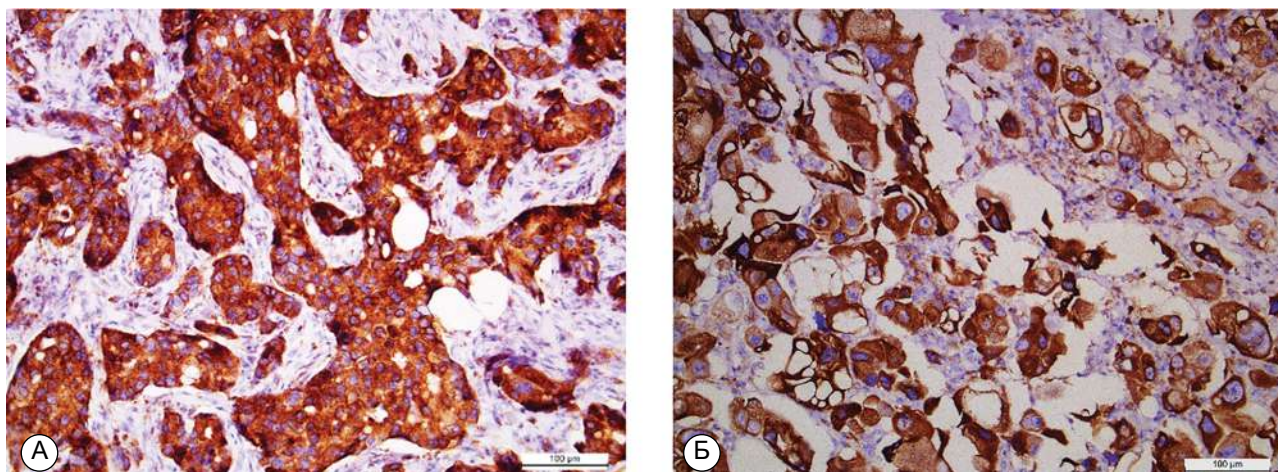


Рис. 4 – Імуногістохімічно сильна за інтенсивністю (3 бали) експресія COX-2 при інвазивній протоковій карциномі грудної залози. Імунореактивний показник 9-12 у.о. (×200)

Непухлинна тканина в безпосередній близькості до новоутворення дуже рідко експресувала COX-2 в часточках, протоках, кровоносних судинах та стромальних клітинах, до того ж інтенсивність забарвлення була дуже слабкою. Нормальна тканина подалі від пухлини не експресувала COX-2 за результатами даних досліджень.

Результати порівняння за експресією COX-2 клініко-патологічних характеристик, включаючи вік пацієнтів, стадію захворювання, розмір пухлини, ступінь злоякісності, статус лімфатичних вузлів, узагальнено в **таблиці 1**.

Надмірна експресія COX-2 спостерігалася загалом у 46 (53,49 [42,95-63,87] %) спостереженнях інвазивних протокових карцином і переважала у пацієнтів у віці до 50 років – 27 (69,23 [54,04-82,54] %), хоча хворих у віковій категорії до 50 років загалом було менше, ніж у постменопаузі і склало 39 (45,35 [35,01-55,90] %) пацієнток. Негативна реакція і слабка експресія COX-2 виявлена відповідно у 40 (46,51 [36,13-57,05] %) випадків, причому у віці до 50 років відсоток пацієнтів був меншим практично у 2 рази (30,77 [17,46-45,96] %), ніж у постменопаузі (59,57 [45,35-73,03] %), тобто слабкий ступінь експресії COX-2 переважав у віці після 50 років ($p=0,008$).

Експресія COX-2 значно була відмінна залежно від розміру пухлини: надмірна експресія COX-2 була виявлена у 44 випадках (86,27 [75,59-94,24] %) ($n=31+7+6$) пухлин, розмір яких >2 см у найбільшому вимірі, порівняно з 7 спостереженнями (13,73 [5,76-24,41] %) пухлин розміром ≤ 2 см ($p<0,001$), притому, що відсутність COX-2 чи слабка експресія саме переважала при стадії pT1 з розмірами пухлини ≤ 2 см - 21 (75,00 [57,63-88,98] %) випадків.

Експресія COX-2 також значно залежала від наявності метастазів у лімфатичних вузлах: лише 2 (28,57 [3,70-64,68] %) випадки первинних

пухлин без метастазів у лімфатичних вузлах (pN0) демонстрували надмірну експресію COX-2, тоді як випадки з позитивним статусом лімфатичних вузлів мали тенденцію до частішої надмірної експресії COX-2. Метастатичне ураження лімфатичних вузлів стадій pN1, pN2 і pN3 демонструвало підвищення надмірної експресії COX-2 відповідно у 53,66 [38,46-68,52] %, 55,66 [32,83-77,12] %, 63,64 [34,52-88,13] % пацієнтів ($p>0,05$).

Аналогічно, було досліджено експресію COX-2 при різних клінічних стадіях. Надмірна експресія COX-2 була виявлена тільки у 17,65 [3,79-38,68] % пацієнтів з 1 клінічною стадією, в той час, пацієнтів з 2 і 3 клінічними стадіями і надекспресією COX-2 було вже в понад 4 рази більше, ніж з 1 клінічною стадією, і склало 75,00 [60,60-87,01] % і 79,31 [62,97-91,81] % відповідно ($p<0,001$).

Інші значущі результати порівняння спостерігалися між експресією COX-2 і ступенем диференціації G. Із 7 (8,14 [3,33-14,81] %) випадків інвазивної протокової карциноми G1 ступеня диференціації COX-2 був відсутнім чи слабо позитивним у 6 пацієнтів (85,71 [52,74-99,97] %), і тільки в 1 випадку (14,29 [0,03-47,26] %) демонстрував надекспресію ($p=0,008$). У пацієнтів з помірно диференційованими (G2) і низько диференційованими (G3) різко зростав ступінь інтенсивності експресії одночасно з великим відсотком імунопозитивних клітин. Надмірна експресія COX-2 визначалася у 73,68 [61,59-84,19] % пацієнтів з G2 пухлинами і у 80,95 [61,88-94,45] % хворих з G3 пухлинами ($p<0,001$).

Нами також вивчено асоціацію експресії COX-2 з рецепторним статусом пухлин і молекулярно-генетичним фенотипом карцином. Результати представлено в **таблиці 2**.

Надмірна експресія COX-2 була більш поширеною в ER-негативних пухлинах, зокрема у 15 (75,00 [54,26-91,01] %, $p=0,002$) хворих з 20 з потрійно-негативним фенотипом карциноми

Таблиця 1 – Порівняння за експресією COX-2 клінічних та патологічних ознак інвазивної протокової карциноми грудної залози

Клініко-патологічні ознаки	Кількість пацієнтів (%)						
	Загальна кількість		COX-2 негативна або слабка експресія (0–6 у.о.)		COX-2 надекспресія (7–12 у.о.)		p (χ ²)
	абс. дані	% [ДІ 95%]	абс. дані	% [ДІ 95%]	абс. дані	% [ДІ 95%]	
Вік:	86	100,00	40	46,51 [36,13-57,05]	46	53,49 [42,95-63,87]	0,360
<50	39	45,35 [35,01-55,90]	12	30,77 [17,46-45,96]	27	69,23 [54,04-82,54]	0,001
>50	47	54,65 [44,10-64,99]	28	59,57 [45,35-73,03]	19	40,43 [26,97-54,65]	0,063
Стадія pT:	86	100,00	35	40,70 [30,60-51,21]	51	59,30 [48,79-69,40]	0,015
pT1 (≤2 см)	28	32,56 [23,12-42,78]	21	75,00 [57,63-88,98]	7	25,00 [11,02-42,37]	<0,001
pT2 (>2 см, <5 см)	42	48,84 [38,38-59,35]	11	26,19 [14,18-40,37]	31	73,81 [59,63-85,82]	<0,001
pT3 (≥5 см)	9	10,47 [4,92-17,77]	2	22,22 [2,67-53,21]	7	77,78 [46,79-97,33]	0,018
pT4 (≥5 см, клінічні особливості)	7	8,14 [3,33-14,81]	1	14,29 [0,03-47,26]	6	85,71 [52,74-99,97]	0,008
Лімфатичні вузли:	86	100,00	41	47,67 [37,25-58,2]	45	52,33 [41,80-62,75]	0,542
pN0	7	8,14 [3,33-14,81]	5	71,43 [35,32-96,30]	2	28,57 [3,70-64,68]	0,109
pN1mic (мікро)	9	10,47 [4,92-17,77]	5	55,56 [24,21-84,62]	4	44,44 [15,38-75,79]	0,637
pN1a (1-3 л/в)	41	47,67 [37,25-58,20]	19	46,34 [31,48-61,54]	22	53,66 [38,46-68,52]	0,508
pN2a (4-9 л/в)	18	20,93 [13,04-30,11]	8	44,44 [22,88-67,17]	10	55,66 [32,83-77,12]	0,505
pN3a (≥10 л/в)	11	12,79 [6,61-20,63]	4	36,36 [11,87-65,48]	7	63,64 [34,52-88,13]	0,201
Стадія клінічна:	86	100,00	30	34,88 [25,22-45,22]	56	65,12 [54,78-74,78]	<0,001
1 (до 2 см N0, pN1mic)	17	19,77 [12,09-28,79]	14	82,35 [61,32-96,21]	3	17,65 [3,79-38,68]	<0,001
2 (>2 см, <5 см, pN1a)	40	46,51 [36,13-57,05]	10	25,00 [12,99-39,40]	30	75,00 [60,60-87,01]	<0,001
3 (≥5 см, N2-3, G2-3)	29	33,72 [24,17-44,00]	6	20,69 [8,19-37,03]	23	79,31 [62,97-91,81]	<0,001
Ступінь злоякисності (G):	86	100,00	25	29,07 [20,01-39,06]	61	70,93 [60,94-79,99]	<0,001
G1	7	8,14 [3,33-14,81]	6	85,71 [52,74-99,97]	1	14,29 [0,03-47,26]	0,008
G2	57	66,28 [56,00-75,83]	15	26,32 [15,81-38,41]	42	73,68 [61,59-84,19]	<0,001
G3	21	24,42 [15,98-34,00]	4	19,05 [5,55-38,12]	17	80,95 [61,88-94,45]	<0,001
G4	1	1,16 [0-4,50]	0	0,00	1	100,00	0,157

Примітка: Частка «Загальна кількість» обрахована від усіх досліджуваних пацієнтів (n=86)

і в 14 (73,68 [52,19-90,47] %, p=0,004) із 19 хворих з Her2/neu+ фенотипом інвазивного протокового раку грудної залози. Потрібно наголосити, що надмірна експресія COX-2 визначалася у пацієнок як пременопаузального, так і постменопаузального віку.

Що стосується люмінального В раку грудної залози, то згідно з імуногістохімічною класифікацією люмінальний В тип раку грудної залози можна розділити на 2 підтипи: люмінальний В Her2/neu-негативний, який характеризується експресією ER та/або PR, негативними показниками експресії Her2/neu та високим рівнем Ki-67 (>20%), та люмінальний В Her2/neu-позитивний, якому притаманні експресія ER та/або PR, будь-який рівень Ki-67 та гіперекспресія або ампліфікація Her2/neu. У пацієнок з люмінальним В раком грудної залози з гіперекспресією Her2/neu визначалася надмірна експресія COX-2 у віковій групі до 50 років, а той час, як при іншому підтипі люмінального В раку (з негативною експресією Her2/neu та високим рівнем Ki-67) експресія була слабкою, а в деяких випадках і відсутньою.

Люмінальний А тип раку грудної залози характеризувався переважанням дуже слабкої експресії COX-2 у пацієнок як пременопаузального, так і постменопаузального віку, зокрема у 20 (80,00 [62,44-93,01] %, p<0,001) із 25 пацієнок, з них у 5 (62,50 [28,69-90,54] %, p>0,05) пременопаузального та 15 (88,24 [69,25-98,74] %, p<0,001) постменопаузального віку. Надмірна експресія COX-2 визначалася в поодиноких випадках і переважала у пацієнок пременопаузального віку (p<0,001).

На основі проведених власних досліджень та аналізу даних літератури важливо звернути увагу на роль експресії COX-2, зокрема надмірної експресії в прогнозі інвазивного протокового раку грудної залози. Циклооксигеназа (COX) є ключовим ферментом, який каталізує біосинтез простагландинів і тромбоксанів з арахідонової кислоти. На сьогоднішній день ідентифіковані дві ізоформи цього ферменту, COX-1 і COX-2, які кодуються різними генами. Обидва гени є дуже подібними, обидва ізоферменти є також подібними з практично ідентичними тривимірними структурами, при цьому центри двох COX відрізняються тільки

Таблиця 2 – Порівняння за експресією COX-2 молекулярних підтипів інвазивної протокової карциноми грудної залози

Молекулярний підтип	Кількість пацієнтів (%)						p (χ2)
	Загальна кількість (100%)		COX-2 негативна або слабка експресія (0–6 у.о.)		COX-2 надекспресія (7–12 у.о.)		
	абс. дані	% [ДІ 95%]	абс. дані	% [ДІ 95%]	абс. дані	% [ДІ 95%]	
Молекулярні підтипи:	86	100	40	46,51 [36,13-57,05]	46	53,49 [42,95-63,87]	0,360
Вік:							
<50	39	45,35 [35,01-55,90]	12	30,77 [17,46-45,96]	27	69,23 [54,04-82,54]	0,001
>50	47	54,65 [44,1-64,99]	28	59,57 [45,35-73,03]	19	40,43 [26,97-54,65]	0,063
Люмінальний А (ER+, PR+, Her-2/neu-)	25	29,07 [20,01-39,06]	20	80,00 [62,44-93,01]	5	20,00 [6,99-37,56]	<0,001
Вік:							
<50	8	32,00 [15,54-51,19]	5	62,50 [28,69-90,54]	3	37,50 [9,46-71,31]	0,317
>50	17	68,00 [48,81-84,46]	15	88,24 [69,25-98,74]	2	11,76 [1,26-30,75]	<0,001
Люмінальний В ER+, PR+, Her-2/neu+ або ER+, PR+, Her-2/neu-, Ki-67≥20%	22	25,58 [16,97-35,28]	10	45,45 [25,64-66,05]	12	54,55 [33,95-74,36]	0,546
Вік:							
<50	13	59,09 [38,36-78,26]	3	23,08 [5,17-48,75]	10	76,92 [51,25-94,83]	0,006
>50	9	40,91 [21,74-61,64]	7	77,78 [46,79-97,33]	2	22,22 [2,67-53,21]	0,018
Her2/neu+ ER-, PR-, Her-2/neu+	19	22,09 [14,01-31,42]	5	26,32 [9,53-47,81]	14	73,68 [52,19-90,47]	0,004
Вік:							
<50	11	57,89 [35,65-78,57]	2	18,18 [2,09-45,07]	9	81,82 [54,93-97,91]	0,003
>50	8	42,11 [21,43-64,35]	3	37,50 [9,46-71,31]	5	62,50 [28,69-90,54]	0,317
Потрійно-негативний ER-, PR-, Her-2/neu-	20	23,26 [14,99-32,71]	5	25,00 [8,99-45,74]	15	75,00 [54,26-91,01]	0,002
Вік:							
<50	7	35,00 [16,18-56,66]	2	28,57 [3,70-64,68]	5	71,43 [35,32-96,30]	0,109
>50	13	65,00 [43,34-83,82]	3	23,08 [5,17-48,75]	10	76,92 [51,25-94,83]	0,006

одним амінокислотним залишком, але рівень експресії циклооксигеназ суттєво відрізняється в тканинах. COX-1 є конститутивною, тобто циклооксигеназа-1 присутня в активній формі практично у всіх органах і тканинах і відповідальна за рутинні фізіологічні функції, тоді як COX-2 є індукбельною, і в звичайних умовах циклооксигеназа-2 присутня у невеликій кількості в речовині головного мозку і в корковому шарі надниркових залоз. В інших тканинах експресія COX-2 є патологічною та індукована стимулюючими факторами: цитокінами (інтерлейкінами, факторами некрозу пухлин), вільними радикалами кисню, ліпополісахаридами, активаторами тканинного плазміногену, мітогенними факторами, канцерогенами, онкогенами, включаючи v-src, v-Ha-ras, Her-2/neu і Wnt гени [16].

Експресія COX-2 сприяє канцерогенезу, під час якого активація транскрипції відбувається у відповідь на фактори росту, онкогени або втрату функції ген-супресор пухлини p53, що призводить до активізації COX-2. В літературі повідомлялося, що підвищена регуляція COX-2 сприяє ангіогенезу,

пригнічує апоптоз, стимулює ріст клітин і опосередковує імунну супресію [17].

Кілька досліджень підтвердили роль простагландинів і COX-2 у зростанні та інвазивності пухлин грудної залози [18], проте роль COX-2 у раку грудної залози є менш зрозумілою, ніж її роль, наприклад, у раку товстої кишки, і лише невелика кількість досліджень на сьогодні зосереджена на експресії COX-2 при раку грудної залози. Крім того, були виявлені суперечливі дані щодо частоти експресії COX-2 при раку грудної залози. Так автори повідомляли про 85% випадків колоректального раку з надмірною частотою експресії COX-2, тоді, як у пацієнтів з раком грудної залози надмірна експресія COX-2 визначалася у 37–56% випадків [19, 20]. У проведеному дослідженні виявлено надмірну експресію COX-2 у 53,49% випадків раку грудної залози і в 46,51% слабку та негативну. Рівень надмірної експресії COX-2 (53,49%) у хворих з інфільтративним протоковим раком грудної залози, виявлений у теперішньому дослідженні, узгоджується з показниками експресії в 36–63% пухлин,

про які повідомлялося в інших дослідженнях [21, 22]. Розбіжність у частці позитивності COX-2 при раку грудної залози може бути пов'язана з різними методами оцінки результатів імуногістохімічного дослідження, наприклад, в деяких зарубіжних дослідженнях в інтерпретації COX-2 автори використовували граничне значення, яке відповідало більше 10% позитивних клітин незалежно від інтенсивності [23]. В інтерпретації COX-2 використовували значення позитивних клітин залежно від інтенсивності. Імунореактивний показник визначали як добуток позитивних клітин та інтенсивності забарвлення, в результаті чого отримували значення від 0 до 12. Розподіл пухлин зі слабкою або сильною експресією COX-2 визначався на рівні граничного показника 6, тобто експресія COX-2 у пухлинах від 0 до 6 у.о. означала слабку і помірну, а 7-12 у.о. – надекспресію COX-2. Відсоток позитивних клітин оцінювався як 0 балів за відсутності позитивних клітин, 1 бал – до 10% позитивних клітин, 2 бали – від 11 до 50% позитивних клітин, 3 бали – від 51–80% позитивних клітин або 4 бали – понад більше 81%. Інтенсивність фарбування оцінювалася за ступенями: 0 (негативний, без забарвлення), 1 (слабкий ступінь), 2 (помірний ступінь) або 3 (сильний ступінь). Надмірна експресія COX-2, визначена у даному дослідженні, узгоджується з даними літератури і є високою [24, 25].

Досліджено порівняння за експресією COX-2 різних клініко-патологічних параметрів, включаючи вік пацієнток, розмір пухлини, статус лімфатичних вузлів, клінічну стадію, ступінь злоякісності та рецепторний статус пухлин і молекулярно-генетичний фенотип карцином.

Надмірна експресія переважала у пацієнтів у віці до 50 років – 27 (69,23 [54,04-82,54] %), хоча хворих у віковій категорії до 50 років загалом було менше, ніж у постменопаузі і склало 39 (45,35 [35,01-55,90] %) пацієнток. Негативна реакція і слабка експресія COX-2 виявлена відповідно у 40 (46,51 [36,13-57,05] %) випадків, причому у віці до 50 років відсоток пацієнтів був меншим практично у 2 рази (30,77 [17,46-45,96] %), ніж у постменопаузі (59,57 [45,35-73,03] %, $p < 0,001$), тобто слабкий ступінь експресії COX-2 переважав у віці після 50 років. Попередні описані в літературі результати досліджень продемонстрували, що у пацієнтів з інвазивним протоковим раком грудної залози не було суттєвого зв'язку між експресією COX-2 та віком пацієнток на момент встановлення діагнозу ($p = 0,957$) [23].

Проведене дослідження показало, що великі розміри та запущена стадія пухлини значно були співставні з надмірною експресією COX-2. Крім того, надекспресія COX-2 частіше спостерігалася у випадках з метастазами в лімфатичні вузли. Інші

значущі результати порівняння спостерігалися між експресією COX-2 і низьким ступенем диференціації ($p < 0,001$).

У літературі також повідомлялося, що підвищена експресія COX-2 була більш поширеною в пухлинах з метастазами в пахвові лімфатичні вузли [20, 26], великим розміром [20], негативним статусом ER [20, 23], високим Ki-67 експресії [20, 23], високою експресією p53 [20] та надмірною експресією HER-2/neu [25, 27].

Встановлено, що надмірна експресія COX-2 була більш поширеною в ER-негативних пухлинах, зокрема у 15 (75,00 [54,26-91,01] %, $p = 0,002$) хворих з 20 з потрійно-негативним фенотипом карциноми і в 14 (73,68 [52,19-90,47] %, $p = 0,004$) із 19 хворих з Her2/neu+ фенотипом інвазивного протокового раку грудної залози. Потрібно наголосити, що в даних групах надмірна експресія COX-2 визначалася у пацієнток як пременопаузального, так і постменопаузального віку.

Попередні зарубіжні дослідження раку грудної залози також продемонстрували, що COX-2 надмірно експресувалася в естроген-незалежній, високо інвазивній метастатичній карциномі грудної залози [20, 24]. Окрім того, повідомлялося, що високий рівень білка COX-2 частіше відзначався в раку грудної залози з надмірною експресією HER-2/neu, порівняно з HER-2/neu-негативним статусом [25].

За результатами досліджень C J Witton et al. надекспресія COX-2 також була більш поширеною в ER-негативних пухлинах (25,0%), ніж при ER-позитивних пухлинах (19,2%), але ця різниця не була статистично значущою ($p = 0,841$). За даними авторів не було виявлено статистично значного зв'язку між COX-2 і експресією HER2 ($p = 0,863$); однак гіперекспресія COX-2 була частіше в пухлинах HER-2/neu + [23,8% (10/42)] порівняно з пухлинами HER-2/neu – [18,2% (25/137)] [23].

Dillon MF. та співав. досліджували зразки тканини раку грудної залози 560 пацієнток, доля яких простежена протягом 10 років. За допомогою імунофлюоресцентної та конфокальної мікроскопії оцінено експресію COX-2 і наявність гіперекспресії HER2/neu у вивчених зразках. Отримано дані про позитивну залежність експресій COX-2 та HER2/neu і кореляції цих тканинних маркерів з найгіршою безрецидивною виживаністю хворих [28]. Незалежно від кореляції чинників, автори відзначають несприятливу прогностичну роль наявності гіперекспресії COX-2 у хворих на рак грудної залози за рахунок збільшення ризику виникнення рецидивів хвороби, зменшення часу до прогресування хвороби, зниження показників загальної та безрецидивної виживаності і збільшення ризику смерті від подальшого прогресування COX-2-позитивних пухлин [29, 30].

Рак грудної залози відноситься до злоякісних новоутворів, чутливих до більшості сучасних протипухлинних лікарських препаратів, однак, у ряді випадків спостерігається терапевтична стійкість, обумовлена наявністю гена MDR1, що кодує трансмембранний глікопротеїн р-170 (P-gp), який перешкоджає внутрішньоклітинному накопиченню цитостатиків, зокрема доксорубіцину [31]. Використання молекулярно-генетичних методів дозволило виявити чітку асоціацію між експресією COX-2 та нестабільністю геному у клітинах раку грудної залози. Крім того, при експресії COX-2 спостерігається експресія Bcl2 і відзначається стійкість клітин до доксорубіцину, що сприяє активному зростанню пухлини. Ці дані можуть бути важливими для розробки таргетного підходу у лікуванні хворих з COX-2-позитивними пухлинами [32].

Можливості використання COX-2, як чинника ризику виникнення рецидивів раку грудної залози, представлені в роботі Kulkarni S. та співав. [10], причому ризик рецидивування при COX-позитивних пухлинах досягає 67%, при COX-негативних пухлинах – 24%. У дослідженні Zeeneldin A.A. гіперекспресія COX-2 представлена як фактор ризику появи віддалених вісцеральних метастазів при раку грудної залози [27]. За результатами авторів підвищена експресія COX-2 асоціювалася з гістологіч-

но виявленою інвазією пухлини та метастазами в лімфатичні вузли.

Висновки. Результати проведеного дослідження та аналіз літератури вказують на вагому роль COX-2 у пухлинній трансформації і проліферації клітин та негативний прогноз онкологічного захворювання.

У сукупності надмірна експресія COX-2 асоціювалася з агресивним фенотипом з метастатичним потенціалом і залежала від гормонального статусу. Ці результати вказують на те, що COX-2 може сприяти прогресії інвазивного протокового раку грудної залози і може бути одним із біомаркерів, які можна використовувати для прогнозування агресивності інвазивних протокових карцином грудної залози.

Представлені результати вказують на доцільність виділення COX-позитивних пухлин з надмірною експресією в окрему групу для оптимізації лікувальної тактики та використання можливостей таргетного контролю експресії ензиму.

Перспективи подальших досліджень. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити, чи можуть інгібітори COX-2 бути корисними для терапії чи профілактики інфільтративної протокової карциноми грудної залози з різним молекулярно-генетичним фенотипом.

References

1. WHO, 2021 Breast cancer now most common form of cancer: WHO taking action. Available from: <https://www.who.int/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action>.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108. PMID: 15761078. doi: 10.3322/canjclin.55.2.74
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717. PMID: 15894097. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0
4. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol*. 2007 Jul;18(7):1133-44. Erratum in: *Ann Oncol*. 2007 Nov;18(11):1917. PMID: 17675394. doi: 10.1093/annonc/mdm271
5. Visscher DW, Pankratz VS, Santisteban M, Reynolds C, Ristimäki A, Vierkant RA, et al. Association Between Cyclooxygenase-2 Expression in Atypical Hyperplasia and Risk of Breast Cancer. *JNCI: J National Cancer Ins*. 2008;100(6):421-427. PMID: 18334709. doi: 10.1093/jnci/djn036
6. Yang WT, Lewis MT, Hess K et al. Decreased TGFbeta signaling and increased COX2 expression in high-risk women with increased mammographic breast density. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jan;119(2):305-14. PMID: 19241157; PMCID: PMC5921048. doi: 10.1007/s10549-009-0350-0
7. Krcova Z, Ehrmann J, Krejci V, Eliopoulos A, Kolar Z. Tpl-2/Cot and COX-2 in breast cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2008 Jun;152(1):21-5. PMID: 18795070. doi: 10.5507/bp.2008.003
8. Hu M, Peluffo G, Chen H, Gelman R, Schnitt S, Polyak K. Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma in situ of the breast. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Mar 3;106(9):3372-7. PMID: 19218449. PMCID: PMC2642666. doi: 10.1073/pnas.0813306106
9. Zhang XH, Huang DP, Guo GL, Chen GR, Zhang HX, Wan L, et al. Coexpression of VEGF-C and COX-2 and its association with lymphangiogenesis in human breast cancer. *BMC Cancer*. 2008;8(4). PMID: 18190720. PMCID: PMC2253544. doi: 10.1186/1471-2407-8-4
10. Kulkarni S, Patil DB, Diaz LK, Wiley EL, Morrow M, Khan SA. COX-2 and PPARgamma expression are potential markers of recurrence risk in mammary duct carcinoma in-situ. *BMC Cancer*. 2008 Jan 31;8:36. PMID: 18237383. PMCID: PMC2254431. doi: 10.1186/1471-2407-8-36

11. WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO classification of tumors. 5th edition. Breast tumors. Lyon: *International Agency for Research on Cancer*. 2019. PMID: 32056259. doi: 10.1111/his.14091
12. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19: 403-10. PMID: 1757079. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x
13. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533-46. PMID: 25939896. PMCID: PMC4511219. doi: 10.1093/annonc/mdv221
14. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 May;144(5):545-563. PMID: 31928354. doi: 10.5858/arpa.2019-0904-SA
15. Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe*. 1987;3:138-140.
16. Feng Xu, Mengxin Li, Chao Zhang, Jianxiu Cui, Jun Liu, Jie Li, et al. Clinicopathological and prognostic significance of COX-2 immunohistochemical expression in breast cancer: a meta-analysis *Oncotarget*. 2017; 8:6003-6012. PMID: 27999206. PMCID: PMC5351608. doi: 10.18632/oncotarget.13990
17. Dhakal HP, Naume B, Synnestevedt M, Borgen E, Kaaresen R, Schlichting E, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in invasive breast carcinomas and its prognostic impact. *Histol Histopathol*. 2012 Oct;27(10):1315-25. PMID: 22936450. doi: 10.14670/HH-27.1315
18. Hoellen F, Kelling K, Dittmer C, Diedrich K, Friedrich M, Thill M. Impact of cyclooxygenase-2 in breast cancer. *Anticancer Res*. 2011 Dec;31(12):4359-67. PMID: 22199301
19. Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, Woerner BM, Khan KN, Masferrer J, et al. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer*. 2000;89:2637-45. doi: 10.1002/1097-0142(20001215)89:12<2637::AID-CNCR17>3.0.CO;2-B
20. Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, et al. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res*. 2002 Feb 1;62(3):632-5. PMID: 11830510
21. Watanabe O, Shimizu T, Imamura H, Kinoshita J, Utada Y, Okabe T, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in malignant and benign breast tumors. *Anticancer Res*. 2003 Jul-Aug;23(4):3215-21. PMID: 12926055
22. Boland GP, Butt IS, Prasad R, Knox WF, Bundred NJ. COX-2 expression is associated with an aggressive phenotype in ductal carcinoma in situ. *Br J Cancer*. 2004;90(2):423-429. PMID: 14735188. PMCID: PMC2409574. doi: 10.1038/sj.bjc.6601534
23. Witton CJ, Hawe SJ, Cooke TG, Bartlett JM. Cyclooxygenase 2 (COX2) expression is associated with poor outcome in ER-negative, but not ER-positive, breast cancer. *Histopathology*. 2004 Jul;45(1):47-54. PMID: 15228443. doi: 10.1111/j.1365-2559.2004.01898.x
24. Half E, Tang XM, Gwyn K, Sahin A, Wathen K, Sinicrope FA. Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinoma in situ. *Cancer Res*. 2002 Mar 15;62(6):1676-81. PMID: 11912139
25. Subbaramaiah K, Norton L, Gerald W, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in HER-2/neu-positive breast cancer: evidence for involvement of AP-1 and PEA3. *J Biol Chem*. 2002 May 24;277(21):18649-57. PMID: 11901151. doi: 10.1074/jbc.M111415200
26. Costa C, Soares R, Reis-Filho JS, Leitão D, Amendoeira I, Schmitt FC. Cyclo-oxygenase 2 expression is associated with angiogenesis and lymph node metastasis in human breast cancer. *J Clin Pathol*. 2002 Jun;55(6):429-34. PMID: 12037025. PMCID: PMC1769664. doi: 10.1136/jcp.55.6.429
27. Zeeneldin AA, Mohamed AM, Abdel HA, Taha FM, Goda IA, Abodeef WT. Survival effects of cyclooxygenase-2 and 12-lipoxygenase in Egyptian women with operable breast cancer. *Indian J Cancer*. 2009 Jan-Mar;46(1):54-60. PMID: 19282568. doi: 10.4103/0019-509x.48597
28. Dillon MF, Stafford AT, Kelly G, Redmond AM, McIlroy M, Crotty TB, et al. Cyclooxygenase-2 predicts adverse effects of tamoxifen: a possible mechanism of role for nuclear HER2 in breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer*. 2008 Sep;15(3):745-53. PMID: 18469157. doi: 10.1677/ERC-08-0009
29. Guo GL, Yang GL, Li ZY, You J, Yang K, Huang DP, et al. [The effect of cyclooxygenase-2 on lymphangiogenesis in breast cancer]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2008 Jan 15;46(2):132-5. [Chinese]. PMID: 18509974
30. Nassar A, Radhakrishnan A, Cabrero IA, Cotsonis G, Cohen C. COX-2 expression in invasive breast cancer: correlation with prognostic parameters and outcome. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007 Sep;15(3):255-9. PMID: 17721268. doi: 10.1097/01.pai.0000213130.63417.b3
31. Zatelli MC, Luchin A, Tagliati F, Leoni S, Piccin D, Bondanelli M, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors prevent the development of chemoresistance phenotype in a breast cancer cell line by inhibiting glycoprotein p-170 expression. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Dec;14(4):1029-38. PMID: 18045954. doi: 10.1677/ERC-07-0114

32. Singh B, Cook KR, Vincent L, Hall CS, Berry JA, Multani AS, et al. Cyclooxygenase-2 induces genomic instability, BCL2 expression, doxorubicin resistance, and altered cancer-initiating cell phenotype in MCF7 breast cancer cells. *J Surg Res*. 2008 Jun 15;147(2):240-6. PMID: 18498876. doi: 10.1016/j.jss.2008.02.026

UDC 618. 193 -006.04 : 612.015.1] -079

Features of the COX-2 Expression in Different Molecular Subtypes of Invasive Ductal Breast Cancer

Volos L. I., Dudash A. P.

Abstract. *The purpose of the study was to determine the role of COX-2 in the development and progression of molecular subtypes of invasive ductal breast cancer by comparing COX-2 expression level between different clinical and pathological prognostic parameters.*

Materials and methods. We studied 193 cases of invasive ductal breast cancer using comprehensive morphological, including immunohistochemical methods. General histological processing of samples was performed according to standard methods. Immunohistochemical studies for COX-2, ER, PR, c-erbB2, Ki-67 were performed according to the manufacturer's protocol with the control of samples. The grade of malignancy was determined according to the modified scheme of P. Scarff, H. Bloom and W. Richardson. COX-2 expression level was quantified using the Histoscore counting system in 86 cases. Immunoreactive index was defined as the product of positive cells and color intensity with a value from 0 to 12. The distribution of tumors with weak or strong expression of COX-2 was determined at the level of limit 6. Comparison of COX-2 expression at different clinical and pathological parameters was evaluated using the criterion Pearson χ^2 . For all types of analysis, differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results and discussion. Immunohistochemical studies showed overexpression of COX-2 tumor cells in 53.49 [42.95-63.87] % of cases of invasive ductal breast cancer, mainly in premenopausal patients. Increased expression of COX-2 was determined in tumors with metastases to regional lymph nodes (53.66 66 [38.46-68.52] % - 63.64 (34.52-88.13] %), large size (73, 81 (59.63-85.82] % - 85.71 [52.74-99.97] %), running clinical stage (65.12 [54.78-74.78] %), with a low degree of differentiation G3 (80.95 [61.88-94.45] %), negative ER status and overexpression of HER-2/neu. Overexpression of COX-2 prevailed in patients under the age of 50 years (69.23 [54.04-82.54] %), in patients with triple-negative carcinoma phenotype (75.00 [54.26-91.01] %) and HER-2/neu + phenotype of invasive ductal breast cancer (73.68 [52.19-90.47] %).

Conclusion. Overexpression of COX-2 has been associated with adverse prognosis factors such as young age, metastatic lymph node involvement, large tumor size, G3 poorly differentiation (high grade), negative ER status and HER-2/neu overexpression, and has been associated with an increased risk of recurrence of the disease, progression of the tumor process, increased risk of death. Overexpression of COX-2 may be a sign of an aggressive phenotype with metastatic potential, depend on hormonal status and be useful as a prognostic biomarker of invasive ductal breast cancer.

Keywords: invasive ductal breast cancer, COX-2 expression, prognostic factors.

ORCID and contributionship:

Liliya I. Volos : 0000-0002-1733-589X ^{A,E,F}

Andrii P. Dudash : 0000-0002-7934-8995 ^{B,C,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Liliya I. Volos

Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Pathological Anatomy and Forensic Medicine Department
69, Pekarska Str., Lviv 79010, Ukraine
tel: +380507276193, e-mail: Liliya.volos@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.079

УДК 618.36–008.64:618.2

Тертишник Д. Ю.¹, Прокопюк О. С.², Прокопюк В. Ю.¹,Лазуренко В. В.¹, Борзенкова І. В.³, Черняк О. Л.⁴

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ВІД ВАГІТНИХ З ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

¹Харківський національний медичний університет, Україна²Інститут проблем кріобіології та кріомедицини Національної академії наук України,
Харків, Україна³Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради
«Обласна клінічна лікарня», Україна
Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, Україна

Мета – провести порівняльний аналіз морфологічного дослідження плаценти в залежності від типу діабету та наявності плацентарної дисфункції у вагітних з цукровим діабетом

Матеріали та методи. Для аналізу морфологічних змін плаценти у вагітних з різними формами діабету було вивчено 50 плацент. Вік пацієнток коливався від 22 до 39 років. Всі плаценти були розділені на три групи згідно задач дослідження: I група – 20 плацент, після пологів жінок з передгестаційним діабетом; II група – 20 плацент, після пологів жінок з гестаційним діабетом; III група (контрольна) – 10 плацент, після пологів жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Наявність плацентарної дисфункції у вагітних визначалася за допомогою ультразвукового та доплерометричного дослідження фетоплацентарного комплексу, даних гормонального та імунологічного дослідження.

Після пологів плаценти зважували, виміряли товщу, діаметр, проводили зовнішню оцінку, звертали увагу на наявність інфарктів, розвиток сполучної тканини, кількість котиледонів, особливості прикріплення пуповини. В гістологічних препаратах проводили підрахунок діаметра ворсин, кількість капілярів, синцитіальних вузликів, кількість капілярів в ворсині орієнтуючись описані на методи оцінки плацент при цукровому діабеті.

Результати. Макроскопічне дослідження у контрольній групі показало, що 80% плацент були без патологічних змін, котиледони відокремлені чітко, відходження пуповини у 7 плацент центральне; інфаркти, кальцифікати або потовщення візуалізувалися в 1(10%) плаценті.

При макроскопічному дослідженні плацент жінок з передгестаційним діабетом звертала на себе увагу підвищена порівняно з контрольною групою вага ($748,8 \pm 48,5$ г проти $643,2 \pm 57,0$ г, $p < 0,05$) та діаметр ($25,5 \pm 2,3$ см проти $22,8 \pm 2,1$, $p > 0,05$) плацент, що є характерним проявом діабетичної патології. Кількість видимих інфарктів та стоншень окремих котиледонів плацент не перевищувала 20%.

При макроскопічному дослідженні плацент після пологів жінок із гестаційним діабетом були виявлені зміни схожі з I групою, але менш виражені: достовірно більше була вага плаценти порівняно із контрольною групою ($720,2 \pm 20,5$ та $643,2 \pm 57,0$, відповідно, $p < 0,05$), кількість котиледонів перевищувала контрольні показники, але ця відмінність була недостовірною, при цьому кількість інфарктів та потовщень не відрізнялась від контрольної групи

Висновки. При морфологічному дослідженні плацент були виявлені типові для діабету зміни, які є результатом гіпоксії та тривалої дисцеркуляції: збільшення ваги, розмірів плацент, кількості котиледонів на макроскопічному рівні. При мікроскопічному дослідженні виявлено збільшення ворсин, судин в ворсинах, потоншення плацентарного бар'єру, відкладення фібриноїду. Зміни були більш виражені в плацентах, отриманих після пологів жінок з передгестаційним діабетом, який є більш тяжкою патологією.

Ключові слова: цукровий діабет, гестаційний діабет, плацентарна дисфункція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізація діагностики та лікування при захворюваннях репродуктивної системи жінок», № державної реєстрації 0118U000931.

Вступ. Глобальна захворюваність на цукровий діабет (ЦД) зростає і становить під загрозу не тільки здоров'я матері, але й впливає на розвиток дитини [1]. Хронічна гіперглікемія супроводжується ураженням різних органів та систем, зокрема очей, нирок, нервової системи, серця та кровоносних судин. Під час розвитку вагітності здійснюється активний ангіогенез в плаценті, судини, які утворюються в неадекватних умовах не здатні виконувати свої функції, що призводить до плацентарної дисфункції (ПД).

Наявність передгестаційного цукрового діабету (ПЦД), порушення клітинного метаболізму і ангіопатії негативно впливають на розвиток плода та плаценти, формування багатоводдя, прогресування судинних ускладнень, з розвитком ретінопатії, нефропатії, енцефалопатії. Вагітність здійснює навантаження на життєво важливі органи, а прогресування ангіопатії загрожує стану матері та плода і є абсолютним показанням до завершення вагітності [2]. ЦД1 частіше асоціюється з пре-еклампсією (30-70%), хронічним ДВС-синдромом, самовільним перериванням вагітності (15-31%), плацентарною дисфункцією (65-70%). Діабетична фетопатія при ЦД корелює з наявністю вуглеводних порушень, а не їх тяжкістю; вона зумовлена плацентарною дисфункцією та проявляється макросомією або затримкою росту плода при виразних ангіопатіях, що є причиною високої частоти оперативного розродження [3, 4].

Гестаційний діабет (ГД) – одне з найрозповсюджених екстрагенітальних захворювань при вагітності [5, 6]. Надмірна вага, ожиріння, пізній репродуктивний вік, діабетичний сімейний анамнез – основні фактори розвитку ГД, який має значні наслідки щодо стану плода та його довготривалого здоров'я на індивідуальному рівні, тому прогнозування ризику ускладнень для кожної окремої вагітної важливо для вирішення питання про подальше лікування та розродження [7, 8].

Дані про кореляцію між глікозильованим гемоглобином A1c (HbA1c), плацентарною патологією та перинатальним виходом у діабетичній популяції майже відсутні. Доведено, що плацентарна патологія корелює з глікемічним контролем в ранньому гестаційному віці. Визначена «дистальна ворсинчаста гіпоплазія» при підвищених показниках HbA1c в подальшому завершилася плацентарною патологією та стала передумовою для плацентарних інсультів, вторинних до передгестаційного діабету [9, 10].

Мета дослідження – провести порівняльний аналіз морфологічного дослідження плаценти в залежності від типу діабету у вагітних з плацентарною дисфункцією.

Матеріал та методи дослідження. Проведений аналіз морфологічних змін в плацентах від 50 вагітних. Вік пацієнток коливався від 22 до 39 років, в середньому дорівнював $30,6 \pm 4,5$ років. Термін пологів коливався від 36 до 40 тижнів, у середньому – $38,2 \pm 1,6$ тижнів. Отримані плаценти були розділені на три групи згідно меті дослідження: I група – 20 плацент, після пологів жінок з передгестаційним діабетом (ПГД); II група – 20 плацент, після пологів жінок з гестаційним діабетом; III група (контрольна) – 10 плацент, після пологів жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Наявність пла-

центарної дисфункції у вагітних визначалася за допомогою ультразвукового та доплерометричного дослідження фетоплацентарного комплексу, даних гормонального та імунологічного дослідження.

Всім вагітним проводилося обстеження та розродження в Харківському регіональному перинатальному центрі в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (база кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського національного медичного університету МОЗ України). Дослідження плацент здійснювалося в патологоанатомічному відділенні КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (зав. відділенням – Борзенкова І. В.).

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожної учасниці дослідження, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності.

Після пологів плаценти зважували, виміряли товщу, діаметр, виконували зовнішнє оцінювання, звертали увагу на наявність інфарктів, розвиток сполучної тканини, кількість котиледонів, особливості прикріплення пуповини. Для гістологічного дослідження забиралися фрагменти плаценти з центральної та крайової зон розмірами 1×2 см через усю товщу органу. Матеріал фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали у етиловому спирті, ксилолі та заливали в парафінові блоки. Після затвердіння на мікротомі виготовляли серію гістологічних зрізів, товщиною 5-7 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозин, заливали у канадський бальзам. У гістологічних препаратах проводили підрахунок діаметра ворсин, кількість капілярів, синцитіальних вузликів, кількість капілярів у ворсині орієнтуючись на методи оцінювання плацент при цукровому діабеті [11, 12, 13].

Мікроскопічне дослідження проводили із використанням світлооптичного мікроскопу «Delta Optical NIB-100» (Польща) з камерою «Sigeta MCMOS 3100» (Китай). Для обробки зображень застосовували програмне забезпечення «ToupView V 3.7» (Hangzhou ToupTek Photonics Co. Ltd, Hangzhou, China) та «ImageJ V.1.48» (National Institutes of Health, USA). Статистичну обробку даних проводили, використовуючи непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, програмне забезпечення «Past V.3.15» (Університет м Осло, Норвегія). Достовірні відмінності між двома середніми розмірами оцінювалися за критерієм Ст'юдента. Розходження розцінювалися як достовірні при імовірності 95%

($p < 0,05$). Матеріал оброблений на персональному комп'ютері з використанням стандартних електронних таблиць "Microsoft Excel" та програми "Statistica 6.0".

Результати дослідження та їх обговорення.

Макроскопічне дослідження у контрольній групі показало, що 90% плацент були без патологічних змін, коти́ледони відокремлені чітко, відходження пуповини у 7 плацент центральне; інфаркти та стоншення деяких коти́ледонів візуалізувалися в 1 (10%) плаценті (табл. 1). При гістологічному дослідженні ворсини вільно та рівномірно розташовані у міжворсинчастому просторі, подекуди спостерігали незначні відкладення фібриноїду, судини не розширені. Шари синцитіотрофобласту та цитотрофобласту чітко визначаються, ядра клітин гетерохромні, у невеликій кількості зустрічалися синцитіальні вузлики, еритроцити в судинах та міжворсинчастому просторі розташовані вільно (рис. 1, 2).

Таблиця 1 – Макроскопічна характеристика плацент в досліджуваних групах

Характеристика	I група (ПГД) (n=20)	II група (ГД) (n=20)	III група (контроль) (n=10)
Вага, г	748,8±48,5*	720,2±20,5*	643,2±57,0
Діаметр, см	25,5±2,3	23,7±1,9	22,8±2,1
Товщина, см	3,7±0,2*	3,4±1,2	2,9±0,9
Середня кількість коти́ледонів	12,8±3,2*	10,8±2,3	9,3±1,2
Наявність візуалізованих інфарктів, %	20	10	10
Наявність стоншень окремих коти́ледонів, %	20	20	10

Примітка: * – достовірність відмін від контролю ($p < 0,05$)

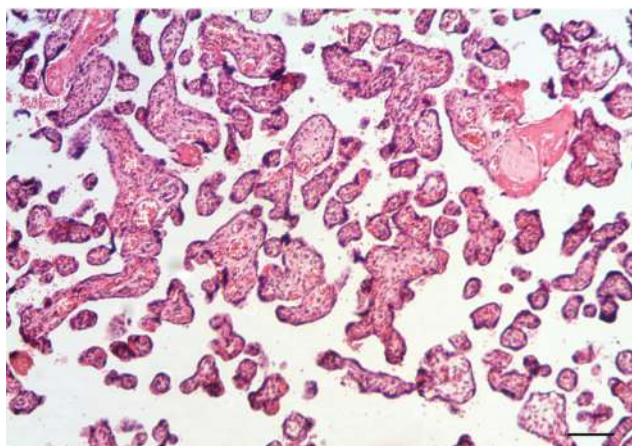


Рис. 1 – Плацента жінки з контрольної групи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Масштабна лінійка 100 мкм

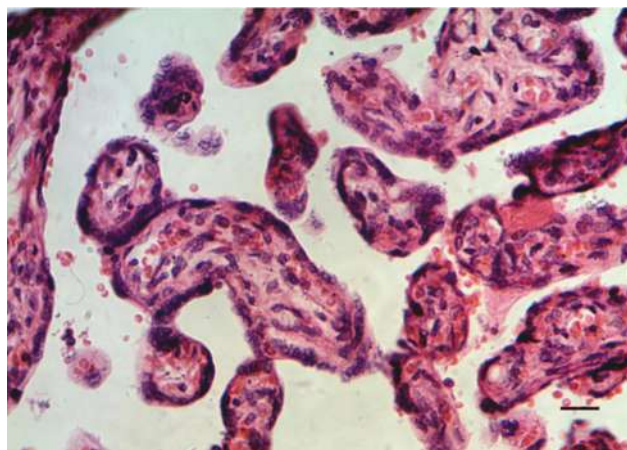


Рис. 2 – Плацента жінки з контрольної групи. Забарвлення гематоксилін-еозин. Масштабна лінійка 20 мкм

При макроскопічному дослідженні плацент жінок з передгестаційним діабетом звертала на себе увагу підвищена порівняно з контрольною групою вага ($748,8 \pm 48,5$ г проти $643,2 \pm 57,0$ г, $p < 0,05$) та діаметр ($25,5 \pm 2,3$ см проти $22,8 \pm 2,1$, $p > 0,05$) плацент, що є характерним проявом діабетичної патології. Середня кількість коти́ледонів також достовірно відрізнялася від показника у контрольній групі ($12,8 \pm 3,2$ та $9,3 \pm 1,2$, відповідно $p < 0,05$). Кількість видимих інфарктів та стоншень окремих коти́ледонів плацент не перевищувала 20%.

При мікроскопічному дослідженні плацент після пологів жінок з передгестаційним діабетом звертали на себе увагу звуження міжворсинчастого простору за рахунок підвищеної кількості ворсин та більш щільного їх розташування. Також зустрічалися осередки скупчення фібриноїду, навіть фібриноїдного некрозу ворсин. Кількість судин та їх площа були достовірно підвищені порівняно з контрольними показниками ($4,9 \pm 0,8\%$ та $2,1 \pm 0,8\%$ відповідно, $p < 0,05$). У судинах та міжворсинчастому просторі візуалізувалися агрегати еритроцитів, що може свідчити про явища стазу та сладжу. Плацентарний бар'єр був потоншений. Ворсини зі синцитіальними вузликами зустрічалися майже вдвічі частіше, ніж у контрольній групі ($11,2 \pm 1,4\%$ та $6,5 \pm 2,3\%$ відповідно, $p < 0,05$) (табл. 2, рис. 3, 4).

Описані морфологічні зміни є результатом компенсаторної реакції на гіпоксію, зумовлену плацентарною дисфункцією та дисциркуляцією та розширення судин, які є типовими для діабету та розвиваються протягом кількох місяців.

При макроскопічному дослідженні плацент після пологів жінок із гестаційним діабетом були виявлені зміни схожі з I групою, але менш виражені: достовірно більше була вага плаценти порівняно із контрольною групою ($720,2 \pm 20,5$ та $643,2 \pm 57,0$, відповідно, $p < 0,05$), кількість коти́ледонів перевищувала контрольні показники, але ця відмінність була недостовірною, при цьому кількість інфарктів

Таблиця 2 – Мікроскопічна характеристика плацент в досліджуваних групах

Характеристика	I група (ПГД) (n=20)	II група (ГД) (n=20)	III група (контроль) (n=10)
Відносна площа ворсин, %	74,5±3,5*	67,3±3,2*	56,2±4,2
Середня площа ворсини, мкм ²	2986,2±358,6	2798,9±223,5	2633,1±192,3
Кількість капілярів у ворсині	5,7±0,4*	5,2±0,2*	4,7±0,3
Площа капілярів у ворсині, мкм ²	1078,8±96,8*	968,2±68,7*	723,5±89,2
Товща трофобласту, мкм	4,1±0,2*	4,2±0,3*	5,3±0,2
Ворсини з синцитіальними вузликами, %	11,2±1,4*	8,1±3,2	6,5±2,3
Площа фібриноїду, %	4,9±0,8*	3,9±0,3*	2,1±0,8

Примітка: * – достовірність відмін від контролю (p<0,05)

та потовщень не відрізнялась від контрольної групи (табл. 1). При мікроскопічному дослідженні ворсини збільшені, розташовані більш щільно, міжворсинчастий простір звужений. При цьому

кількість розширених судин у ворсинах також була збільшена (5,2±0,2 проти 4,7±0,3 у контрольній групі), але складж та стаз еритроцитів у судинах та міжворсинчастому просторі спостерігався рідко. Кількість фібриноїда була збільшена, але без явищ фібриноїдного некрозу ворсин (рис. 5).

При дослідженні окремих ворсин звертало на себе увагу стоншення плацентарного бар'єру, збільшення кількості синцитіальних вузликів. Ядра трофобласту залишалися гетерохромними, строма ворсин з незначними явищами набряку (рис. 6).

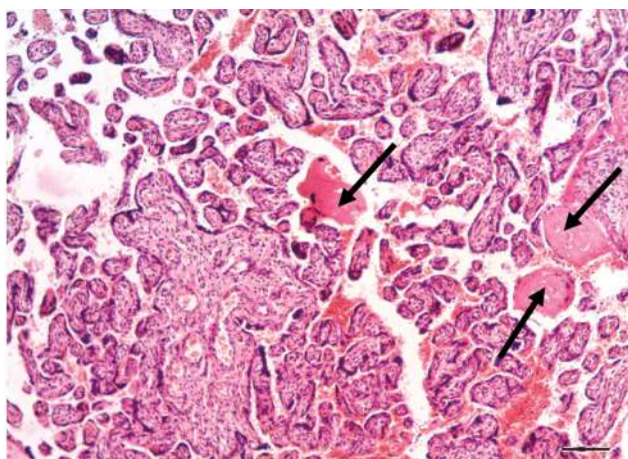


Рис. 3 – Плацента жінки з передгестаційним діабетом. Щільне розташування ворсин, агрегати еритроцитів. Стрілками вказані осередки фібриноїду. Забарвлення гематоксилін-еозин. Масштабна лінійка 100 мкм

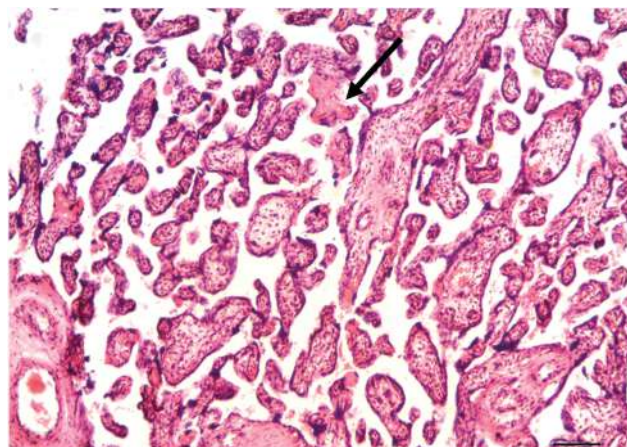


Рис. 5 – Плацента жінки з гестаційним діабетом. Збільшення кількості синцитіальних вузликів. Стрілкою вказано скупчення фібриноїду. Забарвлення гематоксилін-еозин. Масштабна лінійка 100 мкм

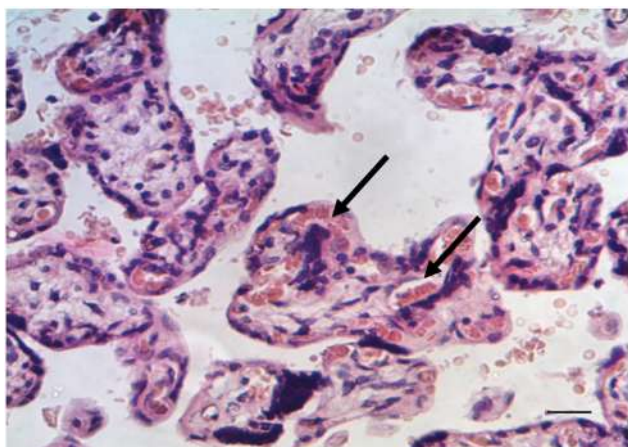


Рис. 4 – Плацента жінки з передгестаційним діабетом. Потоншення плацентарного бар'єру. Стрілками вказані розширені судини з еритроцитами. Забарвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 20 мкм

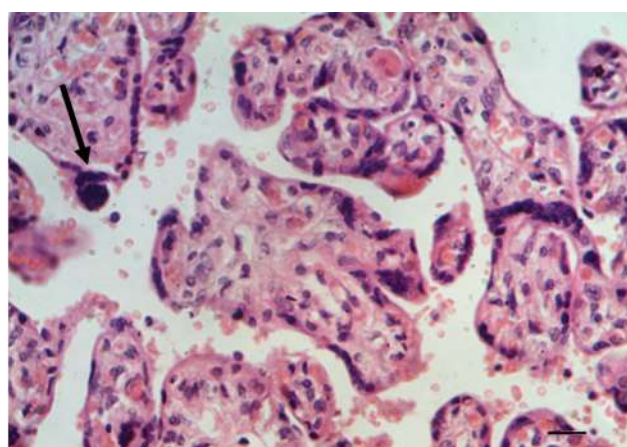


Рис. 6 – Плацента жінки з гестаційним діабетом. Потоншення плацентарного бар'єру. Стрілкою вказаний синцитіальний вузлик. Забарвлення гематоксилін еозин. Масштабна лінійка 20 мкм

Таким чином, більшість виявлених змін є типовими для передгестаційного діабету та є результатом дисциркуляторних гіпоксичних змін, які розвиваються за рахунок плацентарної дисфункції протягом всього періоду вагітності.

Дискусія. Carrasco-Wong I. (2020) вивчали структуру плаценти у вагітних з ГД, як органу з трофічними, ендокринними та імунологічними функціями [11]. Плацента - транзиторий орган між материнським та плодовим організмом. У жінок з ГД плацента відрізняється розмірами, гіперваскуляризацією, великим розгалуженням капілярів у вільозному просторі, підвищенням глікогенових депо. ГД асоціюється зі змінами структури плаценти зокрема поверхні та об'єму особливо інтервільозного простору та термінальних спіральних артерій, кількості фібриноїдних ділянок та глікогенових депо. Вказані модифікації призводять до функціональних змін в органі (розвитку плацентарної дисфункції) та порушень росту плода [11]. При дослідженні плацент після пологів від жінок із гестаційним діабетом нами були виявлені зміни схожі з групою передгестаційного діабету, але менш виражені: плаценти були збільшені за розміром та вагою, з великою кількістю котиledonів, при цьому кількість інфарктів та потовщень не перевищували показники контрольної групи.

Mahmoud EA та співавт. визначили численні зміни в плацентах жінок з передгестаційним діабетом: скупченість ворсинок, збільшення числа незрілих проміжних ворсинок, зменшення щільності кінцевих ворсинок, збільшення розміру термінальних ворсинок, численні синцитіальні вузли, потовщення базальної мембрани в термінальних ворсинках, екстравільозний фібриноїд між термінальними ворсинками, фіброз та фібриноїдний некроз у термінальних і стовбурових ворсинках, подовжений трофобластичний шар і потовщення базальної мембрани в незрілих проміжних з рихлою ретикулярною строю, збільшення популяції клітин Хофбауера в незрілих проміжних ворсинках, потовщення судин ворсин, тромбоз судин плода,

набряк у термінальних і стовбурових ворсинках. Отримані морфологічні зміни в плацентах від вагітних з ЦД можуть негативно впливати на стан новонародженого [14, 15]. У нашому дослідженні плацент жінок з передгестаційним ЦД було визначено збільшення ворсин, більш щільне їх розташування та звуження міжворсинчастого простору. Кількість фібриноїда були збільшені, але без явищ фібриноїдного некрозу ворсин.

Shargorodsky M та співавт. при дослідженні впливу сімейного анамнезу діабету на плацентарний кровообіг у вагітних продемонстрував, що аномалії материнського судинного постачання плаценти були значно вище у жінок з діабетичним анамнезом ($P < 0,005$) [16]. Нами було доведено, що гіпоксія призводить до компенсаторних змін у плаценті, а саме повнокров'я, витончення синцитіокапілярного бар'єру, а згодом виникненню дистрофічних змін (набряку та відкладення фібриноїду та ін.), що клінічно проявляється плацентарною дисфункцією.

Висновки. Таким чином, при морфологічному дослідженні плацент були виявлені типові для діабету зміни, які є результатом гіпоксії та тривалих дисциркуляторних розладів: збільшення ваги та розміру плацент, а також кількості котиledonів на макроскопічному рівні. При мікроскопічному дослідженні виявлено збільшення кількості ворсин та їх судин, розширення судин та їх повнокров'я, потоншення плацентарного бар'єру, відкладення фібриноїду. Зміни, характерні для плацентарної дисфункції, були більш виражені в плацентах, отриманих після пологів жінок з передгестаційним діабетом, який є більш тяжкою патологією, ніж гестаційний діабет.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на визначення морфологічних змін плаценти від вагітних із цукровим та гестаційним діабетом, які отримували адекватну стабілізуючу терапію та співставлення отриманих результатів із станом новонароджених протягом першого року життя.

References

1. Kallem VR, Pandita A, Pillai A. Infant of diabetic mother: what one needs to know? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Feb;33(3):482-492. PMID: 29947269. doi: 10.1080/14767058.2018.1494710
2. Owens LA, Egan AM, Carmody L, Dunne F. Ten Years of Optimizing Outcomes for Women With Type 1 and Type 2 Diabetes in Pregnancy-The Atlantic DIP Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1598-605. PMID: 26820715. doi: 10.1210/jc.2015-3817
3. Persson M, Chattingius S, Wikström AK, Johansson S. Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016 Oct;59(10):2099-105. PMID: 27369871. PMCID: PMC5016540. doi: 10.1007/s00125-016-4035-z
4. Poon LC, McIntyre HD, Hyett JA, da Fonseca EB, Hod M; FIGO Pregnancy and NCD Committee. The first-trimester of pregnancy - A window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Nov;145:20-30. PMID: 29852233. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.002
5. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):e49-e64. PMID: 29370047. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501

6. Horodenchuk Z. Hestatsiyni diabet. Skladni problemy i nevyrisheni pytannia (chastyna 2) [Gestational diabetes. Complex problems and unresolved issues (part 2)]. *Zh turbotoiu pro zhinku*. 2017;2:56-59. [Ukrainian]
7. Cooray SD, Boyle JA, Soldatos G, Wijeyaratne LA, Teede HJ. Prognostic prediction models for pregnancy complications in women with gestational diabetes: a protocol for systematic review, critical appraisal and meta-analysis. *Syst Rev*. 2019 Nov 11;8(1):270. PMID: 31711547. PMCID: PMC6844063. doi: 10.1186/s13643-019-1151-0
8. Horodenchuk Z. Shcho novoho pro hestatsiyni diabet? [What's new about gestational diabetes?]. *Zh turbotoiu pro zhinku*. 2017;1:43-47. [Ukrainian]
9. Starikov R, Chen K, Has P, He M. The Effect of BMI on Clinical Outcomes and Placental Pathology in Pregestational Diabetes Pregnancy. *Reprod Sci*. 2016;23(1):236A.
10. Starikov RS, Inman K, Has P, Iqbal SN, Coviello E, He M. Correlation of placental pathology and perinatal outcomes with Hemoglobin A1c in early pregnancy in gravidas with pregestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2017 Apr;52:94-99. PMID: 28454703. doi: 10.1016/j.placenta.2017.02.024
11. Carrasco-Wong I, Moller A, Giachini FR, Lima VV, Toledo F, Stojanova J, et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Feb 1;1866(2):165535. PMID: 31442531. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165535
12. Altorjay ÁT, Surányi A, Nyári T, Németh G. Use of placental vascularization indices and uterine artery peak systolic velocity in early detection of pregnancies complicated by gestational diabetes, chronic or gestational hypertension, and preeclampsia at risk. *Croat Med J*. 2017 14;58(2):161-169. PMID: 28409499. PMCID: PMC5410734. doi: 10.3325/cmj.2017.58.161
13. Chelliah A, Walejko J, Ho M, Keller-Wood M, Bahado-Singh RO, Edison A, et al. Metabolomic alterations in pregestational diabetic placentas at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(1,S):S356. doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.339
14. Mahmoud EA, Al-Bakri NA, Qasim BJ. Histopathological changes of placenta in pregnant women complicated with pregestational diabetes. *J Pharm Sci Res*. 2018;10(11):2952-9. doi: 10.5958/0976-5506.2018.01245.7
15. Mahmoud EA, Qasim BJ, Al-Bakri NA. Histopathological alternations of placenta in pregnancy women complicated with gestational diabetes. *Indian J Public Heal Res Dev*. 2018;9(10):843-9. doi: 10.5958/0976-5506.2018.01245.7
16. Shargorodsky M, Kovo M, Schraiber L, Bar J. Does a First-Degree Family History of Diabetes Impact Placental Maternal and Fetal Vascular Circulation and Inflammatory Response? *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Sep 1;102(9):3375-3380. PMID: 28651343. doi: 10.1210/jc.2017-00434

UDC 618.36–008.64:618.2

Morphological Features of Placenta from Pregnant Women with Placental Dysfunction due to Diabetes Mellitus

Tertyshnyk D. Yu., Prokopiuk O. S., Prokopiuk V. Yu., Lazurenko V. V., Borzenkova I. V., Chernyak O. L.

Abstract. The purpose of the study was to conduct a comparative analysis of morphological examination of the placenta depending on the type of diabetes in pregnant women with placental dysfunction.

Materials and methods. To analyze the morphological changes of the placenta in pregnant women with various forms of diabetes, 50 placentas were studied. The age of patients ranged from 22 to 39 years. All placentas were divided into three groups according to the objectives of the study: group I – 20 placentas, after childbirth in women with pre-gestational diabetes; group II – 20 placentas, after childbirth in women with gestational diabetes; group III (control) – 10 placentas, after childbirth in women with physiological course of pregnancy. The presence of placental dysfunction in pregnant women was determined using ultrasound and Doppler examination of the fetoplacental complex, the data of hormonal and immunological studies.

After delivery, the placentas were weighed, thickness and diameter were measured, an external evaluation was carried out, attention was paid to the presence of infarctions, the development of connective tissue, the number of cotyledons, and the features of umbilical cord attachment. In histological preparations, the diameter of villi, the number of capillaries, syncytial nodules, the number of capillaries in villi were calculated, focusing on the methods described for assessing the placentas in diabetes mellitus.

Results and discussion. Macroscopic examination in the control group showed that 90% of placentas did not have pathological changes, cotyledons were clearly separated, umbilical cord discharge in 7 placentas was central; infarctions and thinning of some cotyledons were visualized in 1 (10%) placenta.

Macroscopic examination of the placentas of women with pre-gestational diabetes showed increased weight compared to the control group (748.8±48.5 g versus 643.2±57.0 g, $p < 0.05$) and diameter (25.5±2.3 cm versus 22.8±2.1, $p > 0.05$) of placentas, which is a characteristic manifestation of diabetic pathology. The

average number of cotyledons also differed significantly from the indicators of the control group (12.8 ± 3.2 and 9.3 ± 1.2 , respectively, $p < 0.05$). The number of visible infarctions and thinning of individual cotyledons of the placentas did not exceed 20%.

Macroscopic examination of the placentas after childbirth in women with gestational diabetes revealed changes similar to group I, but less pronounced: the weight of the placenta was significantly higher compared to the control group (720.2 ± 20.5 and 643.2 ± 57.0 , respectively, $p < 0.05$), the number of cotyledons exceeded the control indicators, but this difference was not significant, and the number of infarctions and thickenings did not differ from the control group.

Conclusion. Morphological examination of the placentas revealed typical changes for diabetes, which are the result of hypoxia and prolonged dyscirculation: an increase in weight, placenta size, the number of cotyledons at the macroscopic level. Microscopic examination revealed an increase in villi, vessels in villi, thinning of the placental barrier, fibrinoid deposition. The changes were more pronounced in placentas obtained after childbirth in women with pre-gestational diabetes, which is a more severe pathology. Stimulation of childbirth led to minor dyscirculatory disorders in some placentas (vasodilation and plethora).

Keywords: diabetes mellitus, gestational diabetes, placental dysfunction.

ORCID and contributionship:

Denys Yu. Tertyshnyk : 0000-0003-3942-1016 ^{A,B,E,F}

Olga S. Prokopiuk : 0000-0002-3155-7755 ^{A,B,C,D,F}

Volodymyr Yu. Prokopiuk : 0000-0003-4379-4130 ^{A,B,C,D,F}

Viktoriya V. Lazurenko : 0000-0002-7300-4868 ^{A,D,E,F}

Iryna V. Borzenkova : 0000-0003-3976-7084 ^{A,B,E,F}

Olga Chernyak : 0000-0003-0781-2469 ^{B,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Viktoriya V. Lazurenko,

Kharkiv National Medical University,

Obstetrics and Gynecology No.2 Department

13, Nezalezhnosti Ave., Kharkiv 61022, Ukraine

tel: +3800505823350, e-mail: vlazur13@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ЕРИТРОЦИТИ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ В ПАТОГЕНЕЗІ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Мета роботи було дослідження реакції еритроцитів у хворих, що страждають на негоспітальну пневмонію, та оцінка її значення в патогенезі даного захворювання.

Матеріал та методи. Обстежено 30 хворих, що страждали на негоспітальну пневмонію. Діагноз встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних, лабораторних, рентгенологічних даних. Визначали кількість еритроцитів, концентрацію гемоглобіну, гематокритне число, еритроцитарні індекси: середній об'єм еритроцитів, середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті.

Результати. Встановлено, що при негоспітальній пневмонії в організмі спостерігається посилення утворення активних форм кисню у всі терміни спостереження. Дослідження якісного і кількісного складу клітин крові в даному дослідженні встановило суттєві зсуви усіх показників. Так, кількість еритроцитів на 1-шу добу спостереження збільшувалася на 20,9 % відносно групи практично здорових осіб, а потім знижувалася та залишалася на 8 %–10 % менше, ніж в контролі на 5-у добу. В подальшому, через 10 діб спостерігалось різке (в 2,2 рази) зменшення кількості еритроцитів. Однак, в цілому, кількість еритроцитів в цей термін спостереження залишалася вірогідно зниженою відносно групи практично здорових осіб на 20 %. Аналогічна динаміка була у концентрації гемоглобіну. Максимальне зниження кількості еритроцитів і концентрації гемоглобіну в крові за часом вказує на активний гемоліз еритроцитів в цій період.

Висновки. Зміни показників кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну і еритроцитарних індексів при негоспітальній пневмонії обумовлені мембранодеструктивними процесами в еритроцитах, зменшенням їх абсолютного числа внаслідок гемолізу, змінами гематокриту за рахунок перерозподілу крові та гіпоксією, що розвивається при негоспітальній пневмонії. Зміни в еритроцитах є киснево-залежними механізмами в патогенезі негоспітальної пневмонії.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, еритроцити, гемоглобін, гематокритне число, еритроцитарні індекси.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом НДР «Мукоактивні та рослинні лікарські засоби для лікування кашлю при гострих інфекційно-запальних захворюваннях нижніх дихальних шляхів» № державної реєстрації 0117U000595.

Вступ. В даний час пневмонії займають 4-5-е місце в світі в структурі причин смерті після серцево-судинних і онкологічних захворювань, цереброваскулярної патології, травм і отруєнь, а серед інфекційних хвороб займають 1-е місце [1, 2]. При цьому летальність у госпіталізованих пацієнтів з тяжкою формою захворювання коливається від 14 до 40 % і зростає серед хворих старше 60 років [1, 3].

Однією із провідних причин ускладненого та затяжного протікання пневмонії є зміни, які відбуваються в еритроцитах.

Найбільш чутливі до дефіциту кисню тканини, менш за все пристосовані до анаеробного способу отримання енергії. Кров, як рідка сполучна тканина організму, не тільки забезпечує взаємозв'язок всіх органів та систем, являючись індикатором стану організму, але і сама безпосередньо реагує на дефіцит кисню. Формені елементи крові: еритроцити, тромбоцити, гранулоцити, лімфоцити, плазматичні клітини і моноцити є цікавими об'єктами для вивчення при гіпоксії, тому що вони відрізняються один від одного не тільки за функціями, що виконують, але і за характером обмінних процесів, ступеню використання кисню, здатності до генерації АФК та стійкості до них [4, 5, 6]. Еритроцити унікальні тим, що вони постійно контактують з киснем, транспортуючи його до всіх тканин, але не використовують кисень для себе. Еритроцити, володіючи виключно анаеробним метаболізмом, не вміщують основних систем, що використовують кисень: мітохондрій та ендоплазматичної сітки. Утворення енергії в

них відбувається шляхом субстратного фосфорилювання АДФ в реакціях гліколізу, вони не здатні до синтезу білків та не мають ДНК. З іншого боку, еритроцити – це клітини, що постійно вміщують кисень в складі гемоглобіну та максимально стійкі до пошкоджуючої дії його активних форм. Постійна взаємодія з киснем викликає аутоокиснення гемоглобіну еритроцитів з утворенням супероксид-радикалів, а також інших АФК, головним чином, перекису водню і гідроксид-радикалів [7, 8]. Для захисту від них в еритроцитах існує потужна система антипероксидного та антирадикального захисту: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза та інші.

Метою даної роботи було дослідження реакції еритроцитів у хворих, що страждають на негоспітальну пневмонію, та оцінка її значення в патогенезі даного захворювання.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 30 хворих, що страждали на негоспітальну пневмонію (НП), (20 чоловіків і 10 жінок) віком від 20 до 80 років, які перебували в терапевтичному відділенні Міської клінічної лікарні № 25 м. Харкова. Діагноз НП встановлювали на підставі епідеміологічних, клінічних, лабораторних, рентгенологічних даних. Виключали із обстеження хворих із такими патологіями, як туберкульоз, бронхіальна астма, гепатит В, С і D, ВІЛ, захворювання крові та онкологічні захворювання.

Контрольна група була сформована з 20 практично здорових осіб (ПЗО), що порівняні з хворими за віком і статтю.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Верифікацію збудників НП проводили за загальноприйнятими мікроскопічними і бактеріологічними методами. При госпіталізації всім обстеженим, відповідно до стандартів міжнародного товариства пульмонологів та Рекомендаціям Національного інституту фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського (Київ, 2019), призначалася стандартна антибактеріальна терапія.

Збір крові проводили із вени хворих (10 мл) через 10-12 годин після останнього прийому їжі. У якості антикоагулянту використовували K_2EDTA (7,2 мг). Робочу суспензію еритроцитів отримували

ли за допомогою трьох-кратної відмивки розчином низької іонної сили Liss (виробник ТОВ «Гематолог») з режимом центрифугування при 2700 g протягом 8 хвилин. Готову суспензію еритроцитів розводили 0,9 % розчином хлориду натрію в співвідношенні 1:200. В крові визначали параметри гемограми на автоматичному гематологічному аналізаторі MINDRAY BC-3000. Вивчення параметрів гемограми вміщувало визначення кількості еритроцитів (KE), концентрації гемоглобіну (Hb), гематокритного числа (Ht), що виражає вміст еритроцитів в загальному об'ємі крові (норма залежить від віку, статі). Вивчали наступні еритроцитарні індекси: середній об'єм еритроцитів ($OE_{сеп.}$), середній вміст гемоглобіну в еритроциті ($HbE_{сеп.}$), середня концентрація гемоглобіну в еритроциті ($KNbE_{сеп.}$) [9]. Середній вміст гемоглобіну в кожному еритроциті розраховували за колірним показником, який розраховували шляхом ділення кількості гемоглобіну в одиницях Салі на подвоєнні перших цифр кількості еритроцитів. Морфометрію еритроцитів периферичної крові досліджували за допомогою сітки Автандилова [10].

Статистичну обробку одержаних даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 8.0 з використанням t-критерію Стюдента та кореляційного аналізу. Результати вважали дійсними при $p < 0,05$ [11].

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що при НП в організмі спостерігається посилення утворення АФК у всі терміни спостереження (табл. 1).

Таблиця 1 – Динаміка змін гемоглобіну, кількості еритроцитів та гематокриту у хворих, що страждають на негоспітальну пневмонію (n=30)

Термін спостереження	Показник		
	KE, $10^{12}/л$	Hb, г/л	Ht, л/л
ПЗО	$6,75 \pm 0,12$	$116,0 \pm 3,6$	$36,5 \pm 1,8$
1 доба	$8,23 \pm 0,25^*$	$125,0 \pm 2,9^*$	$46,0 \pm 1,2^*$
5 доба	$6,4 \pm 0,12^*$	$99,0 \pm 3,8^*$	$35,0 \pm 2,2$
10 доба	$4,8 \pm 0,44^*$	$82,0 \pm 4,1^*$	$28,0 \pm 1,1^*$

Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно із показниками групи практично здорових осіб

Вважаємо, що джерелом генерації АФК при цьому є формені елементи крові, а субстратом окиснення – мембранні клітини крові, а також плазмові ліпопротеїди. Дослідження якісного і кількісного складу клітин крові показало суттєві зсуви усіх показників. Так, кількість еритроцитів на 1-шу добу спостереження збільшувалася на 20,9 % відносно групи ПЗО, а потім знижувалася та залишалася на 8 %–10 % менше, ніж в контролі на 5-у добу.

В подальшому, через 10 діб мало місце різке (в 2,2 рази) зменшення кількості еритроцитів. Однак, в цілому, концентрація КЕ в цій термін спостереження залишалася достовірно зниженою відносно групи ПЗО на 20 %. Аналогічну динаміку мали зміни концентрації гемоглобіну (табл. 1).

Рівень Hb через добу після початку обстеження збільшувався на 8 %, а потім знижувався на 10 %–15 % в наступні 5 діб, а на 10-у добу дослідження зменшення кількості еритроцитів досягало 30 % відносно групи ПЗО.

Максимальне зниження КЕ і Hb в крові за часом вказує на активний гемоліз еритроцитів в цій період. Отримані в даному дослідженні результати узгоджуються з даними літератури в тому, що при різноманітних впливах на еритроцити, зокрема, перекису водню, спостерігається окиснення і денатурація гемоглобіну (утворення так званих тілець Гейнца), яка супроводжується вивільненням гема/геміну – ферріпротопорфіна IX [6]. При цьому, екзогенний гемін здатен легко вбудовуватися в мембрану, дестабілізуючи її та викликаючи гемоліз [5, 8]. Можливо, зміни КЕ і Hb обумовлені також і коливаннями гематокритного числа, що вказує на перерозподіл крові та порушення гемодинаміки при гіпоксії. Показник гематокриту в обстежуваних пацієнтів різко збільшувався на 1-у добу дослідження (на 26 % відносно ПЗО), що свідчило про згущення крові. Однак, на 5-у добу Ht різко знижувався, складаючи лише 57 % від рівня групи ПЗО і, практично, не відновлювався до висхідного рівня на 10-у добу, залишаючись на рівні 24 % в порівнянні з групою ПЗО. Середній об'єм еритроцита протягом дослідження достовірно не змінювався. Разом з тим, на 5-у добу і через 10 діб $OE_{сер.}$ був незначно знижений. $HbE_{сер.}$ змінювався протягом спостереження за хворими хвилеподібно (табл. 2): через добу цей показник знижувався (на 12 % відносно групи ПЗО) та був подібним на 10 добу дослідження (на 10 %). Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах мала аналогічну динаміку, при цьому зміни цього показника були достовірними відносно групи ПЗО у всі терміни

спостереження. Найменше значення $KNbE_{сер.}$ відмічено через добу, найбільше – на 10-у добу.

Результати вивчення еритроцитарних індексів показали (табл. 2), що при НП та гіпоксії, яка розвивається за даних умов середній об'єм еритроцита достовірно не змінюється, тоді як середній вміст гемоглобіну в еритроциті – $HbE_{сер.}$ – і середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах – $KNbE_{сер.}$ – зменшуються через добу, а потім зростають (на 5-у та 10-у добу). При цьому на 10-у добу $HbE_{сер.}$ сягає рівня ПЗО, а $KNbE_{сер.}$ залишається зниженим.

Можливо, незначні зміни об'єму еритроцитів в сторону зменшення їх розмірів, що спостерігалось у хворих, що страждають на НП, на 1-у добу обумовлено частковою дегідратацією та стисненням клітин за рахунок відкриття кальцій-залежних калієвих каналів (Гардос-ефект), яке відбувається під дією окиснювачів – продуктів пероксидації.

Припущення ґрунтується на даних літератури, в яких відображено, що дія на еритроцити окиснювачів (феназин метосульфат, третбутиловий гідроперекис) призводить до активації кальцій-залежних калієвих каналів. Автори вважають, що активація Гардос-каналів являється загальною властивістю клітинної відповіді при окиснювальних впливах [8]. При зменшенні об'єму еритроцитів відбувається збільшення $HbE_{сер.}$ і $KNbE_{сер.}$, тоді як концентрація гемоглобіну в крові знижується. В подальшому зменшення об'єму клітин змінюється його збільшенням, що обумовлено плазмолізом внаслідок глибоких мембранодеструктивних змін. На гемоліз еритроцитів вказує різке зменшення їх кількості та концентрації гемоглобіну, починаючи з 5-ї доби дослідження.

Таким чином вважаємо, що подібна динаміка еритроцитарних індексів обумовлена мембранодеструктивними процесами в еритроцитах, змінами їх абсолютного числа внаслідок гемолізу, а також змінами гематокриту за рахунок перерозподілу крові та гіпоксії в легенях, що розвивається при НП.

У проведеному дослідженні виявлено, що за наявності НП функціональна неспроможність системи кисневого забезпечення організму на рівні зовнішнього дихання доповнюється еритропоезним стресом, що зменшує резервні можливості червоної крові. Очевидно порушення кисневого балансу в тканинах сприяє підвищенню здатності Hb зв'язувати кисень за відносно малого його вмісту в крові [12]. Опосередкований кисневим голодуванням стрес-еритропоез супроводжується надходженням в циркуляцію функціонально неповноцінних еритроцитів. Вони піддаються прискореній елімінації з судинного русла, що і викликає зниження кількісних показників червоної крові (вміст еритроцитів, концентрація Hb) зі збереженням

Таблиця 2 – Динаміка змін еритроцитарних індексів у хворих, що страждають на негоспітальну пневмонію (n=30)

Термін спостереження	Показники		
	$OE_{сер.}, г/дл$	$HbE_{сер.}, г/дл$	$KNbE_{сер.}, г/дл$
ПЗО	54,1±1,2	17,2±0,1	317,0±2,7
1 доба	55,9±1,6	15,2±0,3*	271,0±6,8*
5 доба	55,9±1,2	15,0±0,4*	268,0±7,9*
10 доба	58,0±1,3*	17,0±0,1*	292,0±6,3*

Примітка: * - $p < 0,05$ порівняно із показниками групи практично здорових осіб

корпускулярних параметрів [13]. Це свідчить про підвищення адаптаційного потенціалу киснево-транспортної системи крові і дозволяє свідчити про резервні можливості, що визначають відповідність постачання тканин киснем їх функціональним потребам [12, 13, 14].

Висновки

1. Зміни показників кількості еритроцитів, концентрації гемоглобіну і еритроцитарних індексів при негоспітальній пневмонії обумовлені мембранодеструктивними процесами в еритроцитах, зменшенням їх абсолютного числа внаслідок гемолізу, змінами гематокриту за рахунок перероз-

поділу крові та гіпоксією, що розвивається при негоспітальній пневмонії.

2. Зміни в еритроцитах є киснево-залежними механізмами в патогенезі негоспітальної пневмонії.
3. Одержані результати свідчать про те, що при негоспітальній пневмонії необхідним є включення антигіпоксантив до медикаментозної терапії хворих.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчення участі механізмів адаптації організму до нестачі кисню за оцінкою вмісту фетгемоглобіну в периферійній крові хворих на негоспітальну пневмонію.

References

1. Eshwara VK, Mukhopadhyay C, Rello J. Community-acquired bacterial pneumonia in adults: An update. *Indian J Med Res.* 2020;151(4):287-302. PMID: 32461392. PMCID: PMC7371062. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1678_19
2. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. *Med Clin North Am.* 2019;103(3):487-501. PMID: 30955516. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.008
3. Huang Y, Liu A, Liang L, Jiang J, Luo H, Deng W, et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *Int Immunopharmacol.* 2018;64:10-15. PMID: 30144639. doi: 10.1016/j.intimp.2018.08.022
4. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract.* 2020 May 28;10(2):1271. PMID: 32509258. PMCID: PMC7267810. doi: 10.4081/cp.2020.1271
5. D'Alessandro A, Xia Y. Erythrocyte adaptive metabolic reprogramming under physiological and pathological hypoxia. *Curr Opin Hematol.* 2020 May;27(3):155-162. PMID: 32141895. doi: 10.1097/MOH.0000000000000574
6. Li Y, Huang X, Wang J, Huang R, Wan D. Regulation of Iron Homeostasis and Related Diseases. *Mediators Inflamm.* 2020 May 2;2020:6062094. PMID: 32454791. PMCID: PMC7212278. doi: 10.1155/2020/6062094
7. Bardyn M, Crettaz D, Borlet M, Längst E, Martin A, Abonnenc M, et al. Hypoxia and hypocapnia storage of γ -irradiated red cell concentrates. *Blood Transfus.* 2021 Jul;19(4):300-308. doi: 10.2450/2020.0075-20
8. Renassia C, Peyssonnaud C. New insights into the links between hypoxia and iron homeostasis. *Curr Opin Hematol.* 2019 May;26(3):125-130. PMID: 30855332. PMCID: PMC6467554. doi: 10.1097/MOH.0000000000000494
9. Kamyshnikov VS. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (metody i interpretatsiya laboratornykh issledovaniy)* [Clinical laboratory diagnostics (methods and interpretation of laboratory studies)]. M: MEDpres-inform; 2015. 720 p. [Russian]
10. Avtandilov GG. *Morphometriya v patologii* [Morphometry in pathology]. M; 1973. 248 s. [Russian]
11. Antomonov MYu. *Matematicheskaya obrabotka i analiz biomeditsinskikh dannykh* [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. 2nd ed. K; 2017. 578 s. [Russian]
12. Ito A, Ishida T. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(9):609. PMID: 32566635. PMCID: PMC7290537. doi: 10.21037/atm.2020.02.182
13. Ren Q, Liu H, Wang Y, Dai D, Tian Z, Jiao G, et al. The Role of Red Blood Cell Distribution Width in the Severity and Prognosis of Community-Acquired Pneumonia. *Can Respir J.* 2021 Sep 11;2021:8024024. PMID: 34552672. PMCID: PMC8452423. doi: 10.1155/2021/8024024
14. Viasus D, Del Rio-Pertuz G, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Acosta-Reyes J, Garavito A, et al. Biomarkers for predicting short-term mortality in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2016;72(3):273-282. PMID: 26777314. doi: 10.1016/j.jinf.2016.01.002

UDC 616.24-002.11

Erythrocytes and Their Importance in the Pathogenesis of Community-Acquired Pneumonia

Berezhnyakov V. I.

Abstract. The purpose of the study was to study the response of erythrocytes in patients with community-acquired pneumonia and to assess its importance in the pathogenesis of this disease.

Materials and methods. Thirty patients with community-acquired pneumonia were examined. The diagnosis was established on the basis of epidemiological, clinical, laboratory, radiological data. Erythrocyte count, hemoglobin concentration, hematocrit number, erythrocyte indexes were determined: mean erythrocyte volume, mean hemoglobin content in erythrocyte, mean hemoglobin concentration in erythrocyte.

Results and discussion. It is established that with community-acquired pneumonia in the body there is an increase in the formation of reactive oxygen species at all times of observation. The study of the qualitative and quantitative composition of blood cells in our study found significant shifts in all indicators. Thus, the number of erythrocytes on the 1st day of observation increased by 20.9% relative to the group of healthy individuals, and then decreased and remained by 8 % – 10 % less than in the control on the 5th day. Subsequently, after 10 days there was a sharp (2.2 times) decrease in the number of erythrocytes. However, in general, the concentration of erythrocytes in this observation period remained significantly reduced relative to the group of almost healthy individuals by 20%. Changes in hemoglobin concentration had a similar dynamic. The maximum decrease in erythrocytes count and hemoglobin concentration in the blood over time indicates active hemolysis of erythrocytes during this period. Hematocrit in the examined patients increased sharply on the 1st day of the study, which indicated blood clotting. However, on day 5, hematocrit decreased sharply, amounting to only 57% of the level of the practically healthy individuals' group and practically did not recover to the ascending level on the 10th day. The mean erythrocyte volume did not change significantly during the study.

Conclusion. Changes in the number of erythrocytes, hemoglobin and erythrocyte indices in community-acquired pneumonia are due to membrane-destructive processes in erythrocytes, a decrease in their absolute number – due to hemolysis, hematocrit changes – due to redistribution of blood and hypoxia that develops in non-hospital pneumonia. Changes in erythrocytes are oxygen-dependent mechanisms in the pathogenesis of community-acquired pneumonia.

Keywords: community-acquired pneumonia, erythrocytes, hemoglobin, hematocrit number, erythrocyte indexes.

ORCID and contributionship:

Vladyslav I. Bereznyakov : 0000-0001-7818-4864 A, B, C, D, E, F

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Vladyslav I. Bereznyakov

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,
General Practice – Family Medicine Department
195, Moskovsky Ave., Kharkiv 61037, Ukraine
tel: +380686130185, e-mail: vladyslavbereznyakov@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.091

УДК 618.3-06

Залюбовська О. І., Грищенко В. В.

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНИЙ СУПРОВІД ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ОБТЯЖЕНИМ АКУШЕРСЬКИМ АНАМНЕЗОМ І ТРОМБОФІЛІЯМИ

Харківський національний медичний університет, Україна

Метою роботи було визначення клінічних та анамнестичних особливостей (вікових характеристик жінок і анамнестичних особливостей попередніх вагітностей) вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом і тромбофілією із встановленням основних фармакологічних механізмів терапевтичного супроводу.

Матеріал та методи. Дослідження було виконано на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету й на базі Харківського клініко-лабораторного центру у період 2017–2021 рр. Було обстежено 137 вагітних жінок, серед яких було виокремлено основну (101 жінка – вагітні з обтяженим акушерським анамнезом і тромбофілією у віці від 29,0 до 37,0 років) і контрольну (36 жінок – вагітні із обтяженим акушерським анамнезом без тромбофілії у віці від 26,0 до 30,0 років) групу. Було констатовано переважання однієї (35,8 %) та двох (46,7 %) вагітностей в анамнезі жінок із обтяженим акушерським анамнезом порівняно із трьома (17,5 %).

Результати. Вірогідно ($U = 706,0$; $p < 0,001$) констатовано збільшення можливостей розвитку негативних наслідків вагітності при тромбофілії зі збільшенням віку через негативні ідеопатичні тромбоемболічні впливи з-за тромбофілії. Визначено більший середній вік вагітних із обтяженим акушерським анамнезом при наявності тромбофілії (33,0 [29,0; 37,0] років) порівняно з контролем (28,0 [26,0; 30,0] років). Було з'ясовано максимальні негативні прояви ідеопатичних тромбоемболічних впливів через тромбофілію при першій вагітності. Визначено переважання випадків замирання плоду при першій вагітності жінок із двома (94,1 %) та трьома (78,3 %) вагітностями. В цілому була констатована необхідність застосування антиагрегантної терапії при тромбофілії. Вірогідно ($\chi^2 = 46,950$; $p < 0,001$) було визначено її застосування в 85,1 % випадків, більшістю (65,3 %) одним препаратом (вірогідно ($\chi^2 = 164,54$; $p < 0,001$) частіше (52,5 %) ацетилсаліциловою кислотою порівняно з дипіридамом (5,9 %)). Було констатовано, що антиагрегантну терапію, яка включала два препарати (комбінація: ацетилсаліцилова кислота, дипіридамон або клексан) частіш за все застосовували при першій (40,7 %) вагітності на відміну від другої (11,8 %) та третьої (13,0 %).

Висновки. Дослідженням було визначено, що антиагрегантна терапія лише одним препаратом (ацетилсаліцилова кислота, дипіридамон або клексан) частіше застосовувалася при другій (74,5 %) та третій (73,9 %) вагітностях на відміну від першої (40,7 %). Закономірно було визначено, що відсутність будь-якого медикаментозного супроводу відзначали частіш за все вагітні при першій (18,5 %) вагітності на відміну від другої (13,7 %) та третьої (13,0 %).

Ключові слова: анамнестичні особливості, вагітні жінки, обтяжений акушерський анамнез, тромбофілії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами: робота виконана за планом науково-дослідних робіт кафедри клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету МОЗ України: «Дослідження лабораторних критеріїв патологічних, компенсаторних, адаптаційних реакцій і процесів в організмі людини з метою оптимізації алгоритмів діагностики».

Вступ. Останніми роками проблематика невиношування вагітності турбує багатьох світових науковців. На захворюваність і смертність вагітної та плоду значного впливу надають прееклампсія, відшарування плаценти, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду та внутрішньоутробна загибель плоду. Всі ці причини цілком пов'язують із аномальною судинною мережею плаценти і порушеннями гемостазу, які провокують значні порушення кровообігу матері і плоду [1] через тромбоемболічні розлади, що в більшості своїй є наслідками тромбофілії (ТФ).

Проблема ТФ останнім часом є досить актуальною через значні ризики розвитку ускладнень вагітності [2–5], які виникають через тромбоемболічні ускладнення, що провокують фетоплацентарну недостатність, затримку внутрішньоутробного розвитку плоду, прееклампсію, втрату плоду та інш. [6–9]. За визначенням вчених, близько 65,0 % усіх випадків відшарування плаценти, затримки внутрішньоутробного розвитку плоду та прееклампсій виникають через ТФ наслідки [4, 10], а у 60,0 % випадків саме спадкова ТФ викликає розвиток ідеопатичних тромбоемболічних

випадків [6]. З огляду на це, вагітних з діагностованою ТФ відносять до групи підвищеного ризику [11].

ТФ включає в себе спадкові чи набуті стани, які викликають тромбоемболічні розлади. Набуті стани, при яких дефіцит SC білку й антитромбіну, зустрічаються досить рідко (у близько 3,0 % хворих із тромбозом відповідно). В переважній кількості випадків визначається наявність спадкових факторів розвитку ТФ, частіш за все через три основні причини, які відповідальні за більшу частину тромбоемболічних подій у хворих із відсутністю будь-яких ризиків тромбозів, зокрема стійкість до активованого протейну С, яка спровокована мутацією аденін-506-гуаніну (A506G) в факторі V (фактор V Лейдена), що викликає підвищені ризики венозної тромбоемболії. Гетерозиготність даної мутації виявляється у близько 5,0 % населення й провокує 20,0–30,0 % усіх випадків венозної тромбоемболії. Окрім цього, серед основних спадкових причин тромбоемболічних подій виділяють і мутацію гуаніну 20210 аденіну (G20210A) в протромбіну, що провокує більш високі концентрації плазменного протромбіну і збільшення ризиків венозної тромбоемболії. Третьою основною спадковою причиною підвищених ризиків розвитку тромбоемболічних ускладнень є гомозиготність мутації цитозину 677 тиміну (C677T) в метіленететрагідрофолатредуктазі (MTHFR), що наслідуює зниження синтезу 5-метілтетрагідрофолата й збільшення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові, який також є фактором підвищеного ризику розвитку тромбозу.

З огляду на це було переглянуто основні патогенетичні аспекти ризиків розвитку акушерсько-гінекологічної патології [5], завдяки чому ТФ почали відводити роль не лише через розвиток мікротромбозів фетоплацентарної системи [2], а й через обструкцію судинної системи мати-плід [10] та вплив патогенетичних механізмів ТФ на процес імплантації та інвазії трофобласту [2].

Мета дослідження. Провести визначення клінічних та анамнестичних особливостей (вікових характеристик жінок і анамнестичних особливостей попередніх вагітностей) вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом і ТФ із встановленням основних фармакологічних механізмів терапевтичного супроводу.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було виконано на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Харківського національного медичного університету й на базі Харківського клініко-лабораторного центру у період 2017–2021 рр. В дослідженні прийняли участь 137 вагітних жінок, серед яких було виокремлено основну (ОГ; 101 жінка – вагітні з обтяженим акушерським анамнезом і ТФ у віці від 29,0 до 37,0 років) і контрольну (КГ;

36 жінок – вагітні із обтяженим акушерським анамнезом без ТФ у віці від 26,0 до 30,0 років) групу. ОГ склали жінки з анамнестично визначеним синдромом втрати плода (один та більше самовільних викиднів після 10 тижнів вагітності, включаючи вагітність, що не розвивається); антенатальною чи неонатальною смертю плода (як ускладнення передчасних пологів, пізнього гестозу (пreeклампсії) або плацентарних порушень); три чи більше мимовільних викиднів на преембріональній (ранній ембріональній) стадії, при відсутності будь-яких причин невиношування вагітності та наявності діагностованої генетично детермінованої чи набутої форми ТФ і обтяженого родинного тромботичного анамнезу.

Діагноз ТФ визначали за допомогою лабораторних критеріїв (спадкові тромбофілії за дослідженням поліморфізму генів фолатного циклу: MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G; діагностичні критерії антифосфоліпідного синдрому: присутність вовчукового антикоагулянта; IgG чи М до кардіоліпіну (більше за 40 MPL/мл чи за 99-й перцентиль порівняно з нормою), до β_2 -глікопротеїну І (більше за 99-й перцентиль порівняно з нормою). Для встановлення діагнозу ТФ було достатньо 1-го клінічного та 1-го лабораторного критеріїв.

Виконане дослідження проведено у повній відповідності до існуючих міжнародних та вітчизняних біоетичних норм та правил (Гельсінська декларація, міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Бельмонтський звіт тощо) виконання клінічних досліджень за участю людини. Усі обстежені повністю були інформовані щодо добровільної участі у дослідженні й конфіденційності отриманої інформації та мали вичерпну письмову інформацію щодо основної мети та завдань дослідження і його тривалості та суті. Пацієнтки приймали участь у проведеному дослідженні повністю за власним бажанням, що підтверджується особистим підписанням відповідної інформованої згоди. Кожна обстежена особисто була поінформована щодо обов'язків та прав, і можливості завершити дослідження у будь-який момент його проведення без будь-яких наслідків та пояснення причин своїх дій.

Вагітним жінкам проводилась терапія, в цілому спрямована на попередження агрегації тромбоцитів та збереження вагітності, розробленою у відповідності з наказами МОЗ України № 417 від 15.07.2011 року та № 626 від 08.10.2007 року. З антитромботичною метою застосовувалися: Кардіомагніл – з 2-го (частіше з 3-го) триместру вагітності не пізніше 32-тиж. терміну вагітності по 75 (у деяких вагітних по 100) мг 1 раз на добу; Клексан – з 2-го (частіше з 3-го) триместру вагітності по

20–40 мг. (0,2 – 0,4 мл.) один раз на добу підшкірно 7–10 (до 14) днів; Ацекор кардіо – в 1-му та 2-му триместрі вагітності внутрішньо за 30–60 хв. до прийому їжі по 100–200 мг на добу, продовження лікування повинно бути якомога меншим; Аспірин кардіо – в 1-му та 2-му триместрі вагітності внутрішньо за 30–60 хв. до прийому їжі по 100–200 мг на добу, продовження лікування повинно бути якомога меншим; Курантил – по 25 мг 1–3 рази на добу за 1 год. до прийому їжі на протязі 4–10 тиж. (при необхідності тривалість збільшували); Дипіридамол – по 25 мг 1–3 рази на добу за 1 год. до прийому їжі на протязі 4–10 тиж. (при необхідності тривалість збільшували); Тромбонет – по 75 мг 1 раз на добу за 30 хв. до вживання їжі від 2-х тиж.; Вобензим – по 3 таблетки 3 рази на добу за 30 хв. до вживання їжі від 2-х тиж. З метою попередження викидня використовували: Елевіт Пронаталь – 1 таблетка 1 раз на добу зранку під час прийому їжі починаючи за 1 міс. до запланованої вагітності та весь період вагітності; Утрожестан – по 200–400 мг на добу (100–200 мг на один прийом через кожні 12 год.) до 12 тиж. вагітності.

Медико-статистичний розрахунок отриманих результатів проведено із застосуванням пакета прикладних програм: Microsoft Excel 2013, Statsoft Statistica 10.0 для Windows. Розподіл кількісних та якісних ознак було проведено візуально графічним методом і за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова та Ліліфорса (Kolmogorov-Smirnov & Lilliefors test for normality) й Шапіро-Уїлка (Shapiro-Wilk's test of normality). При оцінці було виявлено значні відмінності від нормального характеру розподілу, тому в подальшому розрахунки було проведено із використанням непараметричних медико-статистичних методів.

Кількісні характеристики були представлені за допомогою медіани та нижньої і верхньої границь (Me [LQ; UQ]). Якісні (біномінальні, порядкові, номінальні та інші) отримані характеристики представляли в абсолютних та відносних (процентних) величинах: абс., %. Порівняння груп за якісними характеристиками проводили з використанням чотирипільних чи довільних таблиць та розрахунку точного критерію Фішера ϕ (Fisher's exact test) за умови, що кількість спостережень хоча б в одній групі була <5 , та тесту χ^2 Пірсона (Pearson's chi-squared test), якщо кількість спостережень в кожній з досліджуваних груп була >10 . Вірогідність відмінностей отриманих кількісних ознак в двох взаємозалежних групах визначали з використанням U-тесту Мана-Уїтні (Mann-Whitney U-test). Порогова величина рівня вірогідності усіх розрахованих ознак була прийнята за 0,05 ($p = 0,05$) з вказівкою точного значення рівня достовірності «р» із трьома знаками після коми.

Результати дослідження та їх обговорення. За отриманими результатами (табл. 1) серед усіх обстежених жінок із обтяженим акушерським анамнезом більшість мала дві (46,7 %) та одну (35,8 %) вагітність в анамнезі порівняно із жінками з трьома (17,5 %) вагітностями на момент дослідження. При цьому, серед вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом і ТФ більшість відмічала дві (50,5 %) вагітності в анамнезі порівняно із однією (26,7 %) та трьома (22,8 %) на відміну від КГ (без ТФ), в якій більшість (61,1 %) жінок констатували одну вагітність в анамнезі на відміну від двох (36,1 %) та трьох (2,8 %) (табл. 1). Достовірність частотного розподілу ($\chi^2 = 16,002$; $p < 0,001$) між КГ та ОГ стверджує на взаємозв'язок високої частоти негативних наслідків вагітності зі зростанням їх кількості при наявності ТФ (більша кількість обстежених із двома та трьома вагітностями в ОГ) (табл. 1).

Таблиця 1 – Кількість вагітностей в анамнезі серед обстежених вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом (абс., %)

Кількість вагітностей	КГ, n = 36	ОГ, n = 101	Усього, n = 137	χ^2	p
1	22 (61,1)	27 (26,7)	49 (35,8)	16,002	<0,001
2	13 (36,1)	51 (50,5)	64 (46,7)		
3	1 (2,8)	23 (22,8)	24 (17,5)		

Отримані вікові характеристики обстежених вагітних також вірогідно ($U = 706,0$; $p < 0,001$) констатують збільшення можливостей розвитку негативних наслідків вагітності при ТФ з віком, так, як за дослідженням відмічався більший середній вік вагітних (а, скоріш за все, й збільшення негативних ідеопатичних тромбоемболічних впливів через ТФ з віком) саме в ОГ (33,0 [29,0; 37,0] років) порівняно з КГ (28,0 [26,0; 30,0] років). В цілому ж медіанний вік вагітних склав 31,0 [28,0; 35,5] років (табл. 2).

Таблиця 2 – Вікові характеристики обстежених вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом (Me [LQ; UQ])

КГ, n = 36	ОГ, n = 101	Усього, n = 137	U	p
28,0 [26,0; 30,0]	33,0 [29,0; 37,0]	31,0 [28,0; 35,5]	706,0	<0,001

Визначено зменшення впливу ТФ на розвиток негативних наслідків вагітності зі збільшенням їх кількості, що, можливо, констатує максимальні негативні прояви ідеопатичних тромбоемболічних

впливів через ТФ саме при першій вагітності. Так, серед 51 жінки ОГ з двома вагітностями при першій вагітності констатувалося 94,1 % випадків замирання плоду на відміну від 5,9 % нормального її перебігу та 100,0 % нормальний перебіг другої вагітності на момент обстеження (рис. 1).

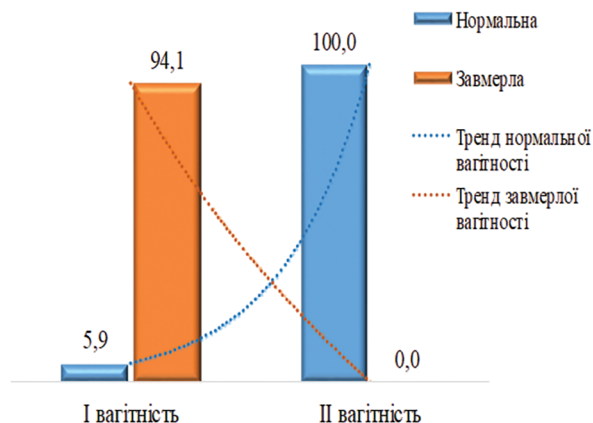


Рис. 1 – Анамнестичні характеристики попередніх вагітностей обстежених вагітних жінок ОГ з двома вагітностями (n = 51; %)

Подібна тенденція щодо поступового збільшення кількості вагітностей з нормальним перебігом відмічалася й серед вагітних жінок ОГ з трьома вагітностями. Так, серед цієї групи вагітних нормальний перебіг першої вагітності констатували лише 17,4 % жінок, тоді, як третьої – вже 87,0 % обстежених ОГ. Слід також констатувати й суттєві рівні частоти зустрічаємості завмерлої вагітності в анамнезі першої (78,3 %) та другої (91,3 %) вагітності на відміну від третьої (лише 8,7 %). Частота ж загрози викидню дещо збільшувалася після першої (4,3 %) вагітності до 8,7 % й знижувалася до початкових (4,3 %) показників до третьої (рис. 2).

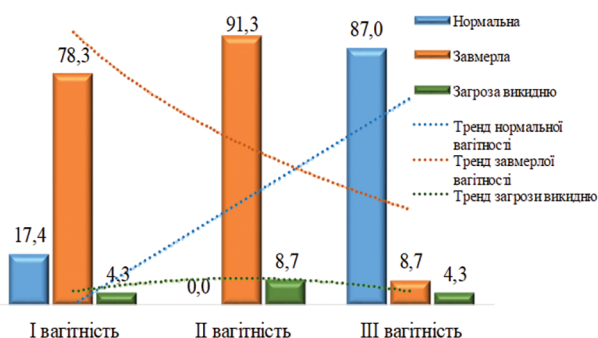


Рис. 2 – Анамнестичні характеристики попередніх вагітностей обстежених вагітних жінок ОГ з трьома вагітностями (n = 53; %)

З огляду на значні ризики розвитку негативних акушерських наслідків із-за обтяженого акушерського анамнезу та наявності ТФ жінкам ОГ в більшості випадків призначали антиагрегантну терапію,

у якості якої виступали препарати ацетилсаліцилової кислоти (АСК), дипіридамо́л, клексан або їх комбінації. В деяких випадках антиагрегантна терапія починала проводитися ще до настання вагітності й поєднувалася з комбінованими оральними контрацептивами (КОК) (до вагітності) (табл. 3).

Таблиця 3 – Медикаментозний супровід обстежених вагітних жінок ОГ (абс., %)

Медикаментозний супровід	ОГ, n = 101	χ^2	p
Кількість препаратів			
Відсутній	15 (14,9)	46,950	<0,001
Монотерапія	66 (65,3)		
Комбінована терапія	20 (19,8)		
Перелік та комбінації препаратів			
АСК	53 (52,5)	164,584	<0,001
КОК	7 (6,9)		
Дипіридамо́л	6 (5,9)		
АСК та КОК	15 (14,9)		
АСК та клексан	2 (2,0)		
Дипіридамо́л та клексан	1 (1,0)		
Дипіридамо́л та КОК	2 (2,0)		

Серед усіх обстежених жінок ОГ вірогідно ($\chi^2 = 46,950$; $p < 0,001$) 14,9 % вагітних антиагрегантна терапія не застосовувалася на відміну від її використання в 85,1 % випадках (монотерапію призначали 65,3 % жінок та комбіновану – 19,8 %). Найбільш частіше вірогідно ($\chi^2 = 164,584$; $p < 0,001$) призначали препарати АСК (52,5 %) порівняно з дипіридамо́лом (5,9 %). При цьому, 6,9 % обстежених вагітних ОГ відзначали застосування КОК в анамнезі. Комбіноване застосування препаратів констатували 19,9 % вагітних ОГ: більшістю (14,9 %) – АСК та КОК і досить незначно – АСК та клексан (2,0 %), дипіридамо́л та клексан (1,0 %) й дипіридамо́лу та КОК (2,0 %) (табл. 3).

Антиагрегантну терапію також застосовували й вагітним КГ (рис. 3).

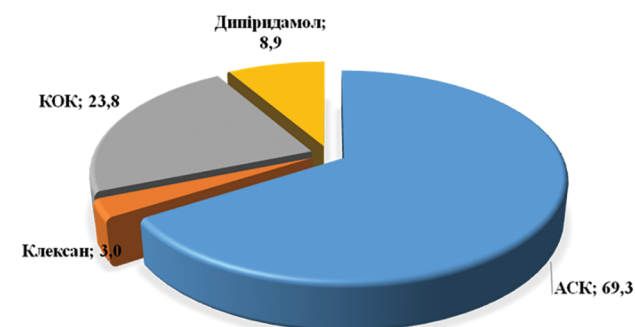


Рис. 3 – Медикаментозний супровід обстежених вагітних жінок КГ (%)

Переважають серед використовуваних препаратів як у якості монотерапії, так і комбіновано, препарати АСК (69,3 %) на відміну від дипіридамола (8,9 %) та клексану (3,0 %). При цьому, вагітні КГ до настання вагітності відмічали й застосування КОК – 23,8 % (рис. 3).

При цьому, в цілому антиагрегантну терапію з двох препаратів (комбінації АСК, дипіридамола або клексан) частіше за все застосовували при першій (40,7 %) вагітності на відміну від другої (11,8 %) та третьої (13,0 %) (рис. 4).

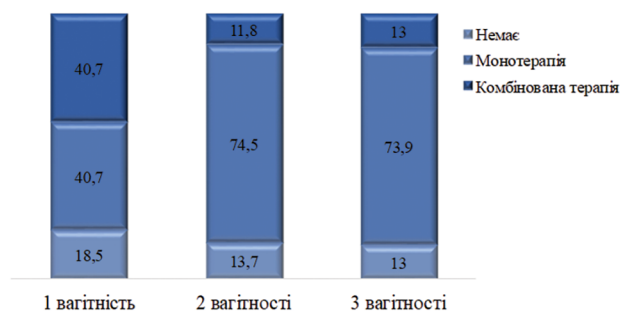


Рис. 4 – Антиагрегантна терапія обстежених вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом (%)

При цьому, антиагрегантна терапія одним препаратом (АСК, дипіридамола або клексан) частіше проводилася при другій (74,5 %) та третій (73,9 %) вагітності порівняно з першою (40,7 %). Закономірно, відсутність медикаментозного супроводу відзначали частіше за все обстежені вагітні при першій (18,5 %) вагітності на відміну від другої (13,7 %) та третьої (13,0 %) (рис. 4).

Отримані в роботі результати цілком підтверджуються й дослідженнями Ormisher L. et al., які вказують на значні збільшення ризиків розвитку венозних тромбоемболій протягом вагітності [12], так, як більшість вчених зазначають, що вагітність є прокоагулянтним станом [13]. Це підтверджується й Croles та співав., які вказали, що вагітність значно збільшує ризики розвитку тромбозу глибоких вен кінцівок до шести разів [3], а за Dargaud та спі-

вав. [11] вагітність провокує венозні тромбоемболії в 4–5 разів частіше [14], а в післяпологовому періоді ризику розвитку венозних тромбоемболій і взагалі збільшуються до 10 разів [11].

Висновки. Таким чином при визначенні клініко-анамнестичних характеристик та медикаментозного супроводу вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом і ТФ:

1. В цілому констатовано переважання однієї (35,8 %) та двох (46,7 %) вагітностей в анамнезі жінок із обтяженим акушерським анамнезом порівняно із трьома (17,5 %).
2. Вірогідно ($U = 706,0$; $p < 0,001$) констатовано збільшення можливостей розвитку негативних наслідків вагітності при тромбофілії зі збільшенням віку через негативні ідеопатичні тромбоемболічні впливи з-за тромбофілії. Визначено більший середній вік вагітних із обтяженим акушерським анамнезом при наявності тромбофілії (33,0 [29,0; 37,0] років) порівняно з контролем (28,0 [26,0; 30,0] років).
3. З'ясовано максимальні негативні прояви ідеопатичних тромбоемболічних впливів через тромбофілію при першій вагітності. Визначено переважання випадків замирання плоду при першій вагітності жінок із двома (94,1 %) та трьома (78,3 %) вагітностями.
4. В цілому констатована необхідність застосування антиагрегантної терапії при тромбофілії. Вірогідно ($\chi^2 = 46,950$; $p < 0,001$) визначено її застосування в 85,1 % випадків, більшістю (65,3 %) одним препаратом (вірогідно ($\chi^2 = 164,54$; $p < 0,001$) частіше (52,5 %) ацетилсаліциловою кислотою порівняно з дипіридамолом (5,9 %)).

Перспективи подальших досліджень. В подальших дослідженнях планується провести визначення стану агрегації тромбоцитів вагітних із ТФ та обтяженим акушерським анамнезом на тлі антиагрегантної терапії.

References

1. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:111. PMID: 14617365. PMCID: PMC305329. doi: 10.1186/1477-7827-1-111
2. Akinshina S, Makatsariya A, Bitsadze V, Khizroeva J, Khamani N. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis. *J Perinat Med*. 2018;46(8):893-899. PMID: 29949514. doi: 10.1515/jpm-2017-0329
3. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4452. PMID: 29074563. PMCID: PMC5657463. doi: 10.1136/bmj.j4452
4. Dugalic S, Petronijevic M, Stefanovic A, Stefanovic K, Petronijevic SV, Stanisavljevic D, et al. Comparison of 2 approaches in management of pregnant women with inherited thrombophilias: Prospective analytical cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(34):e16883. PMID: 31441864. PMCID: PMC6716684. doi: 10.1097/MD.00000000000016883

5. Linnikov V, Linnikov S. Trombofilija yak klyuchova lanka patohenezu uskladnen' v akusherstvi ta hinekolojiyi [Thrombophilia as a key link in the pathogenesis of complications in obstetrics and gynecology]. *Nauka i osvita*. 2019;3:31-36. doi: 10.24195/2414-4665-2019-3-5
6. Trasca LF, Patrascu N, Bruja R, Munteanu O, Cirstoiu M, Vinereanu D. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy. *Am J Ther*. 2019;26(3):e364-e374. PMID: 30985485. doi: 10.1097/MJT.0000000000000985
7. Dłuski D, Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzelak B. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *J Perinat Med*. 2018;46(4):411-417. PMID: 28792912. doi: 10.1515/jpm-2017-0059
8. Baptista FS, Bortolotto MRFL, Bianchini FRM, Krebs VLJ, Zugaib M, Francisco RPV. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? *Pregnancy Hypertens*. 2018;11:81-86. PMID: 29523280. doi: 10.1016/j.preghy.2017.12.012
9. Bao SH, Chigirin N, Hoch V, Ahmed H, Frempong ST, Zhang M, et al. Uterine Radial Artery Resistance Index Predicts Reproductive Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses and Thrombophilia. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8787010. PMID: 31534965. PMCID: PMC6724444. doi: 10.1155/2019/8787010
10. Dugalić S, Petronijević M, Stefanović A, Jeremić K, Petronijević SV, Soldatović I, et al. The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12799. PMID: 30313110. PMCID: PMC6203511. doi: 10.1097/MD.00000000000012799
11. Dargaud Y, Rugeri L, Fleury C, Battie C, Gaucherand P, Huissoud C, et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(5):897-906. PMID: 28231636. doi: 10.1111/jth.13660
12. Ormesher L, Simcox LE, Tower C, Greer IA. 'To test or not to test', the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics. *Obstet Med*. 2017;10(2):61-66. PMID: 28680464. PMCID: PMC5480652. doi: 10.1177/1753495X17695696
13. Cavalcante MB, Sarno M, Cavalcante CTMB, Araujo Júnior E, Barini R. Coagulation Biomarkers in Women with Recurrent Miscarriage and Polycystic Ovarian Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(7):697-704. PMID: 31303657. PMCID: PMC6620176. doi: 10.1055/a-0884-3212
14. Borsi SH, Shoushtari MH, MalAmir MD, Angali KA, Mavalizadeh MS. Comparison of the D-dimer concentration in pregnant women with or without pulmonary thromboembolism. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(8):4343-4347. PMID: 33110857. PMCID: PMC7586610. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1070_19

UDC 618.3-06

Clinical and Anamnestic Characteristics and Medical Accompanying of Pregnant Women with a Burdened Obstetric History and Thrombophilia
Zalyubovska O. I., Hryshchenko V. V.

Abstract. The purpose of the study was to determine the clinical and anamnestic features (age characteristics of women and anamnestic features of previous pregnancies) of pregnant women with burdened obstetric history and thrombophilia with the establishment of the main pharmacological mechanisms of therapeutic support.

Materials and methods. The study was performed at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Kharkiv National Medical University and at the Kharkiv Clinical Laboratory Center in the period from 2017 to 2021. We examined 137 pregnant women: the main group (101 women – pregnant women with a burdened obstetric history and thrombophilia aged 29.0 to 37.0 years) and the control group (36 women – pregnant women with a burdened obstetric history without thrombophilia aged 26.0 to 30.0 years). In general, the predominance of one (35.8 %) and two (46.7 %) pregnancies in the history of women with a burdened obstetric history compared to three (17.5 %) was noted.

Results and discussion. An increase ($U = 706.0$; $p < 0.001$) in the chances of developing negative consequences of pregnancy in thrombophilia with increasing age due to negative idiopathic thromboembolic effects due to thrombophilia was noted. A higher mean age of pregnant women with a burdened obstetric history in the presence of thrombophilia (33.0 [29.0; 37.0] years) was determined compared with the control (28.0 [26.0; 30.0] years). The maximum negative manifestations of idiopathic thromboembolic effects due to thrombophilia in the first pregnancy were found. The predominance of cases of fetal death in the first pregnancy of women with two (94.1 %) and three (78.3 %) pregnancies was determined. In general, the need for antiplatelet therapy in thrombophilia was stated. Its use ($\chi^2 = 46.950$; $p < 0.001$) was determined in 85.1 % of cases, the majority (65.3 %) of one drug (probably ($\chi^2 = 164.54$; $p < 0.001$) more often (52.5 %) acetylsalicylic acid compared with dipyridamole (5.9 %)). It was found that anti aggregate therapy, which included two drugs (combination: acetylsalicylic acid, dipyridamole or klexan) was most often used in the first (40.7%) pregnancy in contrast to the second (11.8%) and third (13.0 %).

Conclusion. The study found that antiplatelet therapy with only one drug (acetylsalicylic acid, dipyridamole or klexan) was more commonly used in the second (74.5%) and third (73.9%) pregnancies than in the first one (40.7%). It was naturally determined that the absence of any medication was noted most often by pregnant women in the first (18.5%) pregnancy in contrast to the second (13.7%) and third (13.0%).

Keywords: anamnestic features, pregnant women, burdened obstetric history, thrombophilia.

ORCID and contributionship:

Olga I. Zalyubovska: 0000-0003-2165-6386 ^{D,E,F}

Valeriia V. Hryshchenko 0000-0002-2797-4265 ^{A,B,C,D,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olga I. Zalyubovska

Kharkiv National Medical University

Clinical Laboratory Diagnostics Department

4, Prospekt Nauki, Kharkiv 61022, Ukraine

tel: +380577250191, e-mail: alex_mischenko1976@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.098

УДК 616.379-008.64:616.98

Іваницька Т. А., Казаков Ю. М., Фам Т. А., Петров Є. Є.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ, ГЕМОСТАЗУ ТА ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ РЕСПІРАТОРНОЮ ВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ - COVID-19 ПРИ НАЯВНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Полтавський державний медичний університет, Україна

Метою дослідження став аналіз змін деяких показників госпіталізації, системи гемостазу та прокальцитоніну, визначення взаємозв'язку між рівнем D-димеру, тромбоцитів, міжнародного нормалізованого відношення, прокальцитоніну та терміном госпіталізації і несприятливим прогнозом у пацієнтів з гострою респіраторною вірусною хворобою - COVID-19 при наявності цукрового діабету та за його відсутності.

Матеріал та методи. У дослідження було включено 125 пацієнтів з гострою респіраторною вірусною хворобою COVID-19. В групу з цукровим діабетом увійшли 52 хворих, у групу без цукрового діабету 73. Отримана з медичних карт інформація містила демографічні дані, дані про супутні захворювання, симптоми, лікування, внутрішньолікарняні ускладнення, результати лабораторних досліджень (зокрема, D-димер, тромбоцити, МНВ, прокальцитонін). Всі хворі отримували лікування згідно протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) №1979 від 20.09.21.

Результати. Показники D-димеру в обох групах значно перевищували референтні значення, та прослідковувалась тенденція до підвищення в з супутнім цукровим діабетом, порівняно з групою зіставлення. Показники госпіталізації у палати інтенсивної терапії та рівень смертності у групі хворих з цукровим діабетом був достовірно вищим ($p=0,03$ та $p=0,02$), хоча термін госпіталізації був нижчим у групі хворих з цукровим діабетом ($p=0,006$). Рівень тромбоцитів у цій же групі був достовірно нижчим ($p=0,03$), а тромбоцитопенія на фоні високого D-димеру асоціювалась з летальністю. Був встановлений сильний прямий зв'язок між показниками D-димеру, прокальцитоніну та смертністю ($r=0,72$, та $r=0,75$, відповідно), а середній рівень D-димеру у хворих основної групи, які не пережили хворобу, був значно вищим, ніж у тих, хто одужав.

Висновки. Пацієнти з гострою респіраторною вірусною хворобою - COVID-19 на фоні цукрового діабету мають тяжкий перебіг захворювання та гірший прогноз порівняно з тими, хто не має порушення глікемії. Визначення рівня тромбоцитів, D-димеру та прокальцитоніну є надійними параметрами для оцінки перебігу захворювання та

прогнозування смертності у хворих на COVID-19, особливо в умовах коморбідності з цукровим діабетом.

Ключові слова: гостра респіраторна вірусна хвороба COVID-19, цукровий діабет, коагулопатія, D-димер, тромбоцити.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики», № державної реєстрації 0119U1028.

Вступ. Захворюваність на гостру респіраторну вірусну хворобу COVID-19 в світі постійно зростає [1]. Близько 20–26% хворих на пневмонію, викликану SARS-CoV-2, потребують госпіталізації. При несприятливому прогнозі смертність таких пацієнтів коливається від 26 до 61,5% [2, 3]. Основним завданням для клініцистів є раннє виявлення пацієнтів із ризиком важкого перебігу захворювання, метою якого є розробка адекватних стратегій лікування та зниження рівня смертності. На особливу увагу заслуговують показники коагуляції. І для цього є певні причини і наукові підтвердження. Так, нещодавніми дослідженнями доведено, що рівень D-димеру корелює з тяжкістю захворювання і є прогностичним маркером внутрішньолікарняної смертності у пацієнтів з COVID-19 [4, 5]. Також встановлено, що пацієнти з COVID-19 схильні до тромбоцитопенії на ранніх або пізніх стадіях захворювання [6]. В іншому дослідженні показано, що незважаючи на нормальну кількість тромбоцитів на момент госпіталізації, пацієнти, у яких виникла тромбоцитопенія після переведення до відділення реанімації, мають нижчу виживаність, ніж пацієнти з нормальним рівнем тромбоцитів [7]. Сучасні дані свідчать про те, що коагулопатія при COVID-19 є комбінацією локального споживання тромбоцитів, синдрому дисемінованого внутрішньосудинного

згортання (ДВЗ) низького ступеня і варіативної тромботичної мікроангіопатії [7, 8] Важкий перебіг COVID-19 пов'язаний з підвищеною активацією тромбоцитів, а також тромбоцитарно-моноцитарною агрегацією [8].

Як відомо рівень прокальцитоніну є ще одним показником тяжкості перебігу коронавірусної хвороби та основним маркером супутньої бактеріальної інфекції, що активно повинен використовуватись для призначення антибактеріальної терапії [9].

Загальновідомо, що хворі на цукровий діабет (ЦД) мають більш високий ризик зараження різними інфекціями. Наразі дослідження показали, що ЦД є одним із серйозних супутніх захворювань у пацієнтів з COVID-19, який пов'язаний з іншими факторами ризику, такими як вік, артеріальна гіпертензія та ожиріння. У дослідженні Zhou W et al. [10] показано, що хворі на ЦД мають відчутніші клінічні прояви та більше ураження легень порівняно з групою контролю, а отже звертаються до лікарні в ранні строки захворювання, ще до активації механізмів коагуляції та проявів цитокінового шторму. Порушення контролю рівня глюкози при ЦД є основним фактором, який суттєво погіршує перебіг гострої респіраторної хвороби COVID - 19, що спричинює її негативні ранні та віддалені наслідки [11]. Варіабельність рівня глюкози і, зокрема, гіперглікемія можуть підвищувати рівень маркерів запалення та окислювального стресу, опосередковано ці показники підвищуються внаслідок тромбоцитозу. Цей стан може бути результатом дисбалансу між факторами згортання крові та фібринолізмом, що може спричинити підвищений ризик тромботичних подій та смерті [12]. Незважаючи на це, в дослідженні Moin ASM et al. [13] доведено, що нормалізація рівня глікемії не призводить до нормалізації показників коагуляції. Гіперактивація тромбоцитів у хворих на ЦД створює для них більш високий ризик тромбоемболічних подій. При зараженні COVID-19 цей ризик може посилюватися, що робить хворих більш схильними до важкого перебігу захворювання COVID-19 [14,15]. Але сучасні дані відносно порушень в системі коагуляції у хворих з гострою респіраторною вірусною хворобою – COVID-19 при наявності ЦД в цілому є недостатніми, подекуди суперечливими, особливо це стосується показників коагуляції як маркерів летальності та тяжкості перебігу COVID-19, що і зумовило проведення цього дослідження.

Мета дослідження. Дослідити та проаналізувати зміни деяких показників госпіталізації та системи гемостазу та прокальцитоніну, визначити взаємозв'язок (асоціацію) між рівнем D-димеру, тромбоцитів, міжнародного нормалізованого відношення (MHB), прокальцитоніну та госпіталі-

зації і несприятливим прогнозом у пацієнтів з гострою респіраторною вірусною хворобою – COVID-19 при наявності ЦД та за його відсутності.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети проведено ретроспективне вивчення медичних карт 125 пацієнтів з підтвердженою респіраторною вірусною хворобою COVID-19 [16], які перебували на лікуванні у КП «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради) за період з 25 вересня 2021 року по 25 листопада 2021 року. Середній вік пацієнтів становив 71 рік (IQR 62,4-79). Пацієнти були розподілені на дві групи: з наявністю коморбідного ЦД (1 або 2 типу) [17,18] (основна група) та без ЦД (група зіставлення), які склали, відповідно, 52 та 73 особи.

Отримана з медичних карт інформація містила демографічні дані, дані про супутні захворювання, симптоми, лікування, внутрішньолікарняні ускладнення, результати лабораторних досліджень (зокрема, D-димер, тромбоцити, MHB, прокальцитонін). Визначення D-димеру та прокальцитоніну виконувалося на кількісному імунофлуоресцентному аналізаторі FA50.

Проведена оцінка вірогідності тяжкого перебігу та летальності.

Всі хворі отримували лікування згідно протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19) №1979 від 20.09.21 [16]. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Спочатку виконаний описовий етап обробки даних, статистична обробка даних проведена в програмному забезпеченні StatPlus 6.0. При нормальному розподілі даних використовували критерій Стюдента, при ненормальному розподілі використовували критерій Манна-Уїтні, для кореляційного аналізу були використані коефіцієнт кореляції Пірсона та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Результати дослідження та їх обговорення. Результатами проведеного дослідження було з'ясовано (табл. 1), що госпіталізовані пацієнти з супутнім ЦД були достовірно молодшими ($p=0,0001$), і переважав відсоток осіб чоловічої статі у порівнянні з групою зіставлення Серед хворих обох груп відсоток коморбідної серцево-судинної

Таблиця 1 – Демографічні показники, серцево-судинна коморбідність та показники госпіталізації

Показник	Всі пацієнти (n=125)	Пацієнти без ЦД (група зіставлення) (n=73)	Пацієнти з ЦД (основна група) (n=52)	p-значення
Вік, (медіана), роки Міжквартильний розмах (IQR)	71 (IQR 62,4-79)	72 (IQR 64-79)	70 (IQR 61-74)	p=0,0001
Стать, чоловіча	48% (n=60)	45% (n=33)	51% (n=27)	p=0,03
Артеріальна гіпертензія	51% (n=64)	52% (n=38)	50% (n=26)	p=0,38
Ішемічна хвороба серця	45,6% (n=57)	46,5% (n=34)	44% (n=23)	p=0,35
Сатурація на момент госпіталізації, % (IQR)	92 (88-95)	92 (86-95)	93 (88-96)	p=0,18
Госпіталізація у відділення інтенсивної терапії	51% (n=64)	45% (n=33)	59% (n=31)	p=0,03
Термін госпіталізації (ліжко-дні)	9 (6-12)	9 (7-13)	8 (4-12)	p=0,006
Померлих	30,4% (n=38)	24,7% (n=18)	38,5% (n=20)	p=0,02

патології (артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця) та рівень сатурації на момент госпіталізації не мав достовірних відмінностей.

Показники госпіталізації у палати інтенсивної терапії та рівень смертності у групі хворих з ЦД був достовірно вищим (p=0,03 та p=0,02). Коротший термін госпіталізації у основній групі хворих (p=0,006) можна пояснити вищим рівнем смертності цього контингенту.

Показники D-димеру у хворих на COVID-19 значно перевищували референтні значення (табл. 2), що узгоджується з результатами інших дослідників [4, 5] і, можливо, пов'язано з тромбозом легеневих судин та фібринолізом [19]. Припускають, що помітне підвищення D-димеру при COVID-19 вказує на активацію коагуляції при віремії та цитокиновий шторм, але іншими можливими причинами цього явища можуть бути суперінфекція та дисфункція органів [8]. На жаль, часто середні значення D-димеру не можна прямо порівняти в різних публікаціях через різні одиниці виміру. Водночас, слід зазначити, що низький рівень цього показника також не виключає тромбоз, причиною цього може бути малий розмір тромба або зниження фібрино-

літичної активності. У даному дослідженні в показниках D-димеру прослідковувалась тенденція до підвищення в основній (з супутнім ЦД) групі, порівняно з групою зіставлення, яка менше з тим, не була статистично значима. Ці дані узгоджуються з результатами попередніх досліджень [14].

У даному дослідженні рівень тромбоцитів у групі пацієнтів з ЦД був достовірно нижчим [201(150-275) проти 221(159-293)], а тромбоцитопенія на фоні високого D-димеру асоціювалась з летальністю, що можливо пов'язане з тромбоцитопенією споживання на фоні гіперкоагуляції у таких пацієнтів. Отримані результати узгоджуються з іншими дослідженими, де доведена ключова роль тромбоцитопенії як предиктора смертності у хворих з гострою респіраторною вірусною хворобою - COVID-19 [5,6,7]. Більше того, Zhao X. et al. [20] припустили, що рівень тромбоцитів є динамічно чутливим параметром вірусної інфекції на ранній стадії захворювання, оскільки тромбоцити мають короткий життєвий цикл, а отже їх моніторинг найдоцільніше використовувати для стратифікації пацієнтів відносно об'єму лікувального втручання.

Таблиця 2 – Лабораторні показники

Показник	Всі пацієнти (n=125)	Пацієнти без ЦД (група зіставлення) (n=73)	Пацієнти з цукровим діабетом (основна група) (n=52)	p-значення
D-димер мг/л (медіана IQR)	7,8 (3,53-10,0)	7,75 (3,6-10,0)	8,1 (3,8-10,0)	p=0,13
Прокальцитонін (нг/мл) (медіана)	0,1 (IQR 0,5031)	0,1 (IQR 0,2206)	0,1 (IQR 0,8388)	p=0,12
Тромбоцити $\times 10^9$ (медіана)	210 (151-281)	221 (159-293)	201 (150-275)	p=0,03
МНВ (медіана)	0,88 (0,81-1,0)	0,86 (0,8-0,99)	0,92 (0,84-1,0)	p=0,25
Лейкоцити $\times 10^9$ (медіана)	10,2 (6,8-14,0)	9,2 (6,3-13,8)	10,5 (7,8-14,6)	p=0,16

Проведене дослідження не показало достовірних відмінностей рівня МНВ в обох групах.

В даному дослідженні виявлено тенденцію до підвищення рівня прокальцитоніну у пацієнтів з ЦД, що певною мірою підтверджує думку деяких дослідників щодо більш тяжкого перебігу гострої респіраторної вірусної хвороби – COVID-19 в умовах коморбідності з ЦД [15, 21].

Був встановлений сильний прямий зв'язок між показниками D-димеру, прокальцитоніну та смертністю ($r=0,72$, та $r=0,75$, відповідно). Хотілося б звернути увагу на те, що середній рівень D-димеру у хворих основної групи, які не пережили хвороби, був значно вищим, ніж у тих, хто одужав (10,0 (5,6–10,0) мг/л проти 6,1 (2,3–7,6) мг/л, $p = 0,001$).

Таким чином, викладене вище свідчить про наявність найбільшої виразності змін показників, які вивчалися, у хворих на COVID-19 в умовах поєднання з ЦД та дозволяє констатувати наступне.

Висновки

1. Пацієнти з гострою респіраторною вірусною хворобою – COVID-19 на фоні ЦД мають тяжчий перебіг захворювання та гірший прогноз порівняно з тими, хто не має порушення глікемії.
2. Визначення рівня тромбоцитів, D-димеру та прокальцитоніну є надійними параметрами для оцінки перебігу захворювання та прогнозування смертності у хворих на COVID-19, особливо в умовах коморбідності з ЦД.

Перспективи подальших досліджень. У контексті вибірки одного центру дане дослідження було обмеженим. Крім того, серед пацієнтів дослідження були лише пацієнти з середнім та важким перебігом COVID-19. Щоб підтвердити та проаналізувати клінічне значення цих результатів, знадобляться подальші дослідження.

References

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region - Case series. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2012-2022. PMID: 32227758. PMCID: PMC7143164. doi: 10.1056/NEJMoa2004500
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020 Jul 10;8:49. PMID: 32665858. PMCID: PMC7348129. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z
5. Hashem MK, Khedr EM, Daef E, Mohamed-Hussein A, Mostafa EF, Hassany SM, et al. Prognostic biomarkers in COVID-19 infection: value of anemia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and D-dimer. *Egypt J Bronchol*. 2021;15:29. PMCID: PMC8139548. doi: 10.1186/s43168-021-00075-w
6. Delshad M, Safaroghli-Azar A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Poopak B, Shokouhi S, Bashash D, et al. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. *Int Immunopharmacol*. 2021 Oct;99:107995. PMID: 34304001. PMCID: PMC8295197. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107995
7. Comer SP, Cullivan S, Szklanna PB, Weiss L, Cullen S, Kelliher S, et al. COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets. *PLoS Biol*. 2021;19(2):e3001109. PMID: 33596198 PMCID: PMC7920383. doi: 10.1371/journal.pbio.3001109
8. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27. PMID: 33049751. PMCID: PMC7649697. doi: 10.1159/000512007
9. Ming DK, Myall AC, Hernandez B, Weiße AY, Peach RL, Barahona M, et al. Informing antimicrobial management in the context of COVID-19: understanding the longitudinal dynamics of C-reactive protein and procalcitonin. *BMC Infect Dis*. 2021 Sept 08;21:932. PMID: 34496795. PMCID: PMC8424157. doi: 10.1186/s12879-021-06621-7
10. Zhou W, Ye S, Wang W, Li S, Hu Q. Clinical Features of COVID-19 Patients with Diabetes and Secondary Hyperglycemia. *J Diabetes Res*. 2020 Aug 24;2020:3918723. PMID: 33062712. PMCID: PMC7545437. doi: 10.1155/2020/3918723
11. Trybrat TA, Kazakov YuM, Honcharova OO, Shut' SV, Sakevych VD. Perebih hostroyi respiratornoyi khvorbey COVID-19 uskladnenoyi nehospital'noyu pnevmoniyeyu na tli patolohiyi sertsevo-sudynnoyu systemy [The course of acute respiratory disease COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia on the background of pathology of the cardiovascular system]. *Problemy ekolohiyi i medytsyny*. 2021;25(3-4):14–17. [Ukrainian]. doi: 10.31718/mep.2021.25.3-4.03

12. Tronko M, Popova V. COVID-19 i tsukrovyy diabet: novitni dosyahnennya u vyvchenni pytan' kliniky y terapiyi [COVID-19 and Diabetes: Recent Advances in Clinical Therapy]. *Praktykuyuchy likar*. 2021;(2):13-23. [Ukrainian]
13. Moin ASM, Al-Qaissi A, Sathyapalan T, Atkin SL, Butler AE. Platelet Protein-Related Abnormalities in Response to Acute Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 30;12:651009. PMID: 33859620. PMCID: PMC8043308. doi: 10.3389/fendo.2021.651009
14. Calvisi SL, Ramirez GA, Scavini M, Prat VD, Di Lucca G, Laurenzi A, et al. Thromboembolism risk is higher among patients with diabetes and COVID-19 and is associated to poor clinical outcome. *medRxiv*. 2021.04.17.21255540. doi: 10.1101/2021.04.17.21255540
15. Miri C, Charii H, Bouazzaoui MA, Laouan Brem F, Boulouiz S, Abda N, et al. D-dimer Level and Diabetes in the COVID-19 Infection. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021 Jan-Dec;27:10760296211045902. PMID: 34590493. PMCID: PMC8495508. doi: 10.1177/10760296211045902
16. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 20.09.2021 № 1979. Pro vnesennya zmin do protokolu «Nadannya medychnoyi dopomohy dlya likuvannya koronavirusnoyi khvorozy (COVID-19)» [On amendments to the protocol "Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)"]. [Ukrainian]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20092021--1979-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorozy-covid-19>
17. Tsukrovyy diabet 2 typu: Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi ta vtorynnoyi (spetsializovanoi) medychnoyi dopomohy [Type 2 diabetes mellitus: Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care]. K; 2012. 115 s. [Ukrainian]
18. Tsukrovyy diabet 1 typu u molodykh lyudey ta doroslykh : Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, ekstrenoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoi) medychnoyi dopomohy (UKPMD) [Type 1 diabetes mellitus in young people and adults: Unified clinical protocol of primary, emergency, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care]. K; 2014. 71 s. [Ukrainian]
19. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul;2(7):e437–45. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
20. Zhao X, Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Xie S, et al. Early decrease in blood platelet count is associated with poor prognosis in COVID-19 patients-indications for predictive, preventive, and personalized medical approach. *EPMA J*. 2020 May 14;11(2):1-7. PMID: 32419876. PMCID: PMC7224348. doi: 10.1007/s13167-020-00208-z
21. Elemam NM, Hannawi H, Salmi IA, Naeem KB, Alokaily F, Hannawi S. Diabetes mellitus as a comorbidity in COVID-19 infection in the United Arab Emirates. *Saudi Med J*. 2021 Feb;42(2):170-180. PMID: 33563736. PMCID: PMC7989288. doi: 10.15537/smj.2021.2.25700

UDC 616.379-008.64:616.98

Peculiarities of Changes in Some Indicators of Hospitalization, Hemostasis and Procalcitonin in Patients with COVID-19 in the Presence of Diabetes Mellitus

Ivanytska T. A., Kazakov Yu. M., Fam T. A., Petrov Ye. Ye.

Abstract. The purpose of the study was to analyze changes in some indicators of hospitalization, hemostasis and procalcitonin, to determine the relationship between the level of D-dimer, platelets, international normalized ratio, procalcitonin and time of hospitalization and unfavorable prognosis in patients with acute respiratory disease COVID-19 with diabetes and without diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 125 patients with acute respiratory viral disease COVID-19. The group with diabetes mellitus included 52 patients, the group without diabetes – 73. The information obtained from medical records contained demographic data, data on comorbidities, symptoms, treatment, nosocomial complications, laboratory results (including D-dimer, platelets, international normalized ratio, procalcitonin). All patients received treatment according to the protocol «Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)» #1979 dated 20.09.21.

Results and discussion. The hospitalized patients with concomitant diabetes mellitus were significantly younger ($p = 0.001$), and the percentage of males was higher than in the comparison group. Among the patients in both groups, the percentage of comorbid cardiovascular disease (hypertension and coronary heart disease) had no significant differences.

The rates of hospitalization in the intensive care unit and the mortality rate in the group of patients with diabetes were significantly higher ($p = 0.03$ and $p = 0.02$). The shorter period of hospitalization in the main group of patients ($p = 0.006$) can be explained by the higher mortality rate of this contingent. Indicators of D-dimer in patients with COVID-19 significantly exceeded the reference values. In our study, the indicators of D-dimer showed a tendency to increase in the group of concomitant diabetes mellitus.

The rates of hospitalization in the intensive care unit and the mortality rate in the group of patients with diabetes were significantly higher ($p = 0.03$ and $p = 0.02$), although the duration of hospitalization was lower in the group of patients with diabetes ($p = 0.006$). Platelet levels in the same group were significantly lower ($p = 0.03$), and thrombocytopenia with high D-dimer was associated with mortality. We found a strong direct correlation between D-dimer, procalcitonin and mortality ($r = 0.72$, and $r = 0.75$, respectively), and the mean level of D-dimer in the main group of patients who did not survive the disease was significantly higher than of those who recovered.

Conclusion. Patients with acute respiratory viral disease COVID-19 on the background of diabetes have a more severe course of the disease and a worse prognosis compared with those who do not have impaired glycemia. Determination of platelet, D-dimer and procalcitonin levels are reliable parameters for assessing the course of the disease and predicting mortality in patients with COVID-19, especially in conditions of comorbidity with diabetes.

Keywords: acute respiratory viral disease COVID-19, diabetes mellitus, coagulopathy, D-dimer, platelets.

ORCID and contributionship:

Tatiana A. Ivanytska : 0000-0002-2556-7658 ^{C,D}

Yurii M. Kazakov : 0000-0003-2224-851X ^{E,F}

Tuan A. Pham : 0000-0002-2336-3950 ^B

Yevhen Ye. Petrov : 0000-0003-0151-7696 ^A

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tatiana A. Ivanytska

Poltava state medical university

Propaedeutics of Internal Medicine with Patient Care, General Practice (Family Medicine) Department

23, Shevchenko St., Poltava 36000, Ukraine

tel: +380509498898, e-mail: taivanytskaya@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ЗА РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ОКРЕМО ТА У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Мета дослідження: проаналізувати показники ліпідного спектру крові у хворих на ревматоїдний артрит окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Матеріали та методи. В дослідженні прийняли участь 122 хворих. Основна група – 91 хворий на ревматоїдний артрит (70 жінок (76,9%) та 21 чоловіків (23,1%)); та група контролю – 31 пацієнт з ішемічною хворобою серця. В основній групі виділено 2 підгрупи – хворі із ревматоїдним артритом без супутньої патології серцево-судинної системи та хворі на ревматоїдний артрит із ішемічною хворобою серця. Групи були зіставними за віком та статтю. При надходженні в стаціонар пацієнтам проведено детальне клініко-біохімічне обстеження з визначенням шкали болю, кількості болісних та набряклих суглобів, тривалості вранішньої скутості, функціонального стану, ліпідний профіль крові.

Результати. Досліджуючи ліпідний спектр крові, виявлено вірогідну різницю між кількістю хворих з ознаками попередньо не діагностованої гіперліпідемії в середовищі хворих на ревматоїдний артрит та ревматоїдний артрит з ішемічною хворобою серця. Водночас спостерігали залежність від тривалості захворювання та віку хворих. Найсуттєвіші зміни виявлено аналізуючи рівні загального холестеролу, ліпопротеїдів високої щільності та ліпопротеїдів низької щільності, коефіцієнт атерогенності. Показники вмісту тригліцеридів крові мали лише тренд до збільшення в підгрупі хворих із поєднаною нозологією, який не був підтверджений статистично. Частота гіперхолестеринемії склала 43,4% у популяції хворих на ревматоїдний артрит, та 57,6% у хворих на ревматоїдний артрит з ішемічною хворобою серця. Рівень ліпопротеїдів низької щільності перевищував 3,0 ммоль/л у 62,7% хворих на ревматоїдний артрит та в 81,2% хворих на ревматоїдний артрит з ішемічною хворобою серця. Кількісний вміст ліпопротеїдів високої щільності менше 1,0 ммоль/л виявлений у 22,9% хворих на ревматоїдний артрит та в 39,6% хворих на ревматоїдний артрит з ішемічною хворобою серця. Вміст тригліцеридів крові перевищував верхню межу допустимого значення лише в кожного третього хворого на ревматоїдний артрит, і більш ніж у половини хворих на ревматоїдний артрит з ішемічною хворобою серця.

Висновок. Серед хворих на ревматоїдний артрит без супутніх серцево-судинних захворювань, і за поєднання ревматоїдного артрит з ішемічною хворобою серця, виявляється високий відсоток пацієнтів із гіперліпідеміями. У хворих на ревматоїдний артрит із супутньою ішемічною хворобою серця достовірно вищі показники вмісту загального холестеролу й ліпопротеїдів низької щільності в крові, та достовірно менший вміст ліпопротеїдів високої щільності. Зростання коефіцієнту атерогенності вище 3.5 у хворих молодого та середнього віку за поєднання ревматоїдного артрит з ішемічною хворобою серця, свідчить про вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань та їхніх ускладнень у цих вікових групах.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, ішемічна хвороба серця, загальний холестерол, ліпопротеїди високої та низької щільності, тригліцериди.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету «Медикаментозна корекція метаболічних та імунологічних порушень, інтенсивності системного запалення та ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з поєднаним перебігом серцево-судинних та бронхообструктивних захворювань, ураженням опорно-рухового апарату та хронічними дерматозами», № держ. реєстрації 0120U101550.

Вступ. Серед чинників, які опосередковують підвищення кардіоваскулярного ризику у хворих із ревматоїдним артритом (РА), низькою досліджень визначено гіперглікемію [1] (зокрема, на фоні тривалого приймання стероїдів) і дисліпідемію [2]. Рівень ліпідів крові – загального холестеролу (ЗХС) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) – під час активної фази хвороби буває зниженим, хоча водночас зберігається високий ризик розвитку ускладнень. Незважаючи на значний прогрес у розумінні низки аспектів патогенезу як РА, так і ішемічної хвороби серця (ІХС) (спільні медіатори запального процесу, активація вільнорадикальних процесів в організмі, зміни складу і функціонування ліпопротеїдів та ендотеліальна дисфункція [3]), механізми, що пов'язують ці два стани, призводячи

до взаємообтяжливого перебігу, залишаються зрозумілими не до кінця [4].

Зростає доказова база на підтримку гіпотези про те, що імунна система залучена процесах патогенезу серцево-судинних захворювань (ССЗ), а високий рівень медіаторів запалення стимулює процеси атерогенезу [5]. Наразі, світовою спільнотою накопичена значна наукова база даних щодо асоціації гіперліпідемії й ревматоїдного артрита (РА) [6]. Проте, досягнення медицини та фармакології останніх років, успіхи в лікуванні низки захворювань внутрішніх органів, створення принципово нових лікарських засобів визначає необхідність регулярного моніторингу рівня ліпідів крові в окремо взятих популяціях принаймні, раз у десятиріччя [7–9].

Перехресні реакції за участі чинників генезу захворювання, зміна процесу обміну речовин та регуляції фізіологічних функцій під впливом лікування супутньої нозології не є звичайною сумою біохімічних та фізіологічних явищ, які лежать в основі прогресування кожного захворювання окремо. Розроблення стратегії лікування поєднаної патології – РА й ішемічної хвороби серця (ІХС) – мусить базуватися на глибокому та всебічному дослідженні контингенту із коморбідними станами, і має враховувати значну кількість факторів, включно з перебігом фонових станів, впливом медикаментів, що входять до складу базових терапевтичних комплексів.

Мета дослідження: проаналізувати показники ліпідного спектру крові у хворих на ревматоїдний артрит окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 122 хворих, які знаходились на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні №1 КНП ЦМКЛ м. Чернівці. Основна група – 91 хворий на РА (70 жінок (76,9%) та 21 чоловіків (23,1%)); та група контролю – 31 пацієнт з ІХС. Вік пацієнтів був від 25 до 91 років, та в середньому становив $61,3 \pm 9,5$ років. Тривалість захворювання у обстежених коливалася від 1 до 30 років, в середньому $12,1 \pm 6,7$ років. Рентгенологічну стадію захворювання встановлювали за критеріями Штейнброекера (1949). У обстежених хворих з РА найбільша частка хворих була з другою рентгенологічною стадією захворювання (49,5%), третю стадію діагностовано у 40,6%, четверта стадія була у 5,5% хворих, 4,2% пацієнтів мали першу рентгенологічну стадію. Серопозитивний РА встановлено у 73,7%. У всіх обстежених хворих встановлено поліартрит із симетричним ураженням (у більшості): проксимальних міжфалангових, п'ястно-фалангових та проксимально-зап'ястних суглобів.

Хворих на РА було поділено на 2 підгрупи – хворі із РА без супутньої патології ССС та хворі на РА із ІХС. Групи були зіставними за віком та статтю.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Хворі на РА груп порівняння отримували стандартне лікування відповідно до уніфікованого клінічного протоколом «Ревматоїдний артрит», згідно наказу МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263. Базисне лікування РА включало призначення курсу НПЗП (диклофенак натрію 150 мг/добу) ін'єкційно упродовж тижня з переходом на таблетовану форму до 1 місяця; та коригування дози глюкокортикоїдів. Пацієнти з ІХС як базову терапію отримували ацетилсаліцилову кислоту (препарат аспірин, 100мг на добу), розувастатин (препарат Мертеніл, 10–20 мг на добу), нітрати за потребою.

При надходженні в стаціонар пацієнтам проведено детальне клініко-біохімічне обстеження хворих на РА з визначенням шкали болю, кількості болісних та набряклих суглобів, визначення тривалості вранішньої скутості, функціонального стану хворих; ліпідного профілю крові, СРП, ревматоїдного фактору. Рівні загального холестеролу (ЗХ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові визначали уніфікованим методом; холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald (1997): $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{Загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{тригліцериди})$. Визначали коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою: $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}$.

При проведенні статистичної обробки даних вираховували середню арифметичну величину (М), середню похибку (m), достовірність різниць результатів дослідження (Р), коефіцієнта кореляції Спірмена. Порівняння кількісних даних проводили за U-критерієм Вілкоксона-Манна-Уїтні або критерієм Краскела-Уолліса для незалежних вибірок та T-критерієм Вілкоксона для залежних вибірок у середовищі комп'ютерної програми PAST [10]. Результати вважались достовірними у випадку, коли коефіцієнт достовірності дорівнював 0,05 або був меншим.

Результати дослідження та їх обговорення. Всім пацієнтам перед початком лікування було

проведене комплексне біохімічне обстеження крові та загальний аналіз крові. Усі середні показники в підгрупах хворих із РА, ІХС та РА+ІХС не перевищували значень, які відповідають референтним, та не відрізнялися вірогідно у хворих різних підгруп. Будь-яких достовірних відмінностей, порівнюючи значення клінічних біохімічних показ-

ників у хворих на РА та пацієнтів із РА+ІХС, не виявлено (**табл. 1**). Так само, порівнюючи значення у хворих на РА+ІХС та ІХС, – вірогідних відмінностей не виявлено, що свідчить про належний підбір хворих для дослідження – добру компенсацію супутньої патології в обох порівнюваних підгрупах і відсутність клінічно значущих ускладнень.

Таблиця 1 – Результати біохімічних досліджень у хворих на ревматоїдний артрит окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця до лікування

Показники	РА + ІХС (n=60)	РА (n=31)	ІХС (n=31)	p ₁	p ₂
Загальний білок, г/л	67,6±1,2	67,1±1,8	68,1±1,2	p>0,05	p>0,05
Альбумін, г/л	40,3±0,8	40,3±1,2	40,8±0,9	p>0,05	p>0,05
Глобулін, г/л	27,3±0,7	26,8±1	27,4±0,6	p>0,05	p>0,05
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,1±0,9	11,4±1,1	15,1±1,1	p>0,05	p>0,05
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,6±0,3	2,1±0,3	2,4±0,2	p>0,05	p>0,05
Непрямий білірубін, мкмоль/л	10,5±1,7	9,1±1	12,7±1	p>0,05	p>0,05
Залізо, нмоль/л	18,5±0,9	18,1±1,3	18±0,8	p>0,05	p>0,05
АлАТ, Од/л	27±3,1	31,1±5	26,5±2,4	p>0,05	p>0,05
АсАТ, Од/л	22,1±1,6	23,9±2,6	21,8±2	p>0,05	p>0,05
ЛДГ, Од/л	266,8±19,4	264,1±20,7	303,4±17,8	p>0,05	p>0,05
Лужна фосфатаза, Од/л	88,6±3,4	88,2±4,3	89±3,4	p>0,05	p>0,05
Амілаза, Од/л	58,4±4,6	55,9±4,6	59,9±4,9	p>0,05	p>0,05
ГГТП, Од/л	73±6,6	70,2±8,3	82,9±6,3	p>0,05	p>0,05
Са, ммоль/л	2,4±0,1	2,5±0,1	2,4±0,1	p>0,05	p>0,05
Фосфор, ммоль/л	1,3±0,1	1,3±0,1	1,4±0,1	p>0,05	p>0,05
Mg, ммоль/л	0,8±0	0,8±0	0,8±0	p>0,05	p>0,05
Сечовина, ммоль/л	6,6±0,4	6,5±0,4	9,4±0,6	p>0,05	p<0,01
Креатинін, мкмоль/л	82,4±3,3	86,3±4,6	107,5±7	p>0,05	p<0,01
Сечова к-та, мкмоль/л	391,1±14,2	414,1±19,1	466,1±11,8	p>0,05	p<0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,73±1,14	5,47±0,71	6,07±1,03	p>0,05	p>0,05

Примітки: n – кількість хворих, p₁ – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА і РА+ІХС ; p₂ – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на ІХС і РА+ІХС.

Проведене дослідження ліпідного спектру крові виявило контингент пацієнтів із ознаками гіперліпідемії, яка раніше не була діагностована і/або коригована. Відсоток хворих із порушеннями ліпідного спектру був різним у кожній із досліджених підгруп. Виявлено вірогідну різницю між кількістю хворих з ознаками попередньо не діагностованої гіперліпідемії в середовищі хворих на РА й РА+ІХС. Водночас спостерігали залежність від тривалості захворювання (чим довше пацієнт хворів, тим вищий відсоток виявлення порушень ліпідного спектру) та віку хворих (**рис. 1**). Отримані дані збігаються із низкою спостережень авторів, які підтверджують наявність субклінічного атеросклерозу й доцільність його ранньої детекції у

хворих на ранні стадії РА без історії ССЗ у минулому [11].

Мінімальна частота виявлення гіперліпідемії була характерна для пацієнтів із РА молодого віку/тривалістю хвороби до 5 років; максимальна

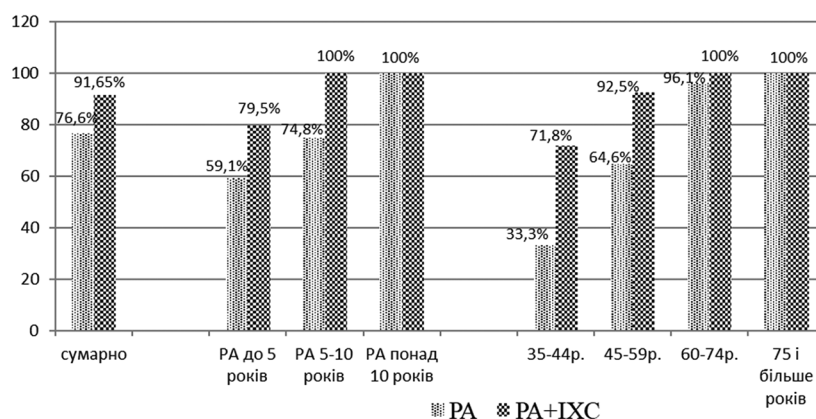


Рис. 1 – Частота вперше виявленої гіперліпідемії у пацієнтів досліджуваних груп

(100 % обстежених) – у підгрупі РА, що тривало понад 10 років, хворих поєднаним РА і ІХС уже після 5 років хвороби.

Простежувалася і вікова залежність частоти виявлення ознак гіперліпідемії: так, у хворих на РА без супутніх ССЗ відсоток виявлення гіперліпідемії перевищив 90% у хворих літнього віку і склав 100 % лише в старечому віці. Поєднана патологія РА й ІХС характеризувалася зростанням частки хворих із гіперліпідемією: більш ніж удвічі – у молодому віці, на третину – у хворих середнього віку, і після досягнення 60-річчя всі обстежені хворі мали прояви гіперліпідемії (рис. 1).

Найсуттєвіші зміни виявлено при аналізі рівнів загального холестеролу, ЛПВЩ та ЛПНЩ, коефіцієнту атерогенності. Показники вмісту тригліцеридів крові мали лише тренд до збільшення у підгрупі хворих з поєднаною нозологією, який не був підтверджений статистично (табл. 2).

Таблиця 2 – Показники ліпідограми хворих на ревматоїдний артрит – окремо та у поєднанні з ішемічною хворобою серця

Показники	РА та ІХС (n=60)	РА (n=31)	ІХС (n=31)	p ₁	p ₂
Холестерол загальний, ммоль/л	6,7±0,31	6,1±0,28	5,5±0,11	p>0,05	p<0,01
ХС ЛПВЩ ммоль/л	1,1±0,11	1,5±0,12	1,3±0,04	p<0,05	p>0,05
ХС ЛПНЩ ммоль/л	4,2±0,22	3,7±0,20	4,0±0,21	p<0,05	p>0,05
Коефіцієнт атерогенності, од	4,5±0,41	3,4±0,33	3,3±0,20	p<0,05	p<0,01
Тригліцериди ммоль/л	2,6±0,22	2,4±0,25	2,0±0,17	p>0,05	p<0,01

Примітки: n – кількість хворих; p₁ – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на РА і РА+ІХС; p₂ – вірогідність змін при порівнянні даних хворих на ІХС і РА+ІХС

Частота гіперхолестеринемії (загальний холестерол понад 5,0 ммоль/л) склала 43,4% у популяції хворих на РА, та 57,6% у хворих на РА+ІХС. Рівні ЛПНЩ перевищували 3,0 ммоль/л у 62,7% хворих на РА та у 81,2% хворих на РА+ІХС. Кількісний вміст ЛПВЩ менше 1,0 ммоль/л виявлений у 22,9% хворих на РА та у 39,6% хворих на РА+ІХС. Вміст тригліцеридів крові перевищував верхню межу допустимого значення – 1,7 ммоль/л – лише у кожного третього хворого на РА, і більш ніж у половини хворих на РА + ІХС.

Детальне дослідження ліпідного спектру крові дозволило встановити ряд особливостей.

У хворих на РА+ІХС спостерігали тенденцію до вищих значень загального холестеролу, порівнюючи із пацієнтами, у яких діагностовано РА без ССЗ, –

на 9,9%; проте, вона не була підтверджена статистично. Визначався тренд до поступового збільшення вмісту загального холестеролу крові по мірі збільшення тривалості захворювання як у групі хворих з РА, так і з поєднаною патологією, хоча він і не знайшов статистичного підтвердження (рис. 2). Так, різниця вмісту загального холестеролу у хворих на РА в двох крайніх групах – з тривалістю хвороби до 5 і більше 10 років склала 14,2%. Відмінність була більш вираженою у групі хворих із РА + ІХС, сягнувши 20,3%.

У групі хворих молодого віку з РА рівень загального холестеролу перевищував нормальні значення: найменше – склавши 5,3±1,14 ммоль/л, у старших вікових групах він поступово зростав, сягнувши позначки в 6,6±2,02 ммоль/л. Проте, дане значення було дещо меншим за усереднений вміст загального холестерину крові у хворих на поєднану патологію.

У пацієнтів з РА+ІХС спостерігалась подібна закономірність, проте, показники загального холестеролу у всіх вікових підгрупах були вищими (хоч дане і не підтверджене статистично) за показники хворих на ізольований РА.

Рівень загального холестеролу у контрольній підгрупі – хворих на ІХС - був меншим за показники хворих на РА та РА+ІХС. Очевидно, це можна пояснити фактом більш ретельного призна-

чення гіполіпідемічних засобів даному контингенту пацієнтів.

Дослідження вмісту у крові хворих ЛПНЩ виявило вірогідну різницю – збільшення на 13,5% (p<0,05) у хворих на поєднання РА+ІХС (табл. 2). Достовірних відмінностей вмісту в крові хворих

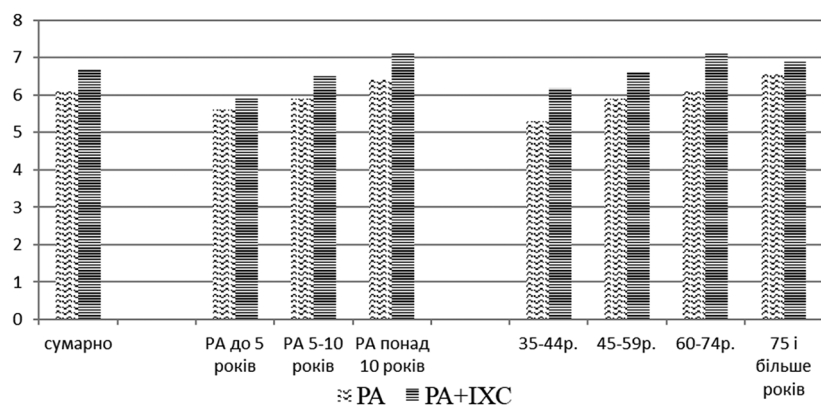


Рис. 2 – Загальний холестерол крові у хворих на ревматоїдний артрит з та без ІХС залежно від віку та тривалості захворювання

ЛПНЩ в межах підгруп з однаковою тривалістю РА, а також підгрупами хворих різних вікових груп не виявили, хоча і виявляли тенденцію, аналогічну до описаної для вмісту в крові загального холестеролу: концентрація ЛПНЩ в крові хворих з поєднанням РА+ХС з більшою тривалістю РА була вищою, ніж у хворих з ізольованим РА (рис. 3).

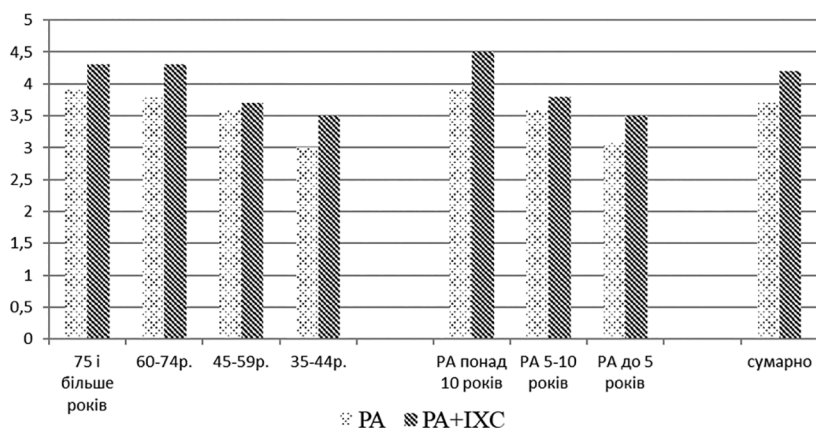


Рис. 3 – Вміст ЛПНЩ крові у хворих на ревматоїдний артрит з та без ІХС залежно від віку та тривалості захворювання

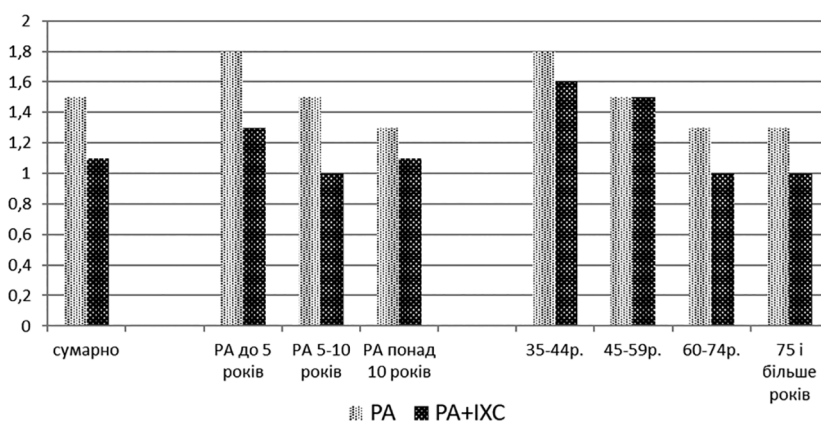


Рис. 4 – Вміст ЛПВЩ крові хворих на ревматоїдний артрит з та без ІХС залежно від віку та тривалості захворювання

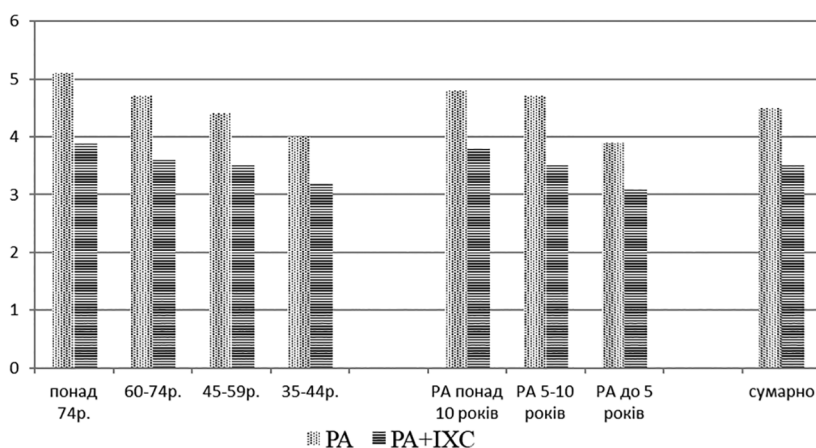


Рис. 5 – Коефіцієнт атерогенності хворих на ревматоїдний артрит з та без ІХС залежно від віку та тривалості захворювання

Найбільше відрізнявся вміст ЛПНЩ у хворих із меншою (до 5 років) і значною (понад 10 років) тривалістю основного захворювання: різниця між рівнями показника у хворих на РА та РА+ІХС складала, відповідно, 12,9% та 15,3%.

У хворих на РА молодого віку вмісту крові ЛПНЩ відповідав верхній межі нормальних значень, і перевищував на 12,4% цю межу у хворих на поєднання РА+ІХС. В інших вікових групах різниця між показниками хворих на РА та РА+ІХС складала менше 10%.

Достовірні відмінності між групами хворих з РА та РА+ ІХС до лікування встановлено і для вмісту у крові ЛПВЩ. Вміст ЛПВЩ значно (26,6%) зменшувався у хворих із поєднанням РА та ІХС (рис. 4).

Аналіз динаміки показника ЛПВЩ у хворих на РА залежно від тривалості захворювання виявив, що зміни суттєві у всіх підгрупах – до 5, 5-10 і більше 10 років тривалості РА. Проте, дана зміна – 27,7% і 33,5% - підтверджена статистично ($p \leq 0,05$) лише у групах з тривалістю РА (та РА+ІХС) до 5 років і 5-10 років відповідно.

Вікова залежність ЛПВЩ у крові хворих виявлялася слабше: зменшення показника на 11,1% виявлено у хворих молодого віку, і воно не було підтверджено статистично. У групі людей середнього віку вміст ЛПВЩ у крові не відрізнявся; і у старших вікових групах різниця складала 23,3% (теж не підтверджено статистично).

Коефіцієнт атерогенності був меншим порогового значення у підгрупах хворих на РА молодого та середнього віку, і з тривалістю хвороби до 5 років (рис. 5). Проте, збільшення тривалості РА та віку супроводжувалося і збільшенням показника, а з ним – і зростанням ризику прогресування ССЗ. У всіх вікових підгрупах, а також за будь-якого із розглянутих варіантів тривалості захворювання у хворих із поєднанням РА та ІХС коефіцієнт атерогенності ліпідів перевищував 3,5, і у більшості випадків (окрім підгрупи хворих, де захворювання тривало понад 10 років) достовірно

відрізнявся від значень, виявлених у хворих на РА без супутніх ССЗ. Його зростання склало 25,8%; 34,3% та 26,3% у групах, де РА тривав 5; 5-10 та понад 10 років відповідно.

Виявлено вірогідні відмінності індексу атерогенності у хворих на РА та РА+ІХС і у залежності від віку. Так, у молодих хворих показник за наявності супутньої ІХС зростав на 25,0%; у середнього віку – на 25,7%; у старшого і похилого віку – на 30,5 та 30,8% відповідно.

У хворих із поєднанням РА та ІХС спостерігали дещо вищий вміст тригліцеридів: на 12,5%, ніж у хворих на РА, та на 30,1% – у хворих з ІХС; чіткого тренду взаємозв'язку з віком хворих та тривалістю захворювання, як і достовірних відмінностей між підгрупами не виявлено (табл. 2, рис. 6).

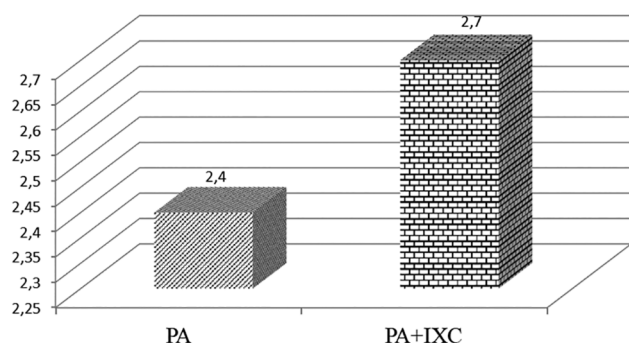


Рис. 6 – Вміст тригліцеридів крові у хворих на ревматоїдний артрит з та без ІХС

Згідно даних авторів, агресивний атеросклероз розглядають, як своєрідний позасуглобовий прояв РА [12]. На думку низки авторів у розвитку атеротромбозу за РА лежить не вплив відокремлених чинників (чинники кардіоваскулярного ризику, медикаментозна терапія, хронічне аутоімунне запалення), а їхня взаємодія між собою [13]. Водночас здебільшого дослідники вказують на взаємозв'язок між маркерами запального процесу і ССЗ при РА [14]. У проведеному дослідженні, виявлено, що у хворих на РА спостерігається високий відсоток не діагностованої гіперліпідемії (76,6% у хворих на РА та 91,65% - РА+ІХС). Спостерігалася також залежність її від тривалості захворювання та віку хворих.

Дослідження порушень метаболізму ліпідів за РА проводяться роками. Порушення ліпідів у хворих на РА пов'язують із системним запаленням [13]. У проведених дослідженнях вказувалося про порушення в обміні ліпідів (ЛПВЩ, ЛПНЩ і ТС) за активного перебігу РА [15] та більшу поширеність дисліпідемій у пацієнтів із РА [16]. Частота

гіперхолестеринемії в цьому дослідженні склала 43,4% у популяції хворих на РА, та 57,6% у хворих на РА + ІХС. Також було зазначено на зменшення властивості виведення 3Х у хворих на РА із високим індексом DAS28 [17]. У хворих на РА+ІХС спостерігалася тенденція до вищих значень 3Х у порівнянні із пацієнтами на РА без ССЗ. Водночас, порівнюючи показник у хворих на РА та ІХС, він був меншим у останніх.

У дослідженнях було показано, що антиоксидантна властивість ЛПВЩ корелювала з активністю захворювання [18], із показниками швидкості осідання еритроцитів, С-реактивним білком та індексом DAS28 [19]. Під час проведення дослідження було виявлено зміни рівнів ЛПВЩ у 22,9% хворих на РА та в 39,6% хворих на РА + ІХС, які значно зменшувались у хворих із поєднаною патологією. Зміни ЛПВЩ прослідковувалися залежно від тривалості захворювання та статистично підтверджено в групах із тривалістю РА до 5 років і 5-10 років. Вміст ЛПНЩ відрізнявся в 62,7% хворих на РА та в 81,2% хворих на РА+ІХС та спостерігалася збільшення заданого показника на 13,5% у хворих за поєднаної патології. Вміст тригліцеридів крові перевищував верхню межу допустимого значення лише в кожного третього хворого на РА, і більш, ніж у половини хворих на РА + ІХС.

Висновки

1. У середовищі хворих на РА без супутніх ССЗ, і за поєднання РА+ІХС, виявляється високий відсоток пацієнтів із гіперліпідеміями, найчастіше діагностується підвищення рівня ЛПНЩ.
2. У хворих на РА із супутньою ІХС достовірно вищі показники вмісту загального холестеролу і ЛПНЩ у крові, та достовірно менший вміст ЛПВЩ, порівнюючи з хворими на РА. Задані зміни виражені найбільше у хворих, які хворіють на РА до 10 років, тобто, збільшення тривалості захворювання нівелює цю різницю; а також, підтверджені статистично у хворих молодого та середнього віку.
3. Зростання індексу атерогенності вище 3.5 у хворих молодого та середнього віку за поєднання РА й ІХС свідчить про вищий ризик розвитку ССЗ та їхніх ускладнень у цих вікових групах, та потребує ретельнішої уваги фахівців.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані дадуть змогу покращити ранню діагностику та оптимізувати лікування для попередження прогресування та розвитку ускладнень у хворих на РА окремо та в поєднанні з ІХС.

References

1. Müller R, Kull M, Pölluste K, Aart A, Eglit T, Lember M, et al. The metabolic profile in early rheumatoid arthritis: a high prevalence of metabolic obesity. *Rheumatol Int.* 2017 Jan;37(1):21-7. PMID: 27084374. doi: 10.1007/s00296-016-3464-9
2. Ma SN, Zaman Huri H, Yahya F. Drug-related problems in patients with rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:505-524. PMID: 30962689. PMCID: PMC6432894. doi: 10.2147/TCRM.S194921
3. Agca R, Blanken AB, van Sijl AM, Smulders YM, Voskuyl AE, van der Laken C, et al. Arterial wall inflammation is increased in rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis, as a marker of early atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(7):3360-3368. PMID: 33447846. PMCID: PMC8516502. doi: 10.1093/rheumatology/keaa789
4. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. *BMJ.* 2018;361:k1036. PMID: 29685876. PMCID: PMC6889899. doi: 10.1136/bmj.k1036
5. Krüger K, Nüßlein H. Kardiovaskuläre Komorbiditäten bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol.* 2019;78(3):221-7. PMID: 30656399. doi: 10.1007/s00393-018-0584-5
6. Navarro-Millán I, Yang S, Chen L, Yun H, Jagpal A, Bartels CM, et al. Screening of Hyperlipidemia Among Patients With Rheumatoid Arthritis in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(12):1593-9. PMID: 30414353. PMCID: PMC6510643. doi: 10.1002/acr.23810
7. Behl T, Kaur I, Sehgal A, Zengin G, Brisc C, Brisc MC, et al. The Lipid Paradox as a Metabolic Checkpoint and Its Therapeutic Significance in Ameliorating the Associated Cardiovascular Risks in Rheumatoid Arthritis Patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9505. PMID: 33327502. PMCID: PMC7764917. doi: 10.3390/ijms21249505
8. Taylor PC, Atzeni F, Balsa A, Gossec L, Müller-Ladner U, Pope J. The Key Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10(3):509. PMID: 33535498. PMCID: PMC7867048. doi: 10.3390/jcm10030509
9. Zegkos T, Kitis G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(3):86-101. PMID: 27247635. PMCID: PMC4872174. doi: 10.1177/1759720X16643340
10. Hammer O, Harper DAT, Ryan PD. PAST: Paleontological Statistics Software Package for Education and Data Analysis. *Palaeontologia Electronica.* 2001;4(1):9.
11. Herlitz-Cifuentes H, Vejar C, Flores A, Jara P, Bustos P, Castro I, et al. Plasma from Patients with Rheumatoid Arthritis Reduces Nitric Oxide Synthesis and Induces Reactive Oxygen Species in A Cell-Based Biosensor. *Biosensors (Basel).* 2019;9(1):32. PMID: 30818887. PMCID: PMC6468433. doi: 10.3390/bios9010032
12. Van Dorum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2002;46(4):862-73. PMID: 11953961. doi: 10.1002/art.10089
13. Dessie G, Tadesse Y, Demelash B, Genet S. Assessment of Serum Lipid Profiles and High-sensitivity C-reactive Protein Among Patients Suffering from Rheumatoid Arthritis at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:223-232. PMID: 33061690. PMCID: PMC7520147. doi: 10.2147/OARRR.S264466
14. Poredoš P, Ježovnik MK. Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance. *Vasa.* 2015;44(4):247-256. PMID: 26314356. doi: 10.1024/0301-1526/a000439
15. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):460-469. PMID: 19286905. doi: 10.1136/ard.2008.101964
16. García-Gómez C, Nolla JM, Valverde J, Gómez-Gerique JA, Castro MJ, Pintó X. Conventional lipid profile and lipoprotein(a) concentrations in treated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1365-1370. PMID: 19369465. doi: 10.3899/jrheum.080928
17. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, Amjadi S, FitzGerald J, Ranganath VK, et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;71(7): 1157-1162. PMID: 22267330. PMCID: PMC3428121. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200493
18. Gomez Rosso L, Lhomme M, Merono T, Sorroche P, Catoggio L, Soriano E, et al. Altered lipidome and antioxidative activity of small, dense HDL in normolipidemic rheumatoid arthritis: relevance of inflammation. *Atherosclerosis.* 2014;237(2):652-660. PMID: 25463101. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.034
19. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, Furst DE, Amjadi S, Elashoff D, et al. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):2870-2879. PMID: 19790070. PMCID: PMC2828490. doi: 10.1002/art.24802

UDC 616.72-002.77-06:616.12-005.4]-036.1-074/.76

Characteristics of Laboratory Indicators in Rheumatoid Arthritis Individually and in Combination with Coronary Heart Disease**Ilashchuk T. O., Husarchuk A. G.**

Abstract. *The purpose of the study was to analyze the indicators of the lipid spectrum of blood in patients with rheumatoid arthritis individually and in combination with coronary heart disease.*

Materials and methods. 91 patients with rheumatoid arthritis were examined, which were divided into 2 subgroups – patients with rheumatoid arthritis without concomitant pathology of the cardiovascular system and patients with rheumatoid arthritis with coronary heart disease. The groups were matched in age and gender. The control group consisted of 31 patients with coronary heart disease. When entering the hospital a detailed clinical and biochemical examination with the determination of the pain scale, the number of painful and swollen joints, the duration of the morning stiffness, functional condition, lipid profile of blood was carried out.

Results and discussion. In the study of the lipid spectrum of blood, a probable difference between the number of patients with signs of previously undiagnosed hyperlipidemia among patients with rheumatoid arthritis and rheumatoid arthritis with coronary heart disease was detected. At the same time, they observed dependence on the duration of the disease and the age of patients. The most significant changes were detected in the analysis of levels of total cholesterol, high density lipoprotein and low density lipoprotein, atherogenic coefficient. The indicators of blood triglycerides content had only a trend towards an increase in the subgroup of patients with combined nosology, which was not statistically confirmed. The incidence of hypercholesterolemia was 43.4% in the population of patients with rheumatoid arthritis, and 57.6% in patients with rheumatoid arthritis with coronary heart disease. Low density lipoprotein levels exceeded 3.0 mmol/l in 62.7% of rheumatoid arthritis patients and in 81.2% of patients with rheumatoid arthritis with coronary heart disease. The quantitative content of high density lipoprotein less than 1.0 mmol/l was found in 22.9% of patients with rheumatoid arthritis and in 39.6% of patients with rheumatoid arthritis with coronary heart disease.

Conclusion. Among patients with rheumatoid arthritis without concomitant cardiovascular disease, and for the combination of rheumatoid arthritis with coronary heart disease, there is a high percentage of patients with hyperlipidemias. Patients with rheumatoid arthritis with concomitant coronary heart disease have reliably higher rates of total cholesterol and low density lipoprotein in the blood, and a reliably lower high density lipoprotein content. The growth of atherogenic coefficient above 3.5 in young and middle-aged patients for the combination of rheumatoid arthritis and coronary heart disease indicates a higher risk of developing cardiovascular disease and their complications in these age groups.

Keywords: rheumatoid arthritis, coronary heart disease, cholesterol total, high density lipoprotein, low density lipoprotein, triglycerides.

ORCID and contributionship:Anna G. Husarchuk : 0000-0001-9088-5495 ^{A,B,C,D}Tetiana O. Ilashchuk : 0000-0002-0094-8315 ^{E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Anna G. Husarchuk**

Bukovinian State Medical University

Propaedeutics of Internal Medicine Department

100, Golovna St., Chernivtsi 58022, Ukraine

tel: +380952016700, e-mail: husarchuk.anna@bsmu.edu.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.112

УДК 616-12-008:616.07

Козар В. В.¹, Новікова І. В.², Кулакова А. В.^{1,2},
Єрьоменко Р. Ф.¹, Должикова О. В.¹, Бречка Н. М.³

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ В КРИТИЧНОМУ СТАНІ

¹ Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна² Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради
«Обласна клінічна лікарня», Харків, Україна³ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології НАМН України», Харків, Україна

Мета – дослідити та оцінити дані гематологічних досліджень у жінок та чоловіків із ішемічною хворобою серця в критичному стані.

Об'єкт і методи. В дослідження були взяті результати обстеження 14 пацієнтів із ішемічною хворобою серця в критичному стані, які були госпіталізовані приблизно за однаковий проміжок часу в реанімацію кардіологічного відділення Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня». Серед пацієнтів було 7 жінок та 7 чоловіків віком від 38 до 60 років, яким у клініці було підтверджено діагноз гострого ІМ. Лабораторні дослідження проводили на момент госпіталізації та через 3–4 доби поспіль в динаміці лікування. Гематологічне дослідження включало морфологічну оцінку клітин крові в мазку крові та кількісні показники, які визначали на гематологічному аналізаторі ABX MICROS 60 OT (виробник Франція).

Результати. В результаті дослідження було встановлено, що на момент госпіталізації у жінок в середньому спостерігали підвищення кількості лейкоцитів, концентрації гемоглобіну та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті. У чоловіків спостерігали підвищення кількості лейкоцитів, зменшення концентрації гемоглобіну та кількості еритроцитів.

В динаміці лікування на 3–4 добу кількість лейкоцитів у жінок у порівнянні з даними на момент госпіталізації зменшилася майже в 1,4 рази, тоді як у чоловіків – лише в 1,02 рази, а у 4 із 7 чоловіків навіть зросла. Кількість еритроцитів, концентрація гемоглобіну у жінок дещо зменшилися, а показник середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті залишився на тому ж рівні. У чоловіків кількість еритроцитів та концентрація гемоглобіну майже не змінилися.

Висновки. У жінок і чоловіків із ішемічною хворобою серця в критичному стані відзначені деякі відмінності гематологічних показників, що необхідно враховувати, виходячи із принципів 4П-терапії. Запалення, за даними лейкоцитозу, було вищим у жінок на момент госпіталізації, проте після лікування зменшення вказаного показника було більш

значимим у порівнянні із чоловіками. Показники кількості еритроцитів, концентрація гемоглобіну, еритроцитарний показник середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті у жінок були дещо вищими, ніж у чоловіків. У чоловіків вказані показники були, в основному, зменшені. Такі результати вказують на те, що для жінок було більш характерним підвищення прокоагулянтного статусу, а для чоловіків – розвиток анемічного стану. На 3–4 добу ще повного відновлення гематологічних показників не відбулося, за винятком деякого зниження кількості лейкоцитів, що свідчить про зменшення інтенсивності запалення.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, критичний стан, інфаркт міокарда, гематологічні показники, чоловіки та жінки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках ініціативної тематики НФаУ «Клітинні та молекулярні механізми розвитку і корекції патологічних станів», № державної реєстрації 0115U000966.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) все ще являє собою значну медико-соціальну і економічну проблему в усьому світі, не зважаючи на розроблені стандарти діагностики і лікування, велику кількість досліджень, які стосуються вивчення етіології, патофізіології, імунології ІХС. Саме ІХС залишається і на сьогодні основною причиною смертельних випадків, залежно від типу серцево-судинних захворювань, серед чоловіків і жінок усіх вікових категорій у більшості країн світу, в тому числі Україні. У національному масштабі смертність від серцево-судинних захворювань за останні 29 років зросла майже на 8%: до 449 376 у 2019 році і складає 64.3% від загальної кількості смертей, тоді як у 1990 році зафіксували 350 605 смертей від серцево-судинних захворювань (ССЗ), що склало 56.5% відповідно. [1].

Відомо, що одним із факторів, які призводять до розвитку ІХС та її гострих ускладнень є атеросклероз коронарних судин, що особливо актуально для людей похилого віку. Проте, не менш важлива роль у патогенезі даного захворювання

належить ендотеліальній дисфункції, запаленню, вазоспазму, і саме ці механізми можуть лежати в основі розвитку кардіоваскулярних подій у людей більш молодшого віку [2].

ССЗ мають багато пов'язаних зі статтю відмінностей у поширеності, етіології, вираженості фенотипу та результатах, починаючи від диференційної експресії генів, зокрема, регуляції запалення [3], і до взаємодії статевих гормонів з їх специфічними рецепторами в різних тканинах [4].

Різницю у механізмах розвитку кардіальної патології у чоловіків і жінок було відзначено у багатьох роботах. Так, було показано, що чоловіки схильні до серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду, тоді як у жінок переважає СН зі збереженою фракцією викиду. Статеві відмінності полягають також у тому, що жінки схильні до кардіоміопатії такоцубо, генетичних кардіоміопатій, перинатальних кардіоміопатій тощо. Центральна гіпотеза статевих відмінностей полягає в тому, що більший ризик розвитку СН зі зниженою фракцією викиду у чоловіків порівняно з жінками може бути пов'язаний із їхньою схильністю до макросудинної ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда, тоді як коронарна мікросудинна дисфункція/запалення ендотелію відіграє ключову роль у СН зі збереженою фракцією викиду у жінок [5].

Тому в різних статтях є різнонаправлені висновки стосовно тяжкості перебігу ІХС та її наслідків у чоловіків та жінок. Так, в статті [6] було наведено дані численних досліджень, в яких зафіксована вища рання смертність після гострого ІМ з підйомом сегмента ST (STEMI) у жінок порівняно з чоловіками. Дане плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження показало, що результати тромболітичної терапії продемонстрували зниження ранньої смертності на 25–30%, проте виживаність у стаціонарі після тромболітичної реперфузії у жінок залишалася стабільно нижчою, ніж у чоловіків. Хоча самі автори, які описували проспективні дослідження клінічних подій на ранній фазі (30 днів) та під час довготривалого спостереження протягом 4 років з приводу гострого ІМ у 204 жінок і 577 чоловіків вважають, що не виявлено пов'язаних зі статтю відмінностей у смертності та серцевій захворюваності після гострого ІМ з підйомом сегменту ST. Схожі, не однозначні результати були наведені і в статті інших авторів, які провели звичайний аналіз на основі даних 203 106 стаціонарних пацієнтів (25 146 жінок і 52 965 чоловіків) по всій країні (Німеччині), відзначивши, що розвиток несприятливих кардіоваскулярних подій залежить від віку пацієнтів, супутніх діагнозів, особливостей перебігу захворювання, а отже і відмінностей ризиків у жінок і чоловіків у розвитку

ІМ та його наслідків. Як і в більшості досліджень, вони виявили різні базові характеристики з більш несприятливою групою ризику для жінок та чоловіків. Оцінена загальна госпітальна смертність не показала відмінностей щодо статі при ІМ у вікових групах від 40 до 79 років [7].

Оскільки у більшості проспективних та інтервенційних досліджень жінки представлені недостатньо, а рекомендації щодо лікування переважно базуються на даних, отриманих при дослідженні чоловіків, багато авторів вважають, що це є перешкодою до розробки відповідного підходу до лікування, виходячи із принципів 4П-терапії [4, 5].

Мета роботи — дослідити та оцінити дані гематологічних досліджень у жінок та чоловіків із ішемічною хворобою серця в критичному стані.

Матеріал та методи дослідження. В дослідження були взяті результати обстеження 14 пацієнтів із ІХС в критичному стані, які були госпіталізовані приблизно за однаковий проміжок часу в реанімацію кардіологічного відділення Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня». Серед пацієнтів було 7 жінок віком 40, 43, 44, 54, 56, 58 та 60 років ($50,7 \pm 8,1$) та 7 чоловіків віком 38, 39, 41, 41, 53, 55 та 60 років ($46,7 \pm 9,0$), яким було підтверджено діагноз гострого ІМ.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Лабораторні дослідження проводили на момент госпіталізації та через 3–4 доби поспіль в динаміці лікування. Гематологічне дослідження включало морфологічну оцінку клітин крові в мазку крові та кількісні показники, які визначали на гематологічному аналізаторі ABX MICROS 60 OT (виробник Франція).

В мазку крові, забарвленому за Романовським-Гімза, визначали абсолютну і відносну кількість різних популяцій лейкоцитів (лейкоцитарна формула), оцінювали наявність або відсутність морфологічних змін клітин крові.

На гематологічному аналізаторі визначали загальну кількість клітин крові та їх індексні показники, зокрема такі як, розподіл еритроцитів по величині (RDW), середній об'єм еритроцита (MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроциті (MCH),

середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (МСНС), показник тромбоцитів (РСТ).

Статистичне опрацювання матеріалу проведено з обчисленням середнього арифметичного значення та його статистичної похибки ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$). Для аналізу відмінностей застосовували метод множинних порівнянь Ньюмена-Кейлса. Для порівняння з контролем застосовували критерій Даннета. Розходження вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що в обох групах пацієнтів на момент госпіталізації відзначався лейкоцитоз, який за інтенсивністю може бути розцінений як лейкомоїдна реакція, що може бути відображенням так званої метаболічної ендотоксемії та свідчити про тяжкість стану пацієнтів (таблиця). У той же час, у жінок в середньому спостерігали підвищення кількості лейкоцитів у 2,2 рази, а у чоловіків – у 2,0 рази, що вказує на більш виразне запалення у жінок.

Відомо, що кількість лейкоцитів застосовують в клінічній практиці як широко поширений та інформативний показник запалення. В низці досліджень доведено, що підвищення кількості лейкоцитів під час ІМ з підйомом сегмента ST пов'язане з розміром інфаркту міокарда і є незалежним предиктором серцево-судинних подій [8]. Зв'язок між підвищенням кількості лейкоцитів і більшими розмірами інфаркту та погіршенням функції лівого шлуночка може пояснити збільшення смертності впродовж року. Авторами [9] було показано, що в групі пацієнтів із нормальною кількістю лейкоцитів протягом року не помер жоден пацієнт, тоді як пацієнти з лейкоцитозом мали приблизно 2-кратний

відносний ризик як для 30-денної, так і для 1-річної смертності.

Тому відстеження динаміки змін показника лейкоцитів є важливим у пацієнтів із ІМ для прогнозу ризиків як у близький, так і відстрочений терміни, а також для корекції терапії.

У даному спостереженні змін морфології лейкоцитів та показників лейкоцитарної формули, тобто співвідношення клітин крові, у обстежених пацієнтів зафіксовано не було. Лише у трьох пацієнтів кількість нейтрофілів була на верхній границі норми (5%), у двох пацієнтів – кількість сегментоядерних лейкоцитів знаходилася у межах 69% та 72% (при нормі 70%), у одного пацієнта кількість лімфоцитів була біля верхньої границі норми (36%).

Встановлено, що кількість лейкоцитів у жінок дещо перевищувала цей показник у чоловіків. У жінок є підвищена схильність до ендотеліального запалення, що обумовлено особливістю імунної відповіді в цілому, а також підвищеною експресією прозапальних генів у жіночому міокарді [10]. Проведені дослідження також показують наявність більш виразного запалення у жінок у порівнянні із чоловіками на момент госпіталізації.

Концентрація гемоглобіну на момент госпіталізації у групі чоловіків була нижчою, ніж у жінок (таблиця). При цьому, у двох чоловіків концентрація гемоглобіну була у межах норми (149 і 159 г/л), у одного – дуже низька (62 г/л), у інших низька – 110–120 г/л. Тобто, у більшості чоловіків спостерігали наявність анемічного стану. За даними літератури, у чоловіків тяжкий перебіг ІХС часто поєднується із залізодефіцитним станом і низьким рівнем гемоглобіну [11].

Таблиця – Показники гематологічних досліджень у пацієнтів із ІХС в критичному стані до та в динаміці лікування, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показники	Група пацієнтів				Норма
	1 (ж), n= 7		2 (ч), n=7		
	А	В	А	В	
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	14,1±4,3*	10,3±2,0*♦	13,1±4,4*#	12,9±6,2*♦#	4-9×10 ⁹ /л
Гемоглобін, г/л	133±31,4	125±34,0	117±32*#	116±28*#	Ч: 135-165 г/л Ж: 119-143 г/л
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,8±0,3	4,4±0,8♦	4,0±1,0#	3,9±0,9#	ч. 4-5×10 ¹² /л ж. 3,7-4,7×10 ¹² /л
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	240,8±74,2	239,4±81,4	243±57	236±54♦	150-400 ×10 ⁹ /л
MCV, фл	92,8±4,0	92,4±4,0	87,7±8,2	87,2±7,7	80-100 фл
МСН, пг	31,4±1,5	31,5±1,7	29,6±3,1	29,6±3,3	27-32 пг
МСНС, г/л	339±7,2	338±5,4	340,9±9,0	337,8±8,8	320—360 г/л
РСТ, %	0,209±0,07	0,220±0,06♦	0,218±0,06#	0,222±0,06	0,1—0,4%

Примітки: А – обстеження на момент госпіталізації, В – обстеження в динаміці. * – статистично значущі відмінності показників обстежених у порівнянні з показниками норми, $p < 0,05$; ♦ – статистично значущі відмінності показників обстежених на момент госпіталізації у порівнянні з результатами, отриманими в динаміці лікування, $p < 0,05$; # – статистично значущі відмінності показників обстежених 2 групи (чоловіків) у порівнянні з даними 1 групи (жінок), $p < 0,05$.

В середньому, концентрація гемоглобіну у жінок перевищувала аналогічний показник у чоловіків. При цьому, у 5 жінок концентрація гемоглобіну перевищувала верхні показники норми (150–158 г/л), у 1 жінки була в межах норми, а ще одна жінка 54 років мала дуже низький рівень гемоглобіну (76 г/л). Тобто, серед жінок все ж частіше спостерігали підвищення концентрації гемоглобіну.

Середній рівень еритроцитів також був дещо нижчим у чоловіків у порівнянні із групою жінок. Хотілося б відзначити, що найнижчу кількість еритроцитів ($2,06 \times 10^{12}/л$) спостерігали у чоловіка із найнижчою концентрацією гемоглобіну. І саме цей пацієнт був наймолодшим серед обстежених (38 років). У іншого пацієнта, 39 років, концентрація гемоглобіну і кількість еритроцитів були в нормі. У пацієнтів у вікових межах 40–50 та 50–60 років показники також широко варіювали. Так, у 1 жінки 54 років, із дуже низьким рівнем гемоглобіну (76 г/л), спостерігали знижену кількість еритроцитів $2,76 \times 10^{12}/л$ та нормальну кількість лейкоцитів. Тобто, тяжкість ІМ залежить не лише від віку чи статі, а й від багатьох інших причин, таких як коморбідність, гормональний статус, реактивність нервової та імунної системи тощо [12].

Дослідження еритроцитарних показників встановило, що середній об'єм еритроцитів (MCV) та середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (MCHC) в обох групах знаходилися в межах норми. Відомо, що MCH – це показник середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті і при його підвищенні може свідчити про ризик тромбозу. Як видно із **таблиці**, у жінок на момент госпіталізації цей показник знаходився практично в межах верхньої границі норми, а в деяких навіть перевищував її, що, поряд із підвищеною концентрацією гемоглобіну, вказує на більшу небезпеку тромботичних ускладнень у цих пацієнтів. Результати ряду досліджень продемонстрували, що жінки більш молодшого віку (до 60 років) мають високий ризик 30-денної смертності, навіть за умов черезшкірного коронарного втручання [13], що, можливо, пов'язане саме із ризиком тромботичних ускладнень.

Тромбоцити в першій і другій групі на момент госпіталізації були в межах норми. При цьому показник тромбоцитів у жінок на момент госпіталізації був меншим, хоча і не виходив за рамки норми, у порівнянні із аналогічними даними чоловіків.

У динаміці лікування на 3–4 добу у першій та другій групі пацієнтів кількість лейкоцитів дещо знизилася, але залишалася підвищеною (**таблиця**). При цьому у жінок цей показник у порівнянні з даними на момент госпіталізації зменшився майже в 1,4 рази, тоді як у чоловіків — лише в 1,02 рази. Окрім цього, у 4 із 7 чоловіків кількість лейкоцитів навіть зросла на 3–4 добу.

Кількість еритроцитів, концентрація гемоглобіну у жінок дещо зменшилися, а показник MCH залишився на тому ж рівні, що свідчить про деяке зменшення ризику тромбозів, проте вірогідність тромботичних ускладнень ще може залишатися високою. У чоловіків кількість еритроцитів та концентрація гемоглобіну майже не змінилися, хоча тенденція спостерігається до подальшого зниження, що свідчить про те, що анемія в процесі лікування не зменшилася. За даними літератури анемія, а не стать, при ІМ пов'язана з 30-денною та 2-річною смертністю [14], тому пацієнти із анемією потребують особливого контролю та уваги лікарів.

Кількість тромбоцитів, середній об'єм еритроцитів (MPV) та середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (MCHC) в динаміці лікування практично не змінювалися і знаходилися в межах норми в обох групах.

Отже, як показали результати гематологічного аналізу крові у жінок і чоловіків із ІХС в критичному стані малися деякі відмінності. Так, запалення за даними лейкоцитозу, було вищим у жінок на момент госпіталізації, проте після лікування зменшення вказаного показника було більш виразним у порівнянні із чоловіками. Показники «червоної крові» (кількість еритроцитів, концентрація гемоглобіну, еритроцитарний показник MCH) у жінок були збільшені, що може свідчити про наявність у них серцевої недостатності та/чи підвищення ризику тромбозу, підтвердженням чому були скорочення часу згортання крові та підвищення концентрації фібриногену (дані в статті не представлені). У чоловіків же показники «червоної крові» були зменшені, що свідчить про більшу схильність до анемії, яка може бути відображенням тяжкості стану пацієнтів.

Отримані результати стосовно вираженості деяких гематологічних показників у чоловіків та жінок можуть свідчити про те, що при виборі діагностичних та терапевтичних процедур у жінок і чоловіків, вони можуть дещо відрізнятися, що є важливим для розробки відповідного підходу до лікування, виходячи із принципів 4П-терапії.

Результати гематологічних досліджень, отриманих на 3–4 добу показали, що повного відновлення гематологічних показників ще не відбулося, хоча є деякі позитивні зміни, зокрема, стосовно зменшення рівня запалення.

Таким чином, оцінка результатів гематологічних досліджень у пацієнтів із ішемічною хворобою серця в критичному стані говорить про важливість лабораторного моніторингу в процесі лікування, що дасть змогу своєчасно виявити, спрогнозувати та мінімізувати ризики можливих несприятливих подій у чоловіків та жінок.

В даному дослідженні були використані результати обстеження невеликої кількості пацієнтів із ІХС в критичному стані, що є обмеженням для більш глобальних висновків. Однак, отримані дані також підтверджують важливість і необхідність подальших досліджень з метою розробки відповідних стратегій лікування з урахуванням можливих впливів віку, статі та інших чинників на перебіг захворювання та його подальший прогноз.

Висновки

1. У жінок і чоловіків із ІХС в критичному стані відзначені деякі відмінності гематологічних показників, що необхідно враховувати, виходячи із принципів 4П-терапії.
2. Запалення за даними лейкоцитозу, було вищим у жінок на момент госпіталізації, проте після лікування зменшення вказаного показника було більш значимим у порівнянні із чоловіками.

3. Показники кількості еритроцитів, концентрація гемоглобіну, еритроцитарний показник МСН у жінок були дещо вищими, ніж у чоловіків. У чоловіків вказані показники були, в основному, зменшені.
4. На 3–4 добу ще повного відновлення гематологічних показників не відбулося, за винятком деякого зменшення кількості лейкоцитів, що свідчить про зменшення інтенсивності запалення.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати гематологічного дослідження пацієнтів із ішемічною хворобою серця в критичному стані підтверджують важливість лабораторних тестів для своєчасного виявлення ризику ускладнень та моніторингу стану і прогнозу перебігу захворювання у чоловіків та жінок.

Заява про конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній.

References

1. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia — holovna prychna smerti ukrainsiv. Vysnovky z doslidzhennia hlobalnoho tiaharia khvorob u 2019 rotsi. 04.01.2021 [Cardiovascular diseases - the main cause of death of Ukrainians. Conclusions from the study of the global tiagara disease in 2019. 01/04/2021]. Available from: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainsiv-visnovki-z-doslidzhennya> [Ukrainian]
2. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI, et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8118. PMID: 33143256. PMCID: PMC7663258. doi: 10.3390/ijms21218118
3. InanlooRahatloo K, Liang G, Vo D, Ebert A, Nguyen I, Nguyen PK. Sex-based differences in myocardial gene expression in recently deceased organ donors with no prior cardiovascular disease. *PLoS One*. 2017;12:e0183874. PMID: 28850583. PMCID: PMC5574577. doi: 10.1371/journal.pone.0183874
4. Annamaria De Bellis, Giulia De Angelis, Enrico Fabris et al. Gender-related differences in heart failure: beyond the «one-size-fits-all» paradigm. *Heart Fail Rev*. 2020;25(2):245-255. PMID: 31267323. doi: 10.1007/s10741-019-09824-y.
5. Lam CSP, Arnott C, Beale AL, Chandramouli C, Hilfiker-Kleiner D, Kaye DM, et al. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J*. 2019;40(47):3859-3868. PMID: 31800034. doi: 10.1093/eurheartj/ehz835
6. Tillmanns H, Waas W, Voss R, Grepels E, Hölschermann H, Haberbosch W, et al. Gender differences in the outcome of cardiac interventions. *Herz*. 2005;30(5):375-89. PMID: 16132240. doi: 10.1007/s00059-005-2716-3
7. Freisinger E, Sehner S, Malyar NM, Suling A, Reinecke H, Wegscheider K. Nationwide Routine Data Analysis of Sex Differences in Outcome of Acute Myocardial Infarction. *Clin Cardiol*. 2018;41(8):1013–1021. PMID: 29667216. PMCID: PMC6489736. doi: 10.1002/clc.22962
8. Chia S, Nagurney JT, Brown DF, Raffel OC, Bamberg F, Senatore F, et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103(3):333-7. PMID: 19166685. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.085
9. Yeh YT, Liu CW, Li AH, Ke SR, Liu YH, Chen KC, et al. Rapid Early Triage by Leukocytosis and the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention An Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7):e2857. PMID: 26886652. PMCID: PMC4998652. doi: 10.1097/MD.0000000000002857
10. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:626–638. PMID: 27546235. doi: 10.1038/nri.2016.90
11. Horbachova VV, Liashenko AV, Gavrylenko TI, Mhitaryan LS, Voronkov LG. Kliniko-instrumentalna kharakterystyka ta klinichniy prohnos u patsientiv z khronichnoiu sertsevoiu nedostatnistiu i znyzhenoiu fraktsiieiu vykydu livoho shlunochka v zalezhnosti vid naiavnosti ta kharakteru zalizodefitsytnoho stanu [Clinical and instrumental characteristics and clinical prognosis in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence and nature of iron deficiency]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*. 2018;5:33-42 [Ukrainian]

12. Hammadah M, Alkhoder A, Al Mheid I, Wilmot K, Isakadze N, Abdulhadi N, et al. Hemodynamic, catecholamine, vasomotor and vascular responses: Determinants of myocardial ischemia during mental stress. *Int J Cardiol.* 2017;243:47-53. PMID: 28571621. PMCID: PMC5532063. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.05.093
13. Bugiardini R, Manfrini O, Cenko E. Female sex as a biological variable: A review on younger patients with acute coronary syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(1):50-55. PMID: 29941243. doi: 10.1016/j.tcm.2018.06.002
14. Kanic V, Kompara G, Vollrath M, Suran D, Kanic Z. Sex-Related Anemia Contributes to Disparities in Outcome of Patients Younger Than 60 Years with ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(6):755-760. PMID: 29377747. doi: 10.1089/jwh.2017.6644

UDC 616-12-008:616.07

Hematological Indicators in Patients with Crisis Ischemic Heart Disease

Kozar V. V., Novikova I. V., Kulakova A. V., Yeromenko R. F., Dolzhykova O. V., Brechka N. M.

Abstract. The purpose of the study was to investigate and evaluate the data of hematological studies in women and men with ischemic heart disease in critical condition.

Materials and methods. The results of examination of 14 patients with ischemic heart disease in critical condition, who will be hospitalized for approximately the same period of time in the intensive care unit of the cardiology department of the Municipal Non-Profit Enterprise of Kharkiv City Council "Regional Clinical Hospital" were included in the study. The patients included 7 women and 7 men aged 38 to 60 years who were diagnosed with acute myocardial infarction at the clinic. Laboratory tests were performed at the time of hospitalization and after 3–4 consecutive days in the dynamics of treatment. Morphological evaluation of blood cells in a blood smear and quantitative indicators were included in hematological examination and were determined on a hematological analyzer ABX MICROS 60 OT (France).

Results and discussion. The study found that women had an increase in white blood cell count, hemoglobin concentration an average and mean erythrocyte hemoglobin increases at the time of hospitalization. Increase in the number of leukocytes, decrease in hemoglobin and erythrocytes were found in men.

On the dynamics of treatment for 3–4 days, the number of leukocytes in women decreased by almost 1.4 times compared to the data time of hospitalization, while in men — only by 1.02 time, 4 out of 7 men even had an increase in leukocytes. The number of erythrocytes, the concentration of hemoglobin in females has changed a lot, and the MCN indicator has dropped to the same level. The number of erythrocytes and hemoglobin concentration almost did not change in men.

Conclusion. In women and men with ischemic heart disease in a critical condition some differences in hematological parameters were noted. It must be taken into account based on the principles of 4P therapy. Inflammation, according to leukocytosis, was higher in women at the time of hospitalization, but after treatment the reduction was more significant than in men. The numbers of erythrocytes, hemoglobin concentration, erythrocyte index of mean erythrocyte hemoglobin were slightly higher in women than in men. These indicators were mostly reduced in men. Received results show that an increase in procoagulant status was more characteristic for women, and the development of an anemic state was more typical for men. On days 3–4, complete recovery of hematological parameters have not yet occurred, the exception was a slight decrease in the number of leukocytes. This indicates a decrease in the intensity of inflammation.

Prospects of further researches. The obtained results of hematological studies of critically condition of patients with ischemic heart disease confirm the importance of laboratory tests for the timely identification of the risk of complications and monitoring the state and prognosis of the disease in men and women.

Keywords: ischemic heart disease, critical condition, myocardial infarction, hematological parameters, men and women.

ORCID and contributionship:

Valentyna V. Kozar : 0000-0001-7581-8382 ^{A, C, D, E}

Iryna V. Novikova : 0000-0002-8830-0854 ^{B, E}

Alona V. Kulakova : ^B

Rimma F. Yeromenko : 0000-0002-1252-523X ^{E, F}

Olena V. Dolzhykova : 0000-0002-1660-4613 ^E

Natalia M. Brechka : 0000-0001-6132-9705 ^C

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Valentyna V. Kozar

National University of Pharmacy,
Clinical Laboratory Diagnostics Department
12, Kulikovskaya St., Kharkiv 61000, Ukraine
tel: +38067-97-362-97, e-mail: kozarval@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.119

UDC 616.01/09+ 616.43:616.13

Lytvynova O. N., Yeromenko R. F., Lytvynenko H. L.,
 Karabut L. V., Dolzhykova O. V., Kozar V. V., Matviichuk O. P.

FEATURES OF CHANGES IN INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN COMBINATION WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

The purpose of the study was to study the level of insulin-like growth factor-1 in the blood of patients with coronary heart disease with type 2 diabetes mellitus, in patients with coronary heart disease without type 2 diabetes mellitus and in almost healthy individuals.

Materials and methods. We examined 73 patients (30 men, 43 women) with coronary heart disease aged 49 to 75 years (mean age -58.3 ± 1.8). All patients were treated in the therapeutic department of the prof. A. A. Shalimov Kharkiv Municipal Clinical Hospital No. 2. Examination of patients was performed using clinical, laboratory and instrumental methods. All patients had ischemic heart disease in the form of stable angina pectoris of I – II functional classes, I functional class was diagnosed in 27 patients, II – in 46 patients. From the group of examined patients in 36 patients the disease was accompanied by concomitant type 2 diabetes mellitus (group 1). Mild diabetes was detected in 15 people, moderate – in 21 patients. 37 patients did not have diabetes mellitus (group 2). Diagnosis of diabetes was based on the criteria of the World Diabetes Federation. The control group consisted of 20 people of the same age, who according to the results of clinical and additional studies were found to be practically healthy. Determination of insulin-like growth factor-1 and insulin levels in the blood was performed by enzyme-linked immunosorbent assay on a «Humareader photometer-analyzer». DRG kits (USA) were used to study the level of insulin-like growth factor-1.

Results and discussion. It was found that patients with coronary heart disease with concomitant type 2 diabetes had higher levels in serum triglycerides ($p < 0.05$) and very low density lipoprotein cholesterol ($p < 0.05$) compared with patients with coronary heart disease without diabetes. Patients with coronary heart disease and concomitant type 2 diabetes showed a statistically significant increase in blood insulin levels compared with patients with coronary heart disease without diabetes. The results of the analysis of insulin-like growth factor-1 showed that the content of insulin-like growth factor-1 in the blood of patients with coronary heart disease and type 2 diabetes was probably lower compared with patients with coronary heart disease without diabetes and with practically healthy individuals ($p < 0.01$). At the same time, the levels of

insulin-like growth factor-1 in almost healthy individuals and patients with coronary heart disease without type 2 diabetes did not differ significantly.

Conclusion. In patients with coronary heart disease with type 2 diabetes the level of insulin-like growth factor-1 is probably lower than in patients with coronary heart disease without diabetes and almost healthy individuals. Given the antiapoptotic, antiatherosclerotic, anabolic properties of this growth factor, it can be argued that the development of relative insulin-like growth factor-1 deficiency in the combination of coronary heart disease with type 2 diabetes causes a significant increase in the risk of cardiovascular complications in this category of patients.

Keywords: insulin-like growth factor-1, indicators of lipid metabolism, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus.

Connection of work with scientific programs, plans, topics. The work was performed within the framework of the topic «Cellular and molecular mechanisms of development and correction of pathological conditions», state registration No. 0115U000966.

Introduction. Coronary heart disease (CHD) is one of the main causes of high mortality and disability in Ukraine and many countries around the world. It is a serious medical and economic problem, the solution of which depends on understanding the mechanisms of disease development, the ability to predict complications and the results of the effectiveness of therapy [1]. According to official statistics, the prevalence of coronary heart disease among the adult population of Ukraine is about 25%, including among people of working age – about 10% [1, 2]. In Ukraine the adult mortality rate from cardiovascular pathology among all causes of death is 66.5%. Moreover, in the majority of deaths from cardiovascular diseases (68.1%) the cause of death is coronary heart disease [3].

The problem of combining coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus is also one of the most important for modern medical science [4]. These diseases pose an increased risk of developing cardiovascular complications [5, 6]. The urgency of this problem is due not only to the steady increase in the prevalence of this nosological combination, but also to the fact that coronary heart disease and type

2 diabetes mellitus are aggravating diseases because they affect common target organs [7, 8, 9]. The combination of CHD and type 2 diabetes mellitus significantly increases the risk of macrovascular complications (stroke, myocardial infarction, sudden death, peripheral vascular atherosclerosis) and microvascular (nephropathy, retinopathy, etc.) [10, 11, 12]. Currently, research is underway to study the role of new biologically active substances that affect carbohydrate and fat metabolism. Such substances include insulin-like growth factor-1 (IGF-1), which is one of the representatives of polypeptide growth factors, close in its physiological effects to insulin, which plays an important role in regulating the structure and function of myocardium and blood vessels [13, 14, 15]. There are data on the participation of IGF-1 in the processes of cardiovascular hypertrophy [16]. A number of authors attribute IGF-1 to prognostically significant biological markers of heart failure [9, 17]. Excessive secretion of this growth factor has been shown to be associated with an increased risk of developing malignancies, and a significant reduction in this growth factor in the blood accelerates the mechanisms of premature aging and increases mortality [14, 18, 19]. To date, the pathogenetic role of IGF-1 in the development of cardiovascular lesions, including hypertension, type 2 diabetes mellitus and their combination remains unclear and requires further study.

The purpose of the study was to study the level of IGF-1 in the blood of patients with coronary heart disease with type 2 diabetes mellitus, in patients with coronary heart disease without type 2 diabetes mellitus and in almost healthy individuals.

Materials and methods. We examined 73 patients (30 men, 43 women) with CHD aged 49 to 75 years (mean age – 58.3 ± 1.8). All patients were treated in the therapeutic department of the Prof. A. A. Shalimov Kharkiv Municipal Clinical Hospital No. 2. Examination of patients was performed using clinical, laboratory and instrumental methods. All patients had ischemic heart disease in the form of stable angina pectoris of I – II functional classes, I functional class was diagnosed in 27 patients, II – in 46 patients. From the group of examined patients in 36 patients the disease was accompanied by concomitant type 2 diabetes mellitus (group 1). Mild diabetes was detected in 15 people, moderate – in 21 patients. 37 patients did not have diabetes mellitus (group 2). Diagnosis of diabetes was based on the criteria of the World Diabetes Federation [20].

All experiments were conducted in accordance with the Council of Europe Convention "On the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine Application of Biological and Medicine Achievements (ETS No. 164)" dated 04.04.1997, and

the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008). Each study patient signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

The duration of CHD was from 4 to 15 years, the duration of type 2 diabetes mellitus – from 5 to 15 years. Hypertension was detected in 20 patients, which was within 1-2 degrees (according to the criteria of the Ukrainian Association of Cardiologists, 2008).

The study did not include patients with CHD of III functional class, grade III hypertension, symptomatic hypertension, type 1 diabetes mellitus, patients with severe kidney and liver damage.

The control group consisted of 20 people of the same age, who according to the results of clinical and additional studies were found to be practically healthy.

Blood lipid spectrum was determined by enzymatic method on a biochemical analyzer «Humareazer 2000» (Germany). The level of glycemia was determined by glucose oxidase method on a biochemical analyzer «Humareazer 2000» (Germany).

Determination of IGF-1 and insulin levels in the blood was performed by enzyme-linked immunosorbent assay on a «Humareader photometer-analyzer». DRG kits (USA) were used to study the level of IGF-1.

Statistical processing of the obtained data was performed using the general-purpose data processing software package Statistica for Windows version 6.0.

Research results. Groups of patients with coronary heart disease with type 2 diabetes and without it were compared by age, sex, duration and severity of CHD. The analysis of the complex of basic anthropometric, clinical-anamnestic and hemodynamic indicators revealed that the groups of patients with CHD with type 2 diabetes and CHD without diabetes did not differ statistically significantly in such indicators as height, weight, overweight and obesity, levels of systolic and diastolic blood pressure. There was a probable increase in baseline heart rate in patients with CHD on the background of type 2 diabetes (88.7 (1.08) beats per minute) compared with patients with CHD without diabetes (80.8 (1.54) beats per minute), $p < 0.05$). In the group of men with CHD, regardless of the presence or absence of diabetes, the initial values of heart rate did not differ significantly – 86.7 (1.69) and 84.5 (2.14) beats per minute ($p > 0.05$), and in women with CHD and concomitant type 2 diabetes, this figure was significantly higher than in women with CHD without diabetes – 89.5 (1.53) and 81.2 (1.43) beats per minute ($p < 0.0001$). The examined groups of patients with CHD on the background of type 2 diabetes and without it had some differences in lipid metabolism. The overall incidence of dyslipoproteinemia (DLP) in both groups of patients probably did not differ: in the group of patients with coronary heart disease on the background of type 2 diabetes, DLP

was detected in 26 patients (72%), and in the group of patients with coronary heart disease without diabetes – in 30 people (81%), $p > 0.05$. The incidence of isolated hypercholesterolemia was significantly higher in patients with CHD without diabetes compared with patients with CHD with type 2 diabetes ($p < 0.01$). At the same time, the frequency of isolated hypertriglyceridemia in patients with CHD in combination with type 2 diabetes and in patients with CHD disease without diabetes did not differ significantly ($p > 0.05$).

As a result of the analysis of the average levels of lipid metabolism, it was found that patients with CHD with concomitant type 2 diabetes had higher levels in serum triglycerides ($p < 0.05$) and very low density lipoprotein cholesterol ($p < 0.05$) compared with patients with CHD without diabetes. Other indicators of lipid metabolism in both groups of patients did not differ significantly. Patients with CHD and concomitant type 2 diabetes showed a statistically significant increase in blood insulin levels compared with patients with CHD without diabetes – 17.2 (1.92) and 10.6 (1.24) $\mu\text{M O} / \text{ml}$, respectively ($p < 0.05$).

Hyperinsulinemia (level of IGF-1 in the blood more than 25 $\mu\text{IU} / \text{ml}$) was detected in 23 (64%) patients with CHD and concomitant type 2 diabetes. When analyzing the content of insulin in the blood separately in men and women, it was found that in men with CHD and type 2 diabetes and in men with CHD without diabetes blood insulin levels did not differ significantly – 13.5 (1.43) and 11.8 (1.73) $\mu\text{IU} / \text{ml}$, $p > 0.05$. At the same time, in women with coronary heart disease and concomitant type 2 diabetes, blood insulin levels were significantly higher (19.9 (3.69) $\mu\text{IU} / \text{ml}$) than in women with coronary heart disease without diabetes (11.0 (1.68) $\mu\text{IU} / \text{ml}$), $p < 0.05$. The results of the analysis of IGF-1 showed that the content of IGF-1 in the blood of patients with CHD and type 2 diabetes (129.5 (97.1 ÷ 157.1) ng / ml) was probably lower compared with patients with CHD without diabetes (188.0 (157.5 ÷ 199.3) ng / ml) and with practically healthy individuals (172.7 (146.0 ÷ 186.0) ng / ml) ($p < 0.01$). At the same time, the levels of IGF in almost healthy individuals and patients with CHD without type 2 diabetes did not differ significantly. In the distribution of patients according to body mass index (BMI), a probable relationship was found between the content of IGF-1 in the blood of patients of both groups and the presence of excess body weight (EBW) or obesity. As BMI increased, IGF-1 levels decreased in both patients with CHD with concomitant type 2 diabetes and patients with CHD without diabetes. Thus, in patients with CHD with type 2 diabetes and normal body weight, the level of IGF-1 was 158.4 (145.2 ÷ 311.3) ng / ml, in patients with EBW – 132.6 (130.2 ÷ 172.3) ng / ml, with Stage I obesity – 124.6 (93.2 ÷ 136.4) ng / ml, with Stage II obesity – 120.3

(117.7 ÷ 142.5) ng / ml, with Stage III obesity – 70.9 (66.5 ÷ 157.1) ng / ml ($p = 0.0233$). In the group of patients with CHD without diabetes, the level of IGF-1 in the blood of patients with normal body weight was 168.9 (142.2 ÷ 311.3) ng / ml, in patients with EBW – 152.4 (150.7 ÷ 172, 9) ng / ml, with Stage I obesity – 142.7 (132.0 ÷ 155.5) ng / ml, with Stage II obesity – 95.4 (53.3 ÷ 135.8) ng / ml, with Stage III obesity – 86.6 (51.4 ÷ 130.2) ng / ml ($p = 0.0026$). In the distribution of patients with coronary heart disease and diabetes depending on the presence or absence of hyperinsulinemia, it was found that in patients with high blood insulin levels, the level of IGF-1 was significantly higher (143.4 (130.1 ÷ 322.9) ng / ml) compared with patients with normal blood insulin (65.6 (64.8 ÷ 112.7) ng / ml, ($p < 0.01$).

Discussion. The data obtained as a result of our work correlate with the results of a number of other studies. The role of IGF-1 in the development of cardiovascular disease continues to be actively studied. Thus, the results of numerous studies suggest that low levels of circulating IGF-1 significantly increase the risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases [21, 22, 23]. Insulin-like growth factor-1 is an important regulator of cell growth, differentiation and apoptosis. IGF-I deficiency is known to be associated with premature atherosclerosis and elevated cardiovascular disease mortality. Low IGF-I levels have been shown to be a risk factor for myocardial infarction and other manifestations of coronary heart disease [24, 25, 26]. Insulin-like growth factor-I is homologous to proinsulin and possesses glucose reducing activity. The association between the level of IGF-I and diabetes has been highlighted. Type 2 diabetes mellitus is associated with lower levels of IGF-I regardless to the presence or absence of obesity. Low levels of IGF-1 correlate with an increased risk of vascular complications with diabetes [27, 28]. The antiatherogenic effects of IGF-1 in ApoE-deficient mice have been established [29]. In addition, the content of this growth factor in the blood was negatively correlated with the level of systolic blood pressure, cholesterol levels of high-density lipoproteins and glomerular filtration rate [30]. Currently, insulin and IGF-1 are considered as a single signaling system that regulates not only metabolic processes but also the processes of cell growth and differentiation [31].

Thus, based on the literature and the results of this work, we can conclude that the development of relative deficiency of IGF-1 in patients with CHD with type 2 diabetes can be used as a very informative marker of unfavorable prognosis of these diseases.

Conclusions:

1. In patients with coronary heart disease with type 2 diabetes the level of IGF-1 is probably lower than in patients with coronary heart disease without diabetes and almost healthy

individuals. Given the antiapoptotic, anti-atherosclerotic, anabolic properties of this growth factor, it can be argued that the development of relative IGF-1 deficiency in the combination of coronary heart disease with type 2 diabetes causes a significant increase in the risk of cardiovascular complications in this category of patients.

2. In order to increase the informativeness of the assessment of the risk of cardiovascular complications and the nature of coronary

heart disease in patients with type 2 diabetes, the complex of examination should include determination of serum levels of growth factor IGF-1.

Perspectives of further research. Further study of the importance of IGF-1 in the pathogenesis of coronary heart disease and diabetes is promising and relevant. It is also important to study the relationship between IGF-1 levels in patients' blood and morpho-functional parameters of the heart and blood vessels.

References

1. Nesen AO, Hrunchenko MM, Shkapo VL, Valentynova IA, Chyrva OV. Sertsevo-sudynnyi ryzyk ta komorbidnist — hostri problemy pohirshannya stanu zdorov'ya suspilstva [Cardiovascular risk and comorbidity are acute problems of deteriorating public health]. *ScienceRise*. 2015;1(3):41-48. [Ukrainian]. doi: 10.15587/2313-8416.2015.36749
2. Dolzhenko MM, Perepelchenko NA, Bazylevych AY. *Ishemichna khvoroba sertsya na tli tsukrovoho diabetu typu 2: osoblyvosti perebihu ta obhruntuvannya terapiyi: monohrafiya* [Ischemic heart disease on the background of type 2 diabetes mellitus: features of the course and rationale for therapy: a monograph]. K: Medknyha; 2010. 100 s. [Ukrainian]
3. Bentsa TM. Osobennosti techeniya ishemicheskoy bolezni serdtsa u bolnykh sakharnym diabetom 2-go tipa [Features of the course of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Liki Ukraini*. 2017;2:10-4. [Russian]
4. Rudenko AV, Mitchenko OI, Hutovskiy VV. *Ishemichna khvoroba sertsya u patsiyentiv iz tsukrovym diabetom: monohrafiya* [Ischemic heart disease in patients with diabetes mellitus: a monograph]. Zah red AV Rudenk, OI Mitchenko. K: Ahat-Prynt; 2016. 181 s. [Ukrainian]
5. Koval SM, Yushko KO. Tsukrovyi diabet 2-ho typu ta sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya Chastyna I. Vyznachennya problemy, stratyfikatsiya kardiovaskulyarnoho ryzyku i osnovni napryamky profilaktyky sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan u khvorykh na tsukrovyi diabet 2-ho typu [Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases Part I. Problem definition, cardiovascular risk stratification and main directions of cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Arterialnaya hipertenzyya*. 2020;13(5):39–47. [Ukrainian]
6. Lytvynova OM, Yeromenko RF, Lytvynenko HL. Metabolichni porushennya u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya, poyednanu z tsukrovym diabetom 2 typu [Metabolic disorders in patients with coronary heart disease associated with type 2 diabetes]. *Aktualnye nauchnye yssledovanyia v sovremennom myre*. 2017;10(30):112-116. [Ukrainian]
7. Ametov AS. *Sakharnyy diabet 2 tipa* [Type 2 diabetes mellitus]. Problemy i resheniya. 2-e izd, pererab i dop. M: GEOTAR-Media; 2014. 1032 s. [Russian]
8. Mankovskiy BN. Aktualnye voprosy profilaktiki i lecheniya serdechno-sosudistykh zabolevaniy u bolnykh sakharnym diabetom [Topical issues of prevention and treatment of cardiovascular diseases in patients with diabetes mellitus]. *Mistetstvo likuvannya*. 2003;1:21–25. [Russian]
9. Svintsitskiy I. Osoblyvosti urazhennya vintsevoho rusla u khvorykh na stabilnu ishemichnu khvorobu sertsya iz tsukrovym diabetom 2-ho typu: odnotsentrove kros-sektsiynne doslidzhennya [Features of coronary artery disease in patients with stable coronary heart disease with type 2 diabetes mellitus: one-center cross-sectional study]. *Endocrinology*. 2017;22(3):245-250. [Ukrainian]
10. Koval SM, Snihurska IO, Penkova MYu, Litvinova OM, Bozhko VV, Yushko KO. Arterialna hipertenziya ta tsukrovyi diabet: pytannya optymizatsiyi kontrolyu arterialnoho tysku [Hypertension and diabetes mellitus: issues of optimizing blood pressure control]. *Arterialnaya hipertenziya*. 2018;2(58):9-18. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-1485.2.58.2018.131061
11. Pankiv VI. Tsukrovyi diabet, pereddiabet i sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya [Diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases]. *Praktychna anhiolohiya*. 2017;1(6):4-10. [Ukrainian]
12. Koval SM, Yushko KO, Snihurska IO, Starchenko TG, Lytvynova OM. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial hypertension*. 2019;23(3):183–189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012
13. Delafontaine P, Song YH, Li Y. Expression, Regulation, and Function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 Binding Proteins in Blood Vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 Mar;24(3):435-44. PMID: 14604834. doi: 10.1161/01.ATV.0000105902.89459.09

14. Bailey-Downs LC, Sosnowska D, Toth P, Mitschelen M, Gautam T, Henthorn JC, et al. Growth hormone and IGF-1 deficiency exacerbate high-fat diet-induced endothelial impairment in obese Lewis dwarf rats: implications for vascular aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Jun;67(6):553-64. PMID: **22080499**. PMCID: PMC3348491. doi: 10.1093/gerona/glr197
15. Jones JL, Clemmons DR. Insulin-like factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*. 1995;16(1):3-34. PMID: 7758431. doi: 10.1210/edrv-16-1-3
16. Lapikova-Bryhinska TYu. *Rol insulinopodobnogo faktora rostu 1 (IGF-1) u molekulyarno-henetychnykh mekhanizmakh rozvytku hipertrofiyi miokarda* [The role of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in the molecular genetic mechanisms of myocardial hypertrophy]. Abstr. PhD. (Biol.). K; 2020. 148 c. [Ukrainian]
17. Mitrushkin DI, Kubyshev VF, Ushakov AV. Sistema insulinopodobnogo faktora rosta pri razlichnykh variantakh techeniya ishemicheskoy bolezni serdtsa [The system of insulin-like growth factor in various variants of the course of coronary heart disease]. *Ukrayinskiy kardiologichnyi zhurnal*. 2007;6:32–37. [Russian]
18. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(2):425–443. PMID: 22682639. PMCID: PMC3374394. doi: 10.1016/j.ecl.2012.04.017
19. Colao A, Di Somma C, Cascella T, Pivonello R, Vitale G, Grasso LF, et al. Relationships between serum IGF1 levels, blood pressure, and glucose tolerance: an observational, exploratory study in 404 subjects. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(4):389–397. PMID: 18603571. doi: 10.1530/EJE-08-0201
20. Mizhnarodna Diabetychna Federatsiya (IDF) [International Diabetes Federation (IDF)]. [Ukrainian]. Available from: <http://www.idf.org>.
21. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD, Cherry L, Watt P, Sattar N. The association of insulin-like-growth factor 1 (IGF-1) with incident coronary heart disease in women: findings from the prospective British Women's Heart and Health Study. *Atherosclerosis*. 2008 Nov;201(1):198-204. PMID: 18295769. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.061
22. Larsson SC, Michaëlsson K, Burgess S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia*. 2020 Sep;63(9):1775-1782. PMID: 32548700. PMCID: PMC7406523. doi: 10.1007/s00125-020-05190-9
23. Higashi Y, Sukhanov S, Anwar A, et al. Aging, atherosclerosis, and IGF-1. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:626–639. PMID: 22491965. PMCID: PMC3348497. doi: 10.1093/gerona/gls102
24. Burchardt P, Gozdicka-Jozefiak A, Zurawski J, Nowak W, Durzynska J, Link R, et al. Are elevated levels of IGF-1 caused by coronary atherosclerosis? Molecular and clinical analysis. *Protein J*. 2010;29:538–544. PMID: 21046444. PMCID: PMC2992669. doi: 10.1007/s10930-010-9288-7
25. Kaplan RC, Strickler HD, Rohan TE, Muzumdar R, Brown DL. Insulin-like growth factors and coronary heart disease. *Cardiol Rev*. 2005;13:35–39. PMID: 15596027. doi: 10.1097/01.crd.0000134914.10407.40
26. Juul A, Scheike T, Davidsen M, Gyllenberg J, Jorgensen T. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation*. 2002;106:939–949. PMID: 12186797. doi: 10.1161/01.CIR.0000027563.44593.CC
27. Rehman U. The role of growth hormone in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus. *Am J Med Sci*. 2000;320:128–134.
28. Miyake H, Kanazawa I, Sugimoto T. Decreased serum insulin-like growth factor-I level is associated with the increased mortality in type 2 diabetes mellitus. *Endocr J*. 2016;63:811–8. PMID: 27349183. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0076
29. Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY, Vaughn C, Mohler J, Li Y, et al. IGF-1 reduces inflammatory responses, suppresses oxidative stress, and decreases atherosclerosis progression in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2684–2690. PMID: 17916769. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.156257
30. Ryznyk LA, Koval SM, Vovchenko MM. Insulinopodobnyi faktor rostu 1 ta sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya [Insulin-like growth factor 1 and cardiovascular disease]. [Ukrainian]. Available from: <http://urgent.com.ua/article/499.html>
31. Aguirre GA, Rodríguez De Ita J, de la Garza RG, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Translational Med*. 2016;14(3):910–918.

УДК 616.01/09+ 616.43:616.13

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ІНСУЛІНОПОДІБНОГО ФАКТОРУ РОСТУ-1 У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

**Литвинова О. Н., Єрьоменко Р. Ф., Литвиненко А. Л., Карабут Л. В.,
Должикова О. В., Козар В. В., Матвійчук О. П.**

Резюме. Метою дослідження було вивчення рівнів інсуліноподібний фактор росту-1 у крові хворих на ішемічну хворобу серця на фоні цукрового діабету 2 типу та без нього, а також у практично здорових осіб.

Матеріал та методи. Було обстежено 73 хворих на ішемічну хворобу серця в віці від 49 до 75 років (середній вік – $58,3 \pm 1,8$). Усі хворі знаходились на лікуванні в терапевтичному відділенні 2-ї міської клінічної лікарні міста Харкова. Обсяг обстеження охоплював загальноприйняті методи клінічного, лабораторного й інструментального обстеження. У всіх пацієнтів виявлена у вигляді стабільної стенокардії напруги I – II функціональних класів. З групи обстежених хворих у 36 пацієнтів захворювання супроводжувалося супутнім цукровим діабетом 2 типу (1 група). 37 пацієнтів не мали цукрового діабету (2 група). Діагностика цукрового діабету 2 типу проводилася на основі критеріїв Всесвітньої федерації цукрового діабету.

Результати. Було встановлено, що хворі 1 групи відрізнялись більш високими рівнями в сироватці крові тригліцеридів ($p < 0,05$) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими 2 групи. Також у хворих 1 групи виявлено статистично достовірне підвищення рівня інсуліну у крові у порівнянні з хворими 2 групи. Встановлено вірогідне зниження рівня інсуліноподібний фактор росту-1 у крові хворих на ішемічну хворобу серця на фоні цукрового діабету 2 типу в порівнянні з хворими на ішемічну хворобу серця без цукрового діабету.

Висновки. Враховуючи антиапоптотичні, антиатеросклеротичні, анаболічні властивості цього ростового фактору, можна стверджувати, що розвиток відносного дефіциту інсуліноподібний фактор росту-1 при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2 типу обумовлює значне підвищення ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень у даній категорії хворих. Перспективне подальше вивчення значення інсуліноподібний фактор росту-1 у патогенезі ішемічної хвороби серця та цукрового діабету, а також взаємозв'язків між рівнем цього фактору у крові та морфо-функціональними показниками серця та судин.

Ключові слова: інсуліноподібний фактор росту-1, показники ліпідного обміну, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу.

ORCID and contributionship:

Olga N. Lytvynova : 0000-0002-0996-2500 ^{D,F}

Rymma F. Yeromenko : 0000-0001-8868-8935 ^{E,F}

Hanna L. Lytvynenko : 0000-0001-5727-5361 ^B

Larisa V. Karabut: 0000-0003-3535-2527 ^B

Valentyna V. Kozar : 0000-0001- 7581-8382 ^C

Olena V. Dolzhykova : 0000-0002-1660-4613 ^{A,C}

Olena P. Matviichuk : 0000-0001-6296-5463 ^A

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Olga N. Lytvynova

Ukraine, National University of Pharmacy

Clinical Laboratory Diagnostics Department

12, Kulikovska Str., Kharkiv 61002, Ukraine

tel:+380972863728, e-mail: olgalitvinovamd@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.125

УДК 616.53-008.8-003.87-036.2

Макуріна Г. І., Чернеда Л. О.

ВПЛИВ ТРИГЕРНИХ ФАКТОРІВ НА КЛІНІЧНУ РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ ВОГНИЩ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗУ

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи: визначення особливостей впливу ультрафіолетового опромінення на ризик виникнення себорейного кератозу з оцінкою рівня взаємозв'язку між анамнестично-клінічними даними (фототип шкіри, частота застосування сонцезахисних засобів) та розповсюдженістю новоутворень на шкірі.

Матеріал та методи. На базі ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ було обстежено 60 пацієнтів із себорейним кератозом. Попередньо верифікація діагнозу проводилась за допомогою візуального огляду, дерматоскопічного дослідження на основі алгоритму із трьох пунктів у режимі поляризованого світла (FotoFinder Bodystudio ATBM (Німеччина)).

Клінічний огляд включав оцінювання фототипу шкіри за Фітцпатріком, враховуючи особливості колір шкіри, очей, волосся та схильність до формування засмаги або її ускладнень (опіків).

Результати. Більша частина пацієнтів є типовими представниками II фототипу шкіри – 40 (66,7%) особи, III – 19 (31,7%) осіб, IV – 1 (1,7%) особа.

37 пацієнтів (61,6%) хворих на себорейний кератоз отримували опіки шкіри після тривалого перебування на відкритому сонці. 29 (48,4%) пацієнтів ніколи не використовували сонцезахисні засоби, інколи їх застосовували – 19 (31,6%) осіб, завжди – 12 (20%) осіб. Коефіцієнт Пірсона ($K_p = 0,51$) та коефіцієнт Чупрова ($K_c = 0,50$) свідчать про наявність помірного зв'язку між кількістю вогнищ та фототипом шкіри за Фітцпатріком. Отримані дані не виключають взаємозв'язку між рівнем дисемінації вогнищ ураження та особливостями шкіри до сприйняття засмаги. Коефіцієнт асоціації – 0,714, коефіцієнт контингенції – 0,4, що свідчить про зв'язок між використанням/не використанням сонцезахисних засобів та численністю вогнищ кератозу є значимим.

Висновки. Ультрафіолетове опромінення може виступати предиктором до виникнення множинних вогнищ кератозу. Обстеження пацієнтів із себорейним кератозом має бути комплексним, з акцентом уваги на оцінку фототипу шкіри, анамнез тривалості перебування на відкритому повітрі та особливості засмаги. Використання сонцезахисних засобів залишається беззаперечним лідером у профілактиці множинних себорейних кератом.

Ключові слова: себорейний кератоз, ультрафіолетове опромінення, фототип шкіри, сонцезахисні засоби.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО Запорізького державного медичного університету «Оптимізація показань та комплексної терапії хворих на хронічні рецидивуючі дерматози, ІППСШ, з урахуванням клінічних особливостей, стану регулюючих систем гомеостазу, супутньої патології, прогнозування, лікування та профілактика рецидивів», № державної реєстрації 0118U004256.

Вступ. Себорейний кератоз (СК) належить до групи досить розповсюджених доброякісних новоутворень шкіри. Існують лише теорії щодо визначення точного триггеру або предиктору, що може впливати на виникнення даних неоплазій.

Повідомляється про вплив рецептора фактора росту фібробластів 3 (FGFR3). Виявлено генні мутації FGFR3 у 24 із 64 вогнищ СК, що складає 39%, а трансгенні миші з мутаціями за цим геном мали новоутворення на шкірі, що імітували кератоз [1].

Досліджуючи пласкі себорейні кератоми як початковий етап їх динамічного росту, ряд авторів виявили наявність мутації FGFR3, підтверджуючи провокуючий вплив змін на генному рівні. Також дана група дослідників виявила, що частота FGFR3 мутацій була суттєво пов'язана зі збільшенням вікових показників та кумулятивним, хронічним впливом ультрафіолетового опромінення (УФО) [2]. У себорейних кератомах, локалізованих на голові та шиї, виявлено значно вищу частоту мутацій FGFR3, ніж при локалізації на тулубі та кінцівках. Ці результати добре корелюють з більш високим кумулятивним впливом УФ-світла на ділянки голови та шиї протягом життя, порівняно з тулубом. Крім того, мутація FGFR3 (R248C) була найбільш частою у дослідженні та виявлена у 37 вогнищах СК (38%). Саме ця мутація є найбільш типовою при пошкодженні генного апарату клітини надмірним УФО [2]. У випадку множинних себорейних кератом, у середньому 20 вогнищ у однієї особи, частота мутацій FGFR3 у досліджуваних локусах значно відрізнялася у різних пацієнтів – від 26 до 89% [3].

Однією з причин, провокуючих виникнення даного дерматозу, може бути підвищений рівень білка – попередника амілоїдозу (APP). Попередньо APP визначався як ключовий компонент у маніфестації хвороби Альцгеймера. Враховуючи спільні вікові особливості хвороб, Herzog V, et al. дослідили біологічну роль прекурсора амілоїду у кератиноцитах. Відкрились нові відомості про вплив APP на полегшення адгезії кератиноцитів, активацію меланогенезу, стимуляцію проліферативних та міграційних можливостей епідермальних кератиноцитів [4]. За результатами імуногістохімії, вестерн-блотингу та кількісної ПЛР у реальному часі показано, що APP та його метаболіти (тобто амілоїд- β 42) були більш виражені у вогнищах СК, ніж у зразку видимо здорової шкіри. Крім того, експресія APP була вищою при дослідженні ділянок шкіри, що підлягають частому впливу УФО та у старшій віковій групі [5].

Останнім часом набула поширення вірусна теорія виникнення себорейного кератозу, що пов'язана з персистенцією вірусу папіломи людини роду β (ВПЛ). Дослідження взаємозв'язку вірусу папіломи людини з виникненням та прогресуванням вогнищ СК досить неоднозначні. У дослідженні 40 зразків шкіри з екстрагенітальною локалізацією Lee SK, et al. застосовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) методику ідентифікації ДНК ВПЛ 6/11, 31, 33; та жодного позитивного за даним інфекційним агентом біоптату не було виявлено [6].

Можливість впливу ВПЛ саме роду β визначили Пісклакова Т. П., та ін., використовуючи ПЛР, даній групі дослідників вдалось визначити генотипи ВПЛ у вогнищах СК. Так, хворих з плямисто-папульозний формою СК – ВПЛ роду β зустрічається у біоптатах уражених клітин у 88,8%, у здорових тканинах тих же хворих – в 66,6%, що статистично значимо вище наявності ВПЛ в шкірі умовно здорових людей – 28,7%. Для плямисто-папульозної форми себорейного кератозу типовою є мікстинфекція ВПЛ β 1, β 2, β 3, та виявляється у 77,7% випадків незалежно від кількості вогнищ патологічного росту [7]. Окрім того, найбільш часто асоціація ВПЛ та СК зустрічається у пацієнтів з різним ступенем імуносупресії [8, 9].

Зміни ендокринної системи впливають на ризик виникнення кератом. Так, цукровий діабет може бути додатковим предиктором для пацієнтів із множинними СК [10].

Одним із найбільш обговорюваних тригерів є надмірний вплив сонячної інсоляції. Але питання залишається дискусійним. За даними Kwon O.S., et al. кумуляція сонячного випромінювання протягом життя більше 6 годин на добу пов'язане зі збільшенням ризику виникнення СК у 2,28 рази, порівняно з інсоляцією менше 3 годин [11]. У той же час, інші дослідження повідомляють, що три-

вале перебування на сонці протягом життя, наявність сонячних опіків з больовими відчуттями до 20 років – пов'язані з виникненням актинічних кератозів та невисів, однак не має зв'язку з розвитком себорейних кератом. В останніх дослідженнях Kennedy C., et al. надають перевагу віковим особливостям [12].

Метою дослідження стало визначення особливостей впливу ультрафіолетового опромінення на ризик виникнення себорейного кератозу, та оцінка рівня взаємозв'язку між анамнестично-клінічними даними (фототип шкіри, частота застосування сонцезахисних засобів) та розповсюдженістю новоутворень на шкірі.

Матеріал та методи дослідження. На базі ННМЦ «Університетська клініка» ЗДМУ було обстежено 60 пацієнтів із СК. Попередньо верифікація діагнозу проводилась за допомогою:

- візуального огляду;
- дерматоскопічного дослідження на основі алгоритму із трьох пунктів у режимі поляризованого світла за допомогою дерматоскопічної установки FotoFinder Bodystudio ATBM (Німеччина).

Клінічний огляд включав також оцінювання фототипу шкіри за Фіцпатріком, враховуючи особливості кольору шкіри, очей, волосся та схильності до формування засмаги або її ускладнень (опіків).

Відповіді оцінювались від 0 до 4 балів. Таким чином, пацієнти I фототипу сумарно отримували від 0 до 6 балів, II – 7-13, III – 14-20, IV – 21-27, V – 28-34, VI – більше 35.

Когорта пацієнтів із I фототипом мала світлий колір очей, руде або біляве волосся, а на шкірі можуть бути присутні ефлорисценції у вигляді веснянок. Також ці пацієнти майже не здатні до формування коричневого кольору шкіри при засмазі, а навпаки – схильні до отримання сонячних опіків. Тоді як хворі із VI фототипом за Фіцпатріком мають темний колір очей, волосся, шкіри, без схильності до формування веснянок, з високим ступенем толерантності до впливу ультрафіолетового опромінення.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка даних відбувалась на базі MS Excel. Для визначення зв'язку між 2 якісними показниками аналізували коефіцієнти асоціації та контингенції. Зв'язок вважався значимим, якщо $K_a \geq 0,5$ та $K_k \geq 0,3$. Для визначення тісноти зв'язку між якісними ознаками, чисельність яких виходить за межі «чотирьохпольної таблиці» можливим є використання коефіцієнтів взаємної спряженості Пірсона і Чупрова:

$$K_p = \sqrt{\frac{\varphi^2}{1 + \varphi^2}};$$

$$K_c = \sqrt{\frac{\varphi^2}{(K_1 - 1)(K_2 - 1)}},$$

де φ^2 – показник взаємної сполученості, визначається як сума відносин квадратів частот кожної клітини таблиці до добутку підсумкових частот відповідного стовпця і рядка; K – число варіантів досліджуваних ознак (три варіанти ознаки фототипу і два варіанти ознаки кількості вогнищ).

Коефіцієнт Чупрова приймає значення від 0 до 1. Чим ближче до 1, тим сильніший зв'язок.

Результати дослідження та їх обговорення.

Більша частина пацієнтів є типовими представниками II фототипу шкіри – 40 (66,67%) осіб, III – 19 (31,67%), IV – 1 (1,67%) (рис. 1).



Рис. 1 – Розподіл пацієнтів за фототипом шкіри

37 пацієнтів (61,6%), хворих на СК, отримували опіки шкіри після тривалого перебування на відкритому сонці. Отримані дані можуть підтверджувати наявність кумулятивного впливу УФО як предиктору до виникнення даних доброякісних новоутворень шкіри. Тільки 1 пацієнтка проживала у країні з підвищеною інсоляцією протягом 0,5 років.

29 (48,33%) пацієнтів ніколи не використовували сонцезахисні засоби, інколи їх застосовували – 19 (31,67%) осіб, завжди – 12 (20%) (рис. 2).

Найбільш частою локалізацією кератом стали ділянки голови – 23 (38,33%) пацієнти, тулуба – 17 (28,33%), кінцівки – 16 (26,67%), шиї – 4 (6,67%) (рис. 3).

При розташуванні СК на тулубі – майже у половині випадків у осіб жіночої статі – це виникнення

Використання сонцезахисних засобів

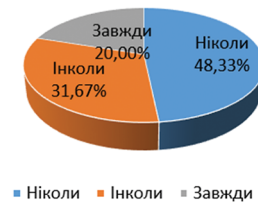


Рис. 2 – Розподіл частоти використання сонцезахисних засобів серед пацієнтів із СК

Локалізація вогнищ СК

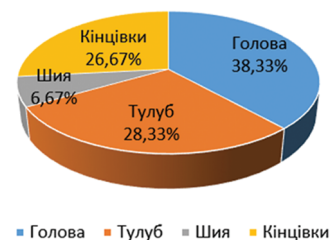


Рис. 3 – Розташування вогнищ ураження на шкірі пацієнтів із СК

вогнищ у субмамарних зонах. Останній факт може виступати тенденцією, що пов'язана із певним рівнем вірусного епідермального навантаження вірусом папіломи людини β -типу. Це твердження не входить у межі компетенції даного дослідження і є гіпотетичним відносно сучасних літературних даних.

Таким чином, сумарно враховуючи ділянки максимального впливу УФО – голова + шия + кінцівки – маємо більшість випадків ($n = 43$ (71,7%)) із можливим фактором ризику у вигляді підвищеної інсоляції на означені ділянки шкіри. Варто зазначити, що поняття «кінцівки» включає відкриті до впливу прямих сонячних променів ділянки. Дослідження Ye Q., et al. та Nair PA, et al. також повідомляють про розповсюдженість СК на ділянках тіла з максимальною сонячною експозицією, що не суперечить отриманим результатам в даному дослідженні [13, 14].

Аналізуючи можливий предиктор у виникненні вогнищ СК, було простежено зв'язок між кількістю вогнищ та фототипом шкіри за Фіцпатріком. Варто відзначити, до множинних вогнищ СК було зараховано наявність 20 та більше новоутворень. З метою визначення тісноти зв'язку між цими якісними ознаками, чисельність яких виходить за межі «чотирьохпольної таблиці», можливим є використання коефіцієнтів взаємної спряженості Пірсона і Чупрова (табл. 1).

У даному випадку коефіцієнт Пірсона ($K_p = 0,51$) та коефіцієнт Чупрова ($K_c = 0,50$) свідчать про наявність помірного зв'язку між кількістю

Таблиця 1 – «Чотирьохпольна таблиця» визначення тісноти зв'язку між фототипом шкіри та кількістю вогнищ

	II фото-тип	III фото-тип	IV фото-тип	Всього
Одиничні вогнища	7	15	0	22
Множинні вогнища	33	4	1	38
Разом	40	19	1	

вогнищ та фототипом шкіри за Фіцпатріком. Отримані дані не виключають взаємозв'язку між рівнем дисемінації вогнищ ураження та особливостями шкіри до сприйняття засмаги.

Вплив ультрафіолетового опромінення, на відміну від фототипу, є модифікуючим фактором, тому важливим є коректний режим використання сонцезахисних засобів [15, 16].

З метою аналізу зв'язку (асоціації) між використанням/не використанням пацієнтами сонцезахисних засобів та виникненням одиничних/множинних вогнищ себореального кератозу було використано коефіцієнти асоціації та контингенції (табл. 2).

Отриманий коефіцієнт асоціації склав 0,714; а коефіцієнт контингенції – 0,4. Це свідчить про те, що зв'язок між використанням/не використанням сонцезахисних засобів та численністю вогнищ кератозу є значимим.

Таблиця 2 – Чисельність вогнищ СК на шкірі та використання/не використання фотозахисту

	Не використують	Використовують
Одиничні вогнища	7	15
Множинні вогнища	33	4

На даних результатах не було акцентовано увагу у попередніх дослідженнях, тому вважаємо, що це є додатковим аргументом для обов'язкового використання сонцезахисних засобів. Регулярне їх застосування має значний протективний потенціал щодо виникнення новоутворень шкіри, а також їх клінічної розповсюдженості [17, 18].

Висновки. Ультрафіолетове опромінення може виступати предиктором до виникнення множинних вогнищ кератозу. При комплексному обстеженні пацієнтів із СК, акцентувати увагу на оцінці фототипу шкіри, анамнезі тривалості перебування на відкритому повітрі та особливостям засмаги. Використання сонцезахисних засобів залишається беззаперечним лідером у профілактиці множинних себорейних кератом.

Перспективи подальших досліджень полягають в імплементації нових алгоритмів топічного лікування себорейного кератозу, враховуючи етіопатогенетичні механізми, особливості клінічних, дерматоскопічних, ультразвукових та патоморфологічних даних.

References

- Logié A, Dunois-Lardé C, Rosty C, Levrel O. Activating mutations of the tyrosine kinase receptor FGFR3 are associated with benign skin tumors in mice and humans. *Hum Mol Genet.* 2005;14(9):1153-60. PMID: 15772091. doi: 10.1093/hmg/ddi127
- Hafner C, Hartmann A, van Oers JM, Stoeck R. FGFR3 mutations in seborrheic keratoses are already present in flat lesions and associated with age and localization. *Mod Pathol.* 2007; 20(8): 895-903. PMID: 17585316. doi: 10.1038/modpathol.3800837
- Hafner C, Hartmann A, Real FX, Hofstaedter F. Spectrum of FGFR3 mutations in multiple intraindividual seborrheic keratoses. *J Invest Dermatol.* 2007;127(8):1883-5. PMID: 17392824. doi: 10.1038/sj.jid.5700804
- Herzog V, Kirfel G, Siemes C, Schmitz A. Biological roles of APP in the epidermis. *Eur J Cell Biol.* 2004;83(11-12):613-24. PMID: 15679106. doi: 10.1078/0171-9335-00401
- Li Y, Wang Y, Zhang W, Jiang L. Overexpression of Amyloid Precursor Protein Promotes the Onset of Seborrheic Keratosis and is Related to Skin Ageing. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(6):594-600. PMID: 29487944. doi: 10.2340/00015555-2911
- Lee ES, Whang MR, Kang WH. Absence of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis. *J Korean Med Sci.* 2001;16(5):619-22. PMID: 11641533. PMID: PMC3057584. doi: 10.3346/jkms.2001.16.5.619
- Pyslakova TP, Kostenko EY, Telesheva LF. Seboeynyy keratoz: klynicheskyye osobennosti y assotsyatsyya s vyusom papylomy cheloveka roda β [Seborrheic keratosis: clinical characteristics and an association with the β -genus human papillomavirus]. *Almanakh klynicheskoy medytyny.* 2017;45(2):118–126. [Russian]. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-2-118-126
- Korneva LV, Snarskaya ES, Molochkov VA, Polyanskaya AA. Genodyagnostyka assotsyatsyy DNK vyusov papylomy cheloveka roda beta s seboeynym keratozom u ymmunosupressyynykh y ymmunokompetentnykh bolnykh [Genodiagnosis of hpv beta dna association with seborrheic keratosis in immunosuppressed and immunocompetent patients]. *Rosyyskyy zhurnal kozhnykh y venerycheskykh bolezney.* 2015;18(2):4–7. [Russian]

9. Molochkov VA, Korneva LV. Sravnytelnyy analiz assotsyatsyy seboreynogo keratoza s vyirusom papyllomy cheloveka u ymmunosupressyynykh ymmunokompetentnykh patsyentov [Association Of Seborrheic Keratosis And Human Papilloma Virus In Immune-Suppressed And Immunocompetent Patients: A Comparison Study]. *Almanakh klynycheskoy medytsyny*. 2014;34:52–55. [Russian]
10. Aleksandrova AK, y Smolyannikova VA. Ynsulynorezystentnost y seboreynyy keratoz [Seborrheic keratosis and insulin resistans]. *Vestnyk dermatology y venerologyy*. 2015;91(5):73-78. doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-5-73-78
11. Kwon OS, Hwang EJ, Bae JH, Park HE, Lee JC, Youn JI, et al. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2003;19(2):73-80. PMID: 12945806. doi: 10.1034/j.1600-0781.2003.00025.x
12. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN; Leiden Skin Cancer Study. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2003; Jun;120(6):1087-93. PMID: 12787139. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x
13. Ye Q, Chen KJ, Jia M, Fang S. Clinical and Histopathological Characteristics of Tumors Arising in Seborrheic Keratosis: A Study of 1365 Cases. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:1135-1143. PMID: 34737570. PMCID: PMC8558104. doi: 10.2147/TCRM.S316988
14. Nair PA, Bhavsar N, Patel D. Clinico-dermatoscopic study of seborrheic keratosis from a rural tertiary care centre of western India. *Pigment Int*. 2020;7:69-74. doi: 10.4103/Pigmentinternational.Pigmentinternational_30_19
15. AdÈle CG. Regular Application of Sunscreen Can Prevent Skin Cancer. *J Cosmet Sci*. 2020;71(4):191-198.
16. Sander M, Sander M, Burbidge T, Beecker J. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. *CMAJ*. 2020; Dec 14;192(50):E1802-E1808. PMID: 33318091. PMCID: PMC7759112. doi: 10.1503/cmaj.201085
17. Sharma TR, Yeh V, Debanne SM, Bordeaux JS. Association Between Perceived Skin Cancer Risk Reduction and Sunscreen Use. *Dermatol Surg*. 2020 Jul;46(7):885-889. PMID: 31517656. doi: 10.1097/DSS.0000000000002126
18. Jones OT, Ranmuthu CKI, Hall PN, Funston G, Walter FM. Recognising Skin Cancer in Primary Care. *Adv Ther*. 2020; Jan;37(1):603-616. PMID: 31734824. PMCID: PMC6969010. doi: 10.1007/s12325-019-01130-1

UDC 616.53-008.8-003.87-036.2

Influence of Trigger Factors on the Clinical Prevalence of Seborrheic Keratosis

Makurina G. I., Cherneda L. O.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the effect of ultraviolet radiation on the risk of seb-orrheic keratosis, assessing the level of correlation between anamnestic and clinical data (skin phototype, frequency of sunscreens) and the extent of neoplasms on the skin.

Materials and methods. Sixty patients with seborrheic keratosis were examined on the basis of “University clinic” of Zaporizhzhia State Medical University. Preliminary verification of the diagnosis was performed using visual examination, dermatoscopic examination based on a three-point algorithm in polarized light mode (Fo-toFinder Bodystudio ATBM (Germany)).

Clinical examination also included Fitzpatrick assessment of skin phototype, taking into account skin color, eye, hair color, and tendency to form tanning or its complications (burns).

Results and discussion. Majority of patients were of II skin phototype – 40 (66.7%) individuals, III – 19 (31.7%), IV – 1 (1.7%).

37 patients (61.6%) with seborrheic keratosis received skin burns after prolonged exposure to the open sun. The most frequent localizations of keratoma were areas of the head – 23 (38.33%) patients, torso – 17 (28.33%), limbs – 16 (26.67%), neck – 4 (6.67%). Thus, taking into account the areas of maximum ultraviolet exposure – head + neck + limbs – we have the majority of cases (n = 43 (71.7%)) with a possible risk factor in the form of increased insolation on these areas of skin. Only 1 patient lived in a country with increased in-solation for 0.5 years. 29 (48.4%) patients never used sunscreens, 19 (31.6%) used them occasionally, and 12 (20%) always used them. Pearson's coefficient (Kp = 0.51) and Chuprov's coefficient (Kh = 0.50) indicate a moderate relationship between the number of foci and Fitzpatrick skin phototype. The data obtained do not rule out an association between the level of lesion foci dissemination and skin features to the perception of tanning. The association coefficient was 0.714 and the contingency coefficient was 0.4. Consequently, this suggests that the association between the use/non-use of sunscreen and the multiplicity of keratosis foci is significant. These data have not been highlighted in previous studies, so we believe that this is an additional argument for the mandatory use of sunscreen. Regular use of sunscreens has really a significant protective potential for the occurrence of new skin formations, as well as their clinical dissemination.

Conclusion. Ultraviolet radiation may be a predictor of multiple foci of keratosis. It is important to comprehensively examine patients with seborrheic keratosis, focusing on evaluation of skin phototype, history of outdoor exposure, and sunbathing habits. The use of sunscreen remains the unequivocal leader in the prevention of multiple seborrheic keratosis.

Keywords: seborrheic keratosis, ultraviolet radiation, skin phototype, sunscreens.

ORCID and contributionship:

Galyna I. Makurina : 0000-0002-3293-2748 ^F

Liliia O. Cherneda : 0000-0002-3057-8685 ^{A,B,C,D,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Liliia O. Cherneda

Zaporizhzhia State Medical University,

Dermatovenerology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of FPE Department

24, Bocharova St., apt. 100, Vilnyansk 70002, Ukraine

tel: +380991543188, e-mail: lillia271212@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.131

УДК 615.874.24:616-056.52:616.12-008.331.1

Матяшова Л. М.

ВПЛИВ ГОСТРОГО ІНТЕРВАЛЬНОГО ГОЛОДУВАННЯ НА АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК, МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ І МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ

Державна установа «Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України»,
Харків, Україна

Метою даного дослідження було вивчити вплив гострого голодування, протягом 16 годин у людей молодого та середнього віку з надлишковою вагою та ожирінням, на рівень високочутливого С-реактивного білка (вСРБ), інтерлейкіну 1-бета (IL-1B), ліпідів крові, глюкози натще, добового артеріального тиску та переносимості.

Матеріали та методи. Було проведено проспективне дослідження, залучено 21 пацієнтів з надлишковою вагою та ожирінням, медіана віку яких склала 51 (28÷61) років. Усі пацієнти з гіпертонічною хворобою отримували стабільну антигіпертензивну терапію протягом трьох місяців і на момент включення у дослідження мали цільові показники офісного артеріального тиску. Добове дослідження артеріального тиску проводилось всім пацієнтам, за допомогою Neaso ABPM50. Тест раціонального харчування з підрахунком добового калоражу проводився в програмі TRP-D02 України. Всім пацієнтам було визначено глюкозу натще, ліпіди крові, креатинін, С-реактивний білок. Всі дослідження були проведені на початку дослідження та після інтервального голодування (ІГ). Статистичний аналіз був виконаний за допомогою SPSS IBM 19.0.

Результати. У всіх учасників дослідження оцінили рівень маркерів запалення, рівень високочутливого С-реактивного білка з $10,591 \pm 8,679$ мг/л знизився до $4,861 \pm 3,239$ мг/л ($p > 0.05$), а вихідний рівень інтерлейкіну-1 бета був $2,704 \pm 0,671$ пг/мл, після інтервального голодування істотно не змінився $2,607 \pm 0,698$ пг/мл ($p < 0.05$). Учасники дослідження були розділені на дві групи, група старшого віку індекс маси тіла (ІМТ) $32,6 \pm 5,0$ кг/м² та групу молодого віку ІМТ $23,9 \pm 2,8$ кг/м² ($p < 0.01$). Було виявлено, що після ІГ знизився рівень тригліцеридів з $1,8 \pm 0,8$ до $1,5 \pm 0,3$ ($p = 0,05$) ммоль/л в групі старшого віку. Виявлено, що під час голодування денний систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиску знижувався, а нічний САТ і ДАТ підвищувався ($p > 0.05$) у двох групах.

Висновки. Гостре інтервальне голодування призводить до зміни артеріального тиску, не викликає гіпотензії і добре переноситься пацієнтами

з надлишковою вагою та ожирінням пацієнтів старшого віку.

Ключові слова: артеріальний тиск, інтервальне голодування, маркери запалення, ожиріння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана у рамках НДР «Удосконалити ранню діагностику метаболічних порушень і розробити персоналізовані програми первинної профілактики в неорганізованій популяції» (№ держ. реєстрації 0119U001070), та «Розробити індивідуалізовані програми зниження ваги у пацієнтів з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком на основі вивчення генетичних факторів і маркерів запалення» (№ держ. реєстрації 0122U0000391).

Вступ. Ожиріння все частіше зустрічається в постіндустріальних суспільствах та викликає загрозу для здоров'я населення [1]. Основною причиною накопичення зайвої жирової тканини є порушення в енергетичному балансі людини [2]. Модифікація харчової поведінки – є основою профілактики та лікування ожиріння та зайвої ваги [3]. Дієта з дефіцитом калорій часто використовується для зниження ваги, вона потребує тривале та щоденне обмеження добової потреби в енергії на 30-40% [4]. Останні дані вказують, що 60% пацієнтів не в змозі тривало дотримуватись такого режиму харчування [5]. Дана ситуація може бути пов'язана з важкістю щоденного дотримання дієти та обмеженням в харчуванні для того, щоб досягти схуднення [2]. Альтернативним методом для таких пацієнтів може стати інтервальне голодування (ІГ), яке не потребує щоденного обмеження та має безліч варіантів [6]. Основою ІГ є періодичне утримання від їжі від кількох годин на добу до 1-го дня на тиждень. Одним з класичних представників ІГ є Рамадан, коли періоди голодування триває від сходу сонця до заходу. Оскільки Рамадан проходить в різних країнах, які мають свої культурні особливості та звичний патерн харчування для їхнього регіону, результати досліджень різні [6]. Нещодавні дослідження ІГ вказують не тільки на зниження ваги, але й на позитивний вплив на зниження

рівня тригліцеридів, артеріального тиску, рівня інсуліну, інші дослідження вказують на не достовірне зниження холестеринів, що може бути пов'язано з різними видами практики ІГ [7]. Наразі ІГ набуває популярності, що призводить до нових досліджень та рекомендацій [8]. Однак недостатньо даних в світовій літературі про вплив ІГ, особливо гострого голодування на запалення, артеріальний тиск та переносимість періоду голодування в різних вікових групах.

Метою дослідження було вивчити вплив гострого голодування, протягом 16 годин у людей молодого та середнього віку з надлишковою вагою та ожиріння, на рівень високочутливого С-реактивного білка (вСРБ), інтерлейкіну 1-бета (IL-1B), ліпідів крові, глюкози натще, добового артеріального тиску та переносимості.

Матеріал та методи дослідження.

Дизайн дослідження. Проведено проспективне дослідження в якому брали участь пацієнти з надлишковою вагою та ожиріння, групу контролю склали пацієнти з нормальною вагою тіла. До аналізу було використано дані 21 пацієнта (8 чоловіків), медіана віку яких склала 51 (28:61) рік. В групу старшого віку дослідження увійшло 15 учасників, в групу молодого віку - 6 учасників (рис. 1).

Пацієнти були обстежені в ДУ «НІТ ім. Л.Т. Малої НАМН України» для виключення тяжких супутніх захворювань. Всім пацієнтам проводилось обстеження вранці напередодні інтервального голодування та після 16 годин голодування, в ранці наступного дня. Учасники дослідження були інструктовані щодо режиму інтервального голодування з 8.00 до 15.00 годин харчуватись за

звичайним для них режимом та складом, але з 15.00 до 8.00 наступного дня не вживати їжу, вода дозволялась. Практика інтервального голодування відбувалась вдома, були на телефонному контакті з лікарем-дослідником. Всі пацієнти і здорові добровольці були проінструктовані, що в будь який момент можуть припинити участь у дослідженні за власним бажанням.

Учасники дослідження. Критерії включення: вік від 25 до 65 років; надлишкова вага або ожиріння $IMT > 20 \text{ кг/м}^2$; ніколи не практикували ІГ; стабільна терапія щонайменше 3 місяця.

Критерії виключення: цукровий діабет 1 та 2-го типу, захворювання щитоподібної залози; неконтрольована гіпертонічна хвороба, аутоімунні захворювання; онкологічні захворювання; серцева недостатність; хронічна ниркова недостатність; розлад харчової поведінки; $IMT > 40 \text{ кг/м}^2$; хвороби шлунково-кишкового тракту в теперішній час та в анамнезі; гострі інфекційні захворювання.

Процедури дослідження. Всім пацієнтам було проведено добове моніторування артеріального тиску, забір венозної крові, антропометричні вимірювання та проходження опитувальників на початку дослідження та після інтервального голодування.

Опитувальники. Для виключення розладів харчової поведінки використовували критерії трьох факторного опитувальника харчової поведінки TFEQ-R18 (Three-Factor Eating Questionnaire). Також учасникам було запропоновано оцінити тяжкість голодування за шкалою від 1 до 10, де 1 зовсім легко та 10 дуже важко перенести голодування.

Антропометричні показники. Зріст, вага, окружність талії, стегон та шиї пацієнтів були виміряні без взуття та верхнього одягу. Співвідношення жирової і м'язової тканини визначали біоімпедансним методом (ваги OMRON BF511). Індекс маси тіла (IMT) розраховували за формулою вага (кг)/зріст (м^2).

Біохімічний аналіз. Визначення ліпідів крові проводили ензимним методом. Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом на біохімічному автоматичному аналізаторі «HumaStar 200» (Human, Німеччина) з використанням реактивів виробництва Human, Німеччина. Креатинін оброблялася ферментативним методом на автоматичному аналізаторі «HumaStar 200» з використанням реактивів виробництва Human, Німеччина.

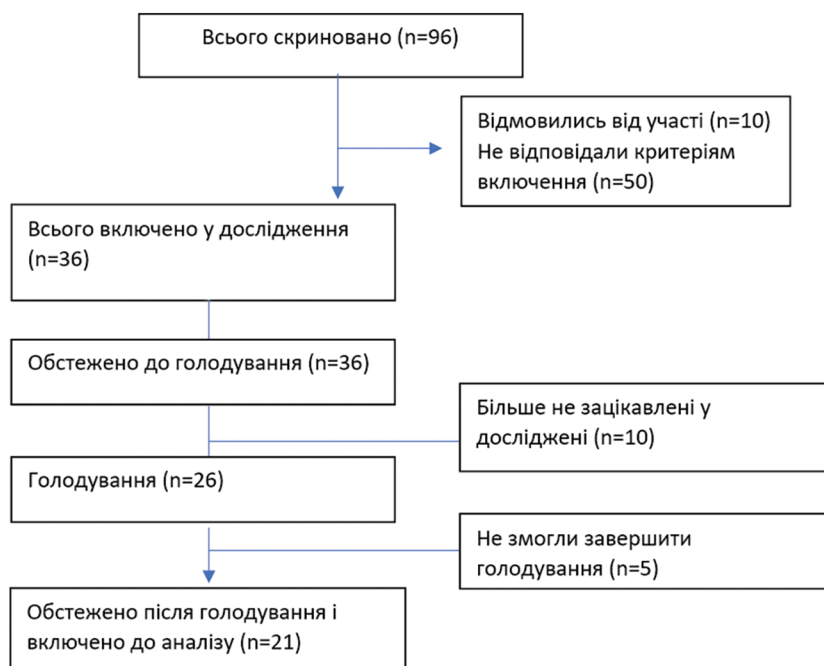


Рис. 1 – Картка дослідження

Оцінка маркерів запалення. Для визначення рівня високо чутливого С-реактивного білка та інтерлейкіну 1-бета були використані реактиви Monobind (Лос-Анджелес, США) і аналізатор «Humastar 200».

Добовий моніторинг артеріального тиску. Для проведення добового моніторингу артеріального тиску використовували монітор Neaso ABMP50 (Китай, 2018).

Терапія, фізична активність. Усі учасники отримали стандартну антигіпертензивну терапію протягом 3-х місяців та мали на момент включення в дослідження цільовий рівень офісного артеріального тиску. Всім учасникам було рекомендовано підтримувати звичайну фізичну активність і утримуватися від інших нових методів лікування протягом періоду дослідження. Прийом нових медичних препаратів було заборонено.

Етичне схвалення та Інформована згода. Всі учасники підписали інформовану згоду та були проінформовані про користь і ризики дослідження. Протокол даного дослідження був схвалений Етичним комітетом ДУ «НІТ ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Статистичний аналіз. Результати даних були представлені як: середнє значення та стандартне відхилення (при нормальному розподілі даних згідно критерію Колмогорова-Смірнова); медіана та квартилі (при відсутності нормального розподілу даних згідно критерію Коломогорова-Смірнова при розмірі виборки менше 50). Для оцінки статистичної значущості використовували – U-критерій Манна-Уїтні. Значення $p < 0,05$ розцінювалось як статистичне значиме. Статистичний аналіз був проведений за допомогою комп'ютерної програми IBM SPSS Statistics 19 (IBM Corporation 1989, 2013).

Результати дослідження. До аналізу було використано дані 21 пацієнта (8 чоловіків), медіана віку яких склала 51 (28:61) рік. В групу старшого віку дослідження увійшло 15 учасників, а в групу молодого віку 6 учасників. Характеристика груп та лабораторні показники учасників перед та після інтервального голодування представлені у **таблиці 1** та **таблиці 2**.

У всіх учасників дослідження оцінили рівень маркерів запалення (**рис. 2**), рівень високочутливого С-реактивного білка з $10,591 \pm 8,679$ мг/л знизився до $4,861 \pm 3,239$ мг/л ($p > 0.05$), а вихідний рівень інтерлейкіну-1 бета був $2,704 \pm 0,671$ пг/мл, після інтервального голодування істотно не змінився $2,607 \pm 0,698$ пг/мл ($p < 0.05$).

Було встановлено статично значне зменшення тільки тригліцеридів. При оцінці артеріального тиску та маркерів запалення до та після голодування не було виявлено статистичної значимості.

Всі учасники дослідження були розділені на 2 групи в залежності від суб'єктивної оцінки

Таблиця 1 – Характеристика учасників дослідження основної та контрольної групи

	Група старшого віку	Група молодого віку	Достовірність за критерієм Манна-Уїтні
Стать			
чоловіки	5	2	
жінки	10	4	
Вік, років	$55,0 \pm 7,6$	$26,0 \pm 2,1$	$p > 0.05$
Гіпертонічна хвороба I-II ступеня, %	73	0	
ІМТ, кг/м ²	$32,6 \pm 5,0$	$23,9 \pm 2,8$	$p = 0.01$
Жирова тканина, %	$39,1 \pm 6,5$	$28,1 \pm 5,7$	$p = 0.03$
М'язова тканина, %	$25,8 \pm 4,5$	$32,2 \pm 5,1$	$p = 0.01$
Вісцеральний жир, %	$14,2 \pm 5,5$	$5,2 \pm 2,8$	$p = 0,02$
Обмін речовин	$1658 \pm 316,9$	$1469,3 \pm 277,7$	$p > 0.05$
Окружність талії, см	$103,6 \pm 18,0$	$76,5 \pm 10,1$	$P = 0.003$
Окружність стегон, см	$103,6 \pm 9,0$	$99,8 \pm 5,6$	$p > 0.05$

Примітка: Дані представлені в середніх числах та стандартних відхиленнях, достовірність вважалось $p < 0.05$

Таблиця 2 – Лабораторні показники основної та контрольної групи в началі дослідження та після інтервального голодування (ІГ)

Показники	Група старшого віку		Група молодого віку	
	до голодування	після голодування	до голодування	після голодування
Глюкоза крові, (М $\pm$ SD), ммоль/л	$5,4 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,9$	$4,6 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,6$
Загальний холестерин (М $\pm$ SD), ммоль/л	$4,8 \pm 1,1$	$4,4 \pm 1,3$	$5,0 \pm 1,1$	$5,3 \pm 1,2$
ЛПВЩ(М $\pm$ SD), ммоль/л	$1,4 \pm 1,2$	$1,1 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,3$
Тригліцериди	$1,8 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,3^*$	$0,87 \pm 0,5$	$0,93 \pm 0,5$
ЛПНЩ(М $\pm$ SD), ммоль/л	$3,1 \pm 1,5$	$2,5 \pm 1,2$	$3,0 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,8$

Примітки: Дані представлені у вигляді середнього (М) та стандартного відхилення (SD), $*p < 0.05$ (за критерієм Вілкоксона). Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВП) ммоль/л, ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) ммоль/л, ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) ммоль/л, тригліцериди ммоль/л, глюкоза крові ммоль/л

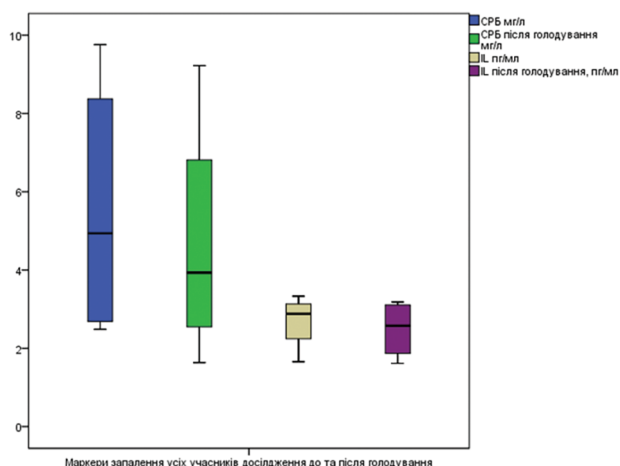


Рис. 2 – Рівень С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну 1 бета (ІЛ) вихідні дані та дані після інтервального голодування у всіх учасників дослідження ($p>0.05$)

самопочуття під час голодування. До першої групи увійшли учасники з оцінками від 6 до 10 та відмічали свій досвід як тяжкий, а до другої були включені учасники які отримали оцінки від 1 до 5 та відмічали свій досвід як легкий. У **таблиці 3** представлена характеристика учасників двох груп, учасники другої групи були старше та з більшим ІМТ.

В **таблиці 4** представлені лабораторні дані дослідження двох груп до та після інтервального голодування (ІГ). Після ІГ зміни лабораторних по-

Таблиця 3 – Характеристика учасників дослідження 1-ої та 2-ої групи (в залежності від суб'єктивної оцінки переносимості голодування)

	Група 1	Група 2	p
Стать			
чоловіки	4	4	
жінки	4	9	
Вік, років	32,6±12,6	55,4±8	
Гіпертонічна хвороба, %	13	77	p=0.02
ІМТ, кг/м ²	26,5±5,7	32,4±5,2	p=0.01

Примітка: Дані представлені в середніх числах та стандартних відхиленнях, достовірність вважалось $p<0.05$

Таблиця 4 – Лабораторні значення до та після інтервального голодування

Показники	1 група		2 група	
	початкові дані	після ІГ	початкові дані	після ІГ
Глюкоза крові	4,748±0,578	4,577±0,675	5,448±0,633	5,358±0,756
Сечовина	5,850±1,965	3,860±0,684	7,900±2,478	10,476±13,153
Загальний холестерин	4,941±0,916	5,100±0,993	4,839±1,167	4,357±1,332
ЛПВЩ	1,334±0,355	1,415±0,422	1,497±1,287	1,184±0,361
Тригліцериди	1,314±1,015	1,338±0,907	1,677±0,710	1,305±0,418*
ЛПНЩ	2,894±0,812	3,093±0,715	3,232±1,550	2,492±1,267
ЛПДНЩ	0,591±0,457	0,631±0,435	1,015±0,912	0,675±0,308

Примітка: Дані представлені у вигляді середніх значень ± середні відхилення; * $p<0.05$

казників були статистично не значущими, однак виявлено що в учасників 2-ої групи рівень тригліцеридів зменшився на 33% ($p=0.054$), як і при розподілу на основну та групу контролю.

На **рис. 3** представлені результати добового моніторування артеріального тиску у двох групах. Виявлено, що під час голодування денний систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиску знижувався, а нічний САТ і ДАТ підвищувався ($p>0.05$) у двох групах.

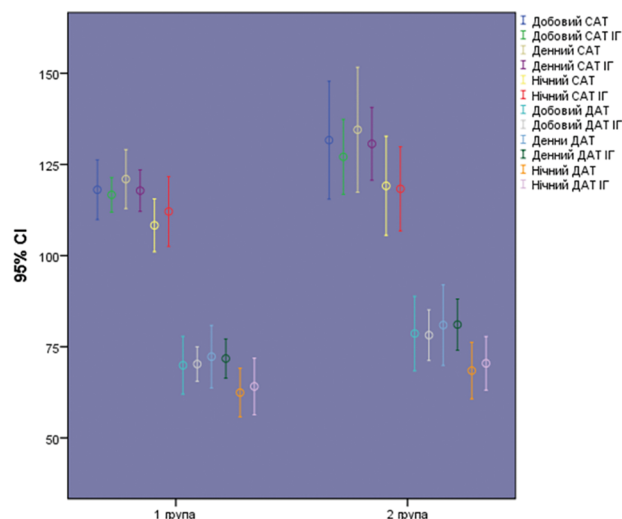


Рис. 3 – Середні дані добового моніторування систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ), вихідні дані та дані після інтервального голодування (ІГ) у двох групах ($p>0.05$)

Обговорення отриманих результатів. В даній роботі досліджено ефект та переносимість однократного інтервального голодування у пацієнтів з нормальною та надлишковою вагою. Було виявлено, що учасники дослідження більш старшого віку краще переносили ІГ ніж молоді. Пацієнти старшого віку також мали достовірне зниження рівня тригліцеридів. У всіх учасників дослідження було відмічено підвищення нічного систолічного та діастолічного тиску, що може бути пов'язано з відчуттям голоду та зниженням якості сну в цей час [9].

Більшість попередніх дослідження були проведені під час Рамадану та мали релігійну причину, в яких переносимість та безпечність ІГ не зазначалась [6]. У дослідженні 2017 року, було досліджено ефект ІГ протягом тижня у пацієнтів з цукровим діабетом. Виявлено зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску під час дослідження [10], в даному дослідженні було також виявлено зниження артеріального тиску, але лише денного. Інші зміни в лабораторних дослідженнях були статистично не значущі, але було виявлено підвищення якості життя [10]. Jamshed H, et al. було виявлено достовірне зниження рівня глюкози натще під час 24 годинного голодування [11], в даному дослідженні такі дані отримані не були, що може бути поясненним скороченням часу голодування. Інше дослідження добового голодування вказувало на достовірне зниження рівня сечовини та факторів запалення [12], що співпадають з результатами даного дослідження. Позитивні ефек-

ти голодування характерні як для 24 годинного, так і для 16 годинного голодування.

Таким чином дані літератури вказують, що короткотривале інтервальне голодування має позитивний ефект на артеріальний тиск, тригліцериди, фактори запалення та на рівень сечовини крові. В той же час дане дослідження було проведене на малій вибірці. Наступні дослідження в даному напрямку будуть проведені з залученням більшої кількості учасників, та з більш тривалим терміном дослідження.

Висновок. Гостре інтервальне голодування призводить до зміни артеріального тиску, не викликає гіпотензії і добре переноситься пацієнтами з надлишковою вагою та ожирінням пацієнтів старшого віку.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується використання методу інтервального голодування в клінічній практиці, що дозволить покращити стан здоров'я пацієнтів та їх прихильність до модифікації харчової поведінки.

References

1. Kachur S, Lavie CJ, De Schutter A, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med.* 2017 Jun 1;108(3):212-28. PMID: 28150485. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05022-4
2. Clayton DJ, Biddle J, Maher T, Funnell MP, Sargeant JA, King JA, et al. 24-h severe energy restriction impairs postprandial glycaemic control in young, lean males. *Br J Nutr.* 2018 Nov;120(10):1107-1116. PMID: 30401004. doi: 10.1017/S0007114518002568
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. PMID: 34458905. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
4. Most J, Redman LM. Impact of calorie restriction on energy metabolism in humans. *Exp Gerontol.* 2020 May;133:110875. PMID: 32057825. doi: 10.1016/j.exger.2020.110875
5. Greenberg I, Stampfer MJ, Schwarzfuchs D, Shai I. Adherence and success in long-term weight loss diets: the dietary intervention randomized controlled trial (DIRECT). *J Am Coll Nutr.* 2009 Apr 1;28(2):159-68. PMID: 19828901. doi: 10.1080/07315724.2009.10719767
6. Matiashova L, Shanker A, Isayeva G. The effect of intermittent fasting on mortality in patients with type 2 diabetes and metabolic disease with high cardiovascular risk: a systematic review. *Clin Diabetol.* 2021 Feb 16;10(3):284-289. doi: 10.5603/DK.a2021.0016
7. Faris MAIE, Alsibai J, Jahrami HA, Obaideen AA, Jahrami HA, Obaideen AA. Impact of Ramadan diurnal intermittent fasting on the metabolic syndrome components in healthy, non-athletic Muslim people aged over 15 years: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2020 Jan 14;123(1):1-22. PMID: 31581955. doi: 10.1016/j.jnim.2018.11.005
8. Armutcu F. Fasting may be an alternative treatment method recommended by physicians. *Electronic Journal of General Medicine.* 2019;16(3): em138. doi: 10.29333/ejgm/104620
9. Jarrin DC, Alvaro PK, Bouchard M-A, Jarrin SD, Drake CL, Morin CM. Insomnia and hypertension: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2018 Oct;41:3-38. PMID: 29576408. doi: 10.1016/j.smrv.2018.02.003
10. Li C, Sadraie B, Steckhan N, Kessler C, Stange R, Jeitler M, et al. Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome - A Randomized Controlled Explorative Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017 Oct 13;125(09):618-24. PMID: 28407662. doi: 10.1055/s-0043-101700
11. Jamshed H, Beyl R, Della Manna D, Yang E, Ravussin E, Peterson C. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients.* 2019 May 30;11(6):1234. PMID: 31151228. PMCID: PMC6627766. doi: 10.3390/nu11061234
12. Washburn RL, Cox JE, Muhlestein JB, May HT, Carlquist JF, Le VT, et al. Pilot study of novel intermittent fasting effects on metabolomic and trimethylamine N-oxide changes during 24-hour water-only fasting in the FEELGOOD trial. *Nutrients.* 2019 Jan 23;11(2):246. PMID: 30678028. PMCID: PMC6412259. doi: 10.3390/nu11020246

UDC 615.874.24:616-056.52:616.12-008.331.1

The Effect of Acute Intermittent Fasting on Blood Pressure, Inflammation Markers and Metabolic Parameters**Matiasova L. M.**

Abstract. Obesity is increasingly common in post-industrial societies and poses a threat to public health. The main reason for the accumulation of excess adipose tissue is a violation of human energy balance. Modification of eating behavior is the basis for prevention and treatment of obesity and overweight.

The purpose of the study was to examine the effect of acute fasting, over 16 hours in overweight and obese young and middle-aged people, on the level of highly sensitive C-reactive protein, interleukin 1-beta, blood lipids, fasting glucose, daily blood pressure and tolerability.

Materials and methods. A prospective study was conducted involving 21 overweight and obese patients with a median age of 51 (28 ÷ 61) years. All hypertensive patients received stable antihypertensive therapy for three months and had office blood pressure targets at enrollment. A daily blood pressure study was performed in all patients using Heaco ABPM50. The test of rational nutrition with the calculation of daily calories was conducted using the program TRP-D02 Ukraine. All patients were tested for fasting glucose, blood lipids, creatinine, and C-reactive protein. All studies were conducted at the beginning and after intermittent fasting. Statistical analysis was performed using SPSS IBM 19.0.

Results and discussion. The level of inflammation markers was assessed in all study participants, the level of highly sensitive C-reactive protein decreased from 10.591±8.679 mg/l to 4.861±3.239 mg/l ($p > 0.05$), and the initial level of interleukin-1 beta was 2.704±0.671 pg/ml, which did not change significantly after intermittent fasting – 2.607±0.698 pg/ml ($p < 0.05$). Study participants were divided into two groups, the older age group with body mass index of 32.6±5.0 kg/m² and the young age group with body mass index of 23.9±2.8 kg/m² ($p < 0.01$). It was found that after intermittent fasting, the level of triglycerides decreased from 1.8±0.8 to 1.5±0.3 ($p = 0.05$) mmol/l in the older age group. It was found that during fasting daytime systolic and diastolic blood pressure decreased, and night systolic and diastolic blood pressure increased ($p > 0.05$) in two groups.

A balanced diet is a basis for preventing and treating obesity and overweight. A low-calorie diet is often recommended, but not all patients can follow this regimen. A new and alternative method is intermittent fasting with greater adherence in patients. However, there is insufficient data in the world literature on the effects of intermittent fasting, especially acute fasting, on inflammation, blood pressure and tolerability of the fasting period in different age groups.

Conclusion. Acute intermittent fasting leads to changes in blood pressure, does not cause hypotension and is well tolerated by overweight and obese patients in the older age group.

Keywords: blood pressure, intermittent fasting, inflammatory markers, obesity.

ORCID and contributionship:Lolita M. Matiasova : 0000-0002-8110-0761^{A,B,C,D,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Lolita M. Matiasova**

L T Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Comprehensive Risk Reduction for Chronic Non-Communicable Diseases Department
2 a, Lyubovi Maloy Ave., Kharkiv 61039, Ukraine
tel: +380507032765, e-mail: lota94s@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.137

УДК 616.381-072.1:616.346.2-002.1-089.168:618.2

Петрашенко І. І.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДЕОЛАПАРОСКОПІЧНОЇ АПЕНДЕКТОМІЇ У ВАГІТНИХ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Мета роботи – оцінити ефективність лапароскопічного лікування гострого апендициту у вагітних.

Матеріали та методи. Обстежено 73 вагітних з гострим апендицитом. Середній вік обстежених склав $25,9 \pm 0,7$ років, коливався від 17 до 42 років. Термін вагітності визначався в межах від 4-5 до 37-39 тижнів. Вагітних в I триместрі було 26 (35,6%), в II триместрі - 32 (43,8%), в III триместрі - 15 (20,5%).

Втручання виконувалися із застосуванням ендоскопічного комплексу «Olympus» OTV-SC. Лабораторне дослідження включало вивчення окремих показників лейкоцитарної формули та мікробної контамінації тканин троакарної рани. Вплив внутрішньочеревного тиску під час лапароскопії на стан плода та матки в ранньому післяопераційному періоді оцінювали за допомогою фетального монітора BMT-9141 (Німеччина) і FM-7 (Англія) у жінок з терміном вагітності 32–39 тижнів.

Результати. Проведене дослідження показало, що виконання відеолапароскопії в лікуванні гострого апендициту у більшості вагітних у I, II та III триместрах можливе з хорошими результатами, за невеликим винятком. Технічні особливості виконання лапароскопії у вагітних жінок пов'язані зі збільшеними розмірами матки в процесі розвитку вагітності. При обґрунтуванні лікувальних заходів ендоскопічних втручань на підставі вивчення та оцінки ознак синдрому системної запальної відповіді, таких як температурна реакція, окремі показники лейкоцитарної формули, периферійної гемодинаміки, а також відновлення порушень функцій шлунково-кишкового тракту, виявлено переваги лапароскопії. Видалення червоподібного відростка з черевної порожнини у пластикових контейнерах зменшило мікробну контамінацію рани, що призвело до зниження кількості післяопераційних ускладнень.

Висновки. Лапароскопічні втручання є ефективними при гострому апендициті у вагітних. Вони забезпечують невиражений інтоксикаційний синдром, швидку фізичну реабілітацію хворих. Їх перевагами є зниження проявів порушень з боку матки та плода, швидке післяопераційне відновлення функцій шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: гострий апендицит, вагітність, відеолапароскопічна апендектомія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри хірургії Дніпропетровського державного медичного університету «Обґрунтування застосування методів ендовідеохірургічних та мініінвазивних втручань у лікуванні захворювань та травм судин, органів черевної порожнини та грудної клітки на тлі важкої супутньої патології та вагітності», № держ. реєстрації 0115U001529, ІН.08.15.

Вступ. Апендицит є найбільш частою патологією серед усіх гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини у вагітних і, згідно з літературними даними, зустрічається в 0,05–0,13% випадках [1-3]. Гострий апендицит несприятливо впливає на перебіг вагітності, викликає її переривання (1,5–17,0%), викидні (8,3%), передчасні пологи (8,7%), перинатальну смертність (21,0%) [4-6]. Хірургічні ускладнення після апендектомії у вагітних зустрічаються в 13–17% спостережень, післяопераційна летальність складає 0,2–3,0% [7]. Ця патологія донині залишається актуальною проблемою і, враховуючи маловивченість питання у вагітних, досить дискусійною.

Відеолапароскопія у вагітних вже широко і надійно впроваджена в практику більшої частини передових клінік світу. Більшість авторів підтримують думку, що використання ендовідеохірургічних технологій є гарною альтернативою традиційній операції при гострому апендициті у цього контингенту хворих. Вони сповіщають, що лапароскопічна апендектомія знизилася рівень післяопераційних ускладнень з 16,7% до 0% [8, 9]. Але, незважаючи на це, можливість використання лапароскопії на тлі вагітності все ж викликає деякі сумніви з точки зору безпеки матері й плода [10, 11]. До теперішнього часу відкритими залишаються питання вибору оптимального методу хірургічного втручання, доцільності і безпеки виконання лапароскопічної апендектомії в різні терміни вагітності, доопераційні діагнози все ще не досить чіткі. Лабораторні параметри не є достовірними, і часто бувають змінюваними внаслідок вагітності [12]. Дуже великий відсоток ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень під час лапароскопічного втручання в зв'язку з впливом хірургічної травми і анестезіологічних пошкоджуючих факторів на плід та перебіг вагітності [13].

В стані обговорення і дискусії залишається проблема можливого негативного впливу підвищеного внутрішньочеревного тиску за рахунок карбоксиперитонеума на стан матки і плода та перебіг вагітності. Деякі автори затверджують позицію абсолютного протипоказання ендовідеохірургії під час вагітності у зв'язку з можливим згубним впливом карбоксиперитонеума на плід [14]. Інші вважають використання лапароскопічних технологій під загальним знеболюванням з використанням карбоксиперитонеума безпечною процедурою. Разом з тим, дослідники вказують на необхідність ретельного моніторингу за станом матері й плода в процесі лапароскопії та після неї [15].

У зв'язку з такою розбіжністю в судженнях про переваги і недоліки при виконанні лапароскопії вважається необхідним подальше вивчення патофізіологічних змін, які викликають ендоскопічні втручання у вагітних.

Мета роботи. Оцінити ефективність лапароскопічного лікування гострого апендициту у вагітних.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 73 вагітних з гострим апендицитом, які були госпіталізовані в обласну клінічну лікарню ім. І. І. Мечникова м. Дніпро в період з 2018 до 2021 року. Середній вік обстежених склав - $25,9 \pm 0,7$ років, коливався від 17 до 42 років. Термін вагітності визначався в межах від 4-5 до 37-39 тижнів. Вагітних в I триместрі було 26 (35,6%), в II триместрі – 32 (43,8%), в III триместрі – 15 (20,5%).

Втручання виконувалися із застосуванням ендовідеохірургічного комплексу «Olympus» OTV-SC. Карбоксиперитонеум створювали до тиску 10-12 мм рт.ст. У всіх жінок вивчали показники температури тіла, артеріального тиску, відновлення моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Лабораторне дослідження включало: вивчення окремих показників лейкоцитарної формули та мікробної контамінації тканин троакарної рани. Вплив внутрішньочеревного тиску під час лапароскопії на стан плода та матки в ранньому післяопераційному періоді оцінювали за допомогою фетального монітора BMT-9141 (Німеччина) і FM-7 (Англія) у жінок з терміном вагітності 32 – 39 тижнів.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі пацієнтки були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програми Microsoft Excel та ліцензійної програми Statistica 6.1 (Statsoft Inc., ліц. № AGAR 909 E415822FA). Отримані результати представлені у вигляді середнього значення $\pm$ стандартне відхилення від середнього значення ($M \pm SD$). Достовірність різниць середніх величин оцінювали із застосуванням критеріїв Стюдента (t); відносних величин – за критерієм відповідності χ^2 (критерій Пірсона). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

З метою вивчення мікробної контамінації основної троакарної рани після лапароскопічної апендектомії і характеру бактерій, які її визначали, в залежності від методу евакуації відростка з черевної порожнини, були проведені бактеріологічні дослідження. Обстежено 24 (32,8%) вагітні жінки. Вони були розподілені на підгрупи **а** і **б**. У підгрупу **а** увійшли 12 пацієнток, яким апендикс було видалено безпосередньо через операційну рану. Це були жінки, у яких лапароскопічна апендектомія завершилась конверсією – 3, а також 9 пацієнток, яким видалений червоподібний відросток витягували через троакарну рану. Отримані дані порівнювали з результатами, які були отримані при обстеженні 12 вагітних (підгрупа **б**) з аналогічними морфологічними формами, у яких апендикс був видалений із застосуванням пластикового контейнера.

При дослідженні ранової мікрофлори були виділені культури різних мікроорганізмів (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Склад і кількість мікрофлори основної троакарної рани після лапароскопічної апендектомії в залежності від способу евакуації червоподібного відростка

Мікро-організми	Підгрупа а (n=12)		Підгрупа б (n=12)	
	Кількість хворих	Популяційний рівень ($M \pm m$ Ig КУО/см ²)	Кількість хворих	Популяційний рівень ($M \pm m$ Ig КУО/см ²)
Факультативні анаеробні та аеробні бактерії				
Escherichia coli	10	$8,5 \pm 0,6$	4	$6,2 \pm 0,7^*$
Staphylococcus epidermidis	11	$6,7 \pm 0,5$	5	$5,1 \pm 0,4^*$
Staphylococcus haemolyticus	6	$5,3 \pm 0,3$	2	$3,6 \pm 0,7^*$
Staphylococcus aureus	6	$3,0 \pm 0,2$	1	$1,9 \pm 0,5^*$
Proteus vulgaris	5	$4,4 \pm 0,2$	1	$3,1 \pm 0,6^*$

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між відповідними показниками в залежності від способу евакуації відростка (за критерієм Стюдента)

Отримані дані свідчать про те, що під час видалення апендикса в пластиковому контейнері, кількість усіх досліджуваних бактерій була достовірно нижчою в порівнянні з випадками при безпосередньому контакті тканин червоподібного відростка з операційною ранюю. При дослідженні контамінації операційної рани відзначалось зростання монокультур організмів в кількісному складі від 10^2 до 10^8 КУО/см²: *Escherichia coli* $8,5 \pm 0,6 \times 10^8$ проти $6,2 \pm 0,7 \times 10^2$ в підгрупі б; *Staphylococcus epidermidis* $6,7 \pm 0,5 \times 10^6$ проти $5,1 \pm 0,4 \times 10^3$; *Staphylococcus haemolyticus* $5,3 \pm 0,3 \times 10^6$ проти $3,6 \pm 0,7 \times 10^5$; *Staphylococcus aureus* $3,0 \pm 0,2 \times 10^3$ проти $1,9 \pm 0,5 \times 10^2$; *Proteus vulgaris* $4,4 \pm 0,2 \times 10^5$ проти $3,1 \pm 0,6 \times 10^3$. При оцінці мікробної флори з троакарної рани (підгрупа б) в посівах кількість мікробних тіл не перевищувала «критичний рівень» – 10^5 КУО/см².

Температура тіла у жінок мала залежність від форми гострого апендициту. Так, при катаральних змінах апендикса середня температура тіла до операції, на першу та третю добу відповідно складала $37,0 \pm 0,6$ °C, $37,2 \pm$ °C, $36,5 \pm$ °C ($M \pm m$). При деструктивних формах ці показники були: $37,8 \pm 0,9$ °C, $38,1 \pm 0,7$ °C, $37,1 \pm 0,5$ °C ($M \pm m$). Але, на відміну від деструктивних, при катаральній формі запалення температура тіла у жінок поверталась до нормальних значень вже на третю добу після операції.

Дані окремих показників лейкоцитарної формули у вагітних жінок після лапароскопії подані в таблиці 2.

Таблиця 2 – Зміни окремих показників лейкоцитарної формули у вагітних жінок ($M \pm m$)

Показник	Етапи дослідження		
	До операції	1 доба	3 доба
Лейкоцити, 10^9 /л	$13,0 \pm 0,9$	$13,5 \pm 0,4$	$9,5 \pm 0,6^*$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	$8,0 \pm 0,4$	$8,3 \pm 0,8^*$	$6,5 \pm 0,4$
Сегментоядерні нейтрофіли, %	$78,0 \pm 0,7$	$80,0 \pm 0,9^*$	$76,8 \pm 0,9^*$
Лімфоцити, %	$22,8 \pm 0,5$	$24,5 \pm 0,7$	$26,6 \pm 0,6^*$

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірність відмінностей показника в порівнянні з попереднім його значенням (за критерієм Стюдента)

Найвищий показник лейкоцитозу виявлявся на першу добу після хірургічного втручання. На третю добу середня кількість лейкоцитів достовірно зменшувалась в порівнянні з попереднім показником ($p < 0,05$).

Визначення показника тяжкості інтоксикації також було проведено в три етапи і були отримані такі результати. До хірургічного втручання цей по-

казник склав $5,1 \pm 0,4$ балів. На першу добу після лапароскопії він збільшувався ($5,3 \pm 0,6$) в порівнянні з вихідним значенням ($p > 0,05$). На третю добу показник достовірно знижувався, повертаючись до нормальних значень – $2,9 \pm 0,6$ ($p < 0,05$).

Для вивчення впливу лапароскопії на стан гемодинаміки, дослідження проводили за етапами. Першим етапом були індукція в анестезію та інтубація трахеї. Другим – створення карбоксиперитонеума. Третім етапом було закінчення операції з декомпресією черевної порожнини. Завершальним, четвертим, етапом була перша доба після операційного періоду (табл. 3)

Таблиця 3 – Показники артеріального тиску у вагітних після лапароскопічної апендектомії, ($M \pm m$)

Показники	Три-мєстр	Етапи дослідження			
		1	2	3	4
АТс, мм рт.ст.	I	$121,5 \pm 1,5$	$122,5 \pm 1,8$	$121,3 \pm 1,5$	$120,0 \pm 1,4$
	II	$121,7 \pm 1,3$	$123,0 \pm 1,7$	$120,0 \pm 1,4$	$120,7 \pm 1,7$
	III	$122,3 \pm 1,6$	$122,2 \pm 1,9$	$121,2 \pm 1,6$	$119,9 \pm 1,3$
АТд, мм рт.ст.	I	$75,0 \pm 1,4$	$82,5 \pm 1,8^{**}$	$81,2 \pm 1,5$	$75,7 \pm 1,5^*$
	II	$75,5 \pm 1,2$	$83,1 \pm 1,9^{**}$	$80,8 \pm 1,4$	$74,1 \pm 1,9^*$
	III	$75,2 \pm 1,7$	$84,5 \pm 1,8^{**}$	$81,3 \pm 1,7$	$74,0 \pm 1,8^*$
САТ, мм рт.ст.	I	$89,5 \pm 2,2$	$94,6 \pm 2,3$	$94,9 \pm 2,5$	$90,5 \pm 2,1$
	II	$89,8 \pm 2,4$	$94,8 \pm 2,5$	$95,0 \pm 2,3$	$90,0 \pm 2,0$
	III	$90,2 \pm 2,5$	$95,1 \pm 2,6$	$95,4 \pm 2,6$	$90,2 \pm 2,3$

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достовірність відмінностей показника в порівнянні з попереднім його значенням (за критерієм Стюдента)

Отримані результати свідчили, що на етапі створення карбоксиперитонеуму реєструвалось достовірне підвищення середніх значень діастолічного артеріального тиску (АТд). Підвищення цього показника трималось до завершення операції декомпресією черевної порожнини. На четвертому етапі показники діастолічного артеріального тиску у вагітних після лапароскопічної апендектомії повертались до значень, що були на першому етапі. Це свідчило про достатні адаптивні можливості серцево-судинної системи у хворих в досліджуваній групі ($p < 0,05$). Величина внутрішньочеревного тиску 10 – 12 мм рт.ст. не супроводжувалась значними змінами систолічного артеріального тиску (АТс) і середнього артеріального тиску (САТ) у вагітних при лапароскопічній апендектомії,

і забезпечувала можливість проведення хірургічної операції в повному обсязі.

Стан матки та плода фіксували до операції, після операції через 3 – 5 годин та на третю добу після операції (табл. 4).

Таблиця 4 – Частота порушень з боку матки та плода до та після лапароскопічної апендектомії на різних етапах дослідження, абс. (%)

Показники	Кількість хворих з порушеннями		
	Етапи дослідження		
	1	2	3
Підвищений тонус матки	–	6 (8,2%)	2 (2, 7%)
Збільшення ЧСС та рухової активності плода	–	3 (4,1%)	1 (1, 3%)

Примітка: Статистично достовірні відмінності показників на різних етапах дослідження відсутні ($p>0,05$)

Статистично достовірних відмінностей показників у залежності від етапів дослідження нами виявлено не було. Після операції, на 3 – 5 годину, лише у шести жінок спостерігались порушення, частота яких знижувалась вже на третю добу після лапароскопії ($p>0,05$).

Стан відновлення моторно-евакуаторної функції ШКТ у пацієнток після лапароскопічної апендектомії були оцінені на першу та третю добу після хірургічного втручання (табл. 5).

Серед усіх ознак порушення моторно-евакуаторної функції ШКТ достовірні значення мали як клінічні, так і сонографічні. Частота таких функцій, як затримка газів і стула, пневматоз кишківника, феномен «секвестрації рідини» в порожнині тонкої кишки, висота керкрингових складок більше 0,3 см

Таблиця 5 – Клінічні та ультразвукові критерії відновлення моторно-евакуаторної функції ШКТ в ранньому післяопераційному періоді, (%)

Ознаки	Етапи дослідження	
	1 доба	3 доба
Здуття черева	8,0	4,5
Затримка газів і стула	9,8	2,7*
Пневматоз кишківника	14,3	5,4*
Феномен «секвестрації рідини» в порожнині тонкої кишки	15,2	4,5*
Наявність зворотно-поступальних рухів вмісту кишки	92,9	99,1*
Діаметр тонкої кишки більше 2 см	8,9	2,7
Висота керкрингових складок більше 0,3 см	14,3	2,7**
Відстань між керкринговими складками більше 0,4 см	8,0	3,6
Товщина стінки тонкої кишки більше 0,25 см	7,1	2,7
Феномен секвестрації рідини в просвіті товстої кишки	10,7	1,8**
Діаметр сліпої кишки більше 7,0 см	2,7	0,9
Наявність зворотно-поступальних рухів хімуса	–	–

Примітки: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ – достовірність відмінностей показника з результатом попереднього етапу дослідження (за критерієм χ^2)

та феномен секвестрації рідини в просвіт кишки достовірно зменшувалась на третю добу, що узгоджується з дослідженнями Kwon C. Y., et al. (2016) [7].

З метою попередження гнійно-запальних ускладнень з боку рани, ми використовували пристрій для евакуації червоподібних відростків з черевної порожнини. Цей факт знаходить підтвердження в роботах Cho I.S., et al. (2021), Zeng Q., et al. (2021) [2, 3]. Такої ж думки дотримується Frountzas M., et al. (2019), який використовував троакар для витягування червоподібного відростка за умов лапароскопічного втручання та контейнер при традиційній апендектомії [11].

Збереження підвищеної температури тіла на першу добу після втручання розцінювалось як закономірний прояв запалення внаслідок пошкодження тканинних структур, неминучий при будь-якій операції. Динаміка температурної реакції після лапароскопічної апендектомії показала, що запальний процес був менше виражений, що свідчить про лапароскопічний метод як більш щадний [4, 5].

Аналіз лабораторних досліджень показав, що підвищення лейкоцитозу в периферійній крові, зміни в лейкоформулі та показника інтоксикації у жінок як при катаральному, так і при деструктивному апендициті, не залежали від триместра, а напругу були пов'язані з морфологічною формою захворювання. Аналогічні закономірності були відмічені в роботах Karaman E., et al. (2016) [8].

Стабільність показників периферійної гемодинаміки в інтраопераційний період є важливим компонентом успіху будь-якого оперативного втручання. У відповідь на створення карбокси-перитонеума з тиском 10–12 мм рт.ст. у вагітних

значного зниження основних показників гемодинаміки не відбувалося. Це свідчило про адекватний вибір об'єму інсуфльованого газу в черевну порожнину. Однак виключити негативні ефекти підвищеного внутрішньочеревного тиску на організм матері і плода при обраних кількостях CO_2 повністю можливим не вдається. Це відбивалося в реакції діастолічного артеріального тиску, яка вказувала на можливий компресійний вплив в напрямку нижньої порожнини вени. Але внутрішньочеревний об'єм газу 10–12 мм рт.ст. та нетривалий час лапароскопії дають можливість

ставитися до факту тимчасового підвищення діастолічного тиску як до невід'ємної особливості цієї операції. Про факт тимчасового підвищення діастолічного тиску повідомлялося в роботах Austin Ch.S., et al. (2021) [6].

Досліджуючи вплив підвищеного внутрішньочеревного тиску за рахунок карбоксиперитонеума в ранньому післяопераційному періоді наші дані збігаються з результатами робіт Hori T., et al. (2017), Prodromidou A., et al. (2018), в яких дослідники не виявили негативного впливу на стан матки та плода [13, 14]. Лапароскопічна апендектомія у вагітних безпечна для матері та плода насамперед через малу інвазивність, що також підтверджується проведенням дослідженням. Так, одразу після операції спостерігався підвищений тонус матки та збільшення ЧСС та рухової активності плода. Вже на третю добу післяопераційного періоду ці показники зменшувались, що в повній мірі підтверджує безпеку застосування лапароскопічних методик у вагітних. Отримані результати збігаються з даними Erkek A., et al (2015), в яких також не було виявлено достовірних відмінностей акушерських ускладнень у вагітних жінок, які перенесли лапароскопічну апендектомію [10].

Завдяки незначній тривалості, лапароскопічний доступ з нагнітанням газу в черевну порожнину до 10–12 мм рт.ст. є щадним, призводить до незначного пошкодження клітинних структур і більш швидкого встановлення порушених функцій організму вагітної, тим самим забезпечує сприятливий перебіг вагітності в післяопераційному періоді. Карбоксиперитонеум з таким тиском не призводить до несприятливих результатів як самої жінки, так і плода. Отримані результати підтверджуються даними досліджень Cai Y.L., et al (2020), Barber-Millet S., et al. (2016), Rottenstreich M., et al. (2021), в яких також не було виявлено достовірних відмінностей акушерських ускладнень [9, 12, 15].

Післяопераційний період у вагітних перебігав гладко. Завдяки застосуванню ендоскопічного методу був отриманий незначний больовий синдром та сприятливий косметичний результат у всіх жінок. Ускладнень з боку черевної стінки та органів черевної порожнини майже не спостерігалось. Лише в однієї жінки виникла серома в ділянці одного з проколів черевної стінки. Отримані в результаті дослідження дані не узгоджуються з результатами досліджень Rottenstreich M., et al. (2021), в яких виявлено більшість ускладнень з боку черевної стінки [15]. Середній ліжко-день

склав $3,4 \pm 0,5$ (M $\pm$ m). Спостереження за жінками у віддаленому післяопераційному періоді показало, що у 65 (89,0%) з них розродження відбулось природним шляхом, і тільки у 2 (2,7%) – шляхом кесаревого розтину. Пологи в строк (38–41 тиждень) відбулись у 66 (86,8%) жінок, передчасні – в 37 тижнів – у 1 (1,3%). Серед цих жінок респіраторний дистрес синдром плода в пологах зафіксовано лише в одному випадку. Аналіз результатів родорозршення виявив, що середній показник оцінки стану новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині склав $8,5 \pm 0,6$ (M $\pm$ m) балів. У 6 (8,2%) жінок вагітність пролонгує по теперішній час. Перинатальна смертність була відсутня.

Отже, проведене дослідження стверджує доцільність широкого використання ендовідеохірургічних технологій для діагностики і лікування гострого апендициту у вагітних.

Висновки. Лапароскопічна апендектомія на тлі вагітності виявилась ефективним методом лікування, про що свідчили такі показники як можливість виконання втручання у різні строки гестації, відсутність інтоксикаційного синдрому вже на третю добу, зменшення проявів порушень з боку матки та плода, швидке відновлення моторно-евакуаторної функції кишківника. Зважаючи на нетривале за часом втручання, створення карбоксиперитонеуму до 10-12 мм рт.ст. не призводило до стійких гемодинамічних порушень у жінок. Видалення червоподібного відростка з черевної порожнини в пластиковому контейнері зменшило мікробну контамінацію рани, в результаті чого зменшилась кількість післяопераційних ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Можливість використання лапароскопії на тлі вагітності все ж викликає деякі сумніви з точки зору безпеки матері й плода. До теперішнього часу відкритими залишаються питання вибору оптимального методу хірургічного втручання, доцільності і безпеки виконання лапароскопічної апендектомії в пізні терміни вагітності. Все ще не вироблено обґрунтованого, загальноприйнятого алгоритму, що визначає роль і місце відеолапароскопії в діагностичних і лікувальних заходах при вагітності, особливо в умовах екстреної хірургії. Це доводить необхідність у здійсненні подальших наукових досліджень, спрямованих на вирішення вищезазначених питань з метою поліпшення результатів діагностики і лікування гострого апендициту в II і III триместрах вагітності.

References

1. Zhuravlev YA, Nuryeva AR, Mamedova OK, Farakhutdinov AA. Diagnostika i lechenie ostrogo appenditsita u beremennykh [Diagnosis and treatment of acute appendicitis in pregnant women]. *Vestnyk Bashkyr gos un-ta. Prirozhnyye*. 2015;2:780–785. [Russian]

2. Cho IS, Bae SU, Jeong WK, Baek SK Single-port laparoscopic appendectomy for acute appendicitis during pregnancy. *J Minim Access Surg.* 2021 Jan-Mar;17(1):37-42. PMID: 31929222 PMCID: PMC7945646. doi: 10.4103/jmas.JMAS_193_19
3. Zeng Q, Aierken A, Gu SS, Yao G, Apaer S, Anweier N, et al. Laparoscopic Versus Open Appendectomy for Appendicitis in Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2021 May 3;31(5):637-644. PMID: 33935257. doi: 10.1097/SLE.0000000000000943
4. Kumamoto K, Imaizumi H, Hokama N, Ishiguro T, Keiichiro I, Kazunori B, et al. Recent trend of acute appendicitis during pregnancy. *Surg Today.* 2015 Feb 27;45:1521-1526. PMID: 25721173. doi: 10.1007/s00595-015-1139-x
5. Jayalall JA, Sarasam SA. Role of Laparoscopy in the Management of Acute Abdomen in Pregnancy. *Int J Scientific Study.* 2015;3(3):48-54.
6. Austin Ch S, Jaronczyk M. Safe laparoscopic appendectomy in pregnant patient during active labor. *J Surg Case Rep.* 2021 May 17;2021(5):rjab127. PMID: 34025965. PMCID: PMC8128412. doi: 10.1093/jscr/rjab127.
7. Kwon CY, Park H, Pak K H. Could laparoscopic appendectomy in pregnant women affect obstetric outcomes? A multicenter study. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(8):1475–81. PMID: 27072934. doi: 10.1007/s00384-016-2584-8
8. Karaman E, Aras A, Numan G. Maternal and fetal outcomes after laparoscopic vs. open appendectomy in pregnant women: data from two tertiary referral centers. *Ginek Pol.* 2016;87(2):98–103. PMID: 27306285. doi: 10.17772/gp/58752
9. Cai YL, Yayg S, Peng D, Jia Q, Li F, Ye H, et al. Laparoscopic appendectomy is safe and feasible in pregnant women during second trimester. *Medicine (Baltimore).* 2020 Aug 14;99(33):e21801. PMID: 32872081. PMCID: PMC7437783. doi: 10.1097/MD.00000000000021801
10. Erkek A, Anik İlhan G, Yildizhan B. Location of the appendix at the third trimester of pregnancy: A new approach to old dilemma. *J Obstet Gynaecol.* 2015;35(7):688–690. PMID: 25693051. doi: 10.3109/01443615.2015.1006594
11. Frountzas M, Nikolaou C, Stergios K, Kontzoglou K, Toutouzas K, Pergialiotis V. Is the laparoscopic approach a safe choice for the management of acute appendicitis in pregnant women? A meta-analysis of observational studies. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019 Apr;101(4):235-248. PMID: 30855978. PMCID: PMC6432950. doi: 10.1308/rcsann.2019.0011
12. Barber-Millet S, Bueno Lledó J, Granero Castro P, Gómez Gavara I, Ballester Pla N, García Domínguez R. Update on the management of non – obstetric acute abdomen in pregnant patients. *Cirugia Espanola.* 2016;94(5):257–265. PMID: 26875476. doi: 10.1016/j.ciresp.2015.11.001
13. Hori T, Machimoto T, Kadokawa Y, Toshiyuki H, Tatsuo I, Shigeru K, et al. Laparoscopic appendectomy for acute appendicitis: How to discourage surgeons using inadequate therapy. *World J Gastroenterol.* 2017 Aug 28;23(32):5849–5859. PMID: 28932077. PMCID: PMC5583570. doi: 10.3748/wjg.v23.i32.5849
14. Prodromidou A, Machairas N, Kostakis ID, Molmenti E, Spartalis E, Kakkos A, et al. Outcomes after open and laparoscopic appendectomy during pregnancy: A metaanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Jun;225:40-50. PMID: 29656140. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.010
15. Rottenstreich M, Tankel J, Ayalon NV, Rotem R, Yellinek Sh, Khatib F. Laparoscopic negative appendectomy during pregnancy is associated with adverse neonatal outcome. *Surg Endosc.* 2022 Jan;36(1):544-549. PMID: 33527207. doi: 10.1007/s00464-021-08315-2

UDC 616.381-072.1:616.346.2-002.1-089.168:618.2

The Efficiency Evaluation of Laparoscopic Appendectomy in Pregnant Women

Petrashenko I. I.

Abstract. *The purpose of the study* is to assess the efficiency results of treatment of acute appendicitis in pregnant women by using laparoscopy at different periods of gestation on the basis of studying the effect of increased intra-abdominal pressure due to carbon dioxide pneumoperitoneum on the course of pregnancy, the state of the uterus and fetus, as well as improving the technique of performing the operation.

Materials and methods. 73 pregnant women with acute appendicitis were examined. The average age of the surveyed was 25.9±0.7 years, ranged from 17 to 42 years. The gestation period ranged from 4-5 to 37-39 weeks. There were 26 (35.6%) pregnant women in the first trimester, 32 (43.8%) – in the second trimester, and 15 (20.5%) – in the third trimester.

The intervention was performed using the Olympus OTV-SC endoscopic complex. Pneumoperitoneum with CO₂ was created about 10-12 mm Hg. In all women, the parameters of body temperature and blood pressure were studied, and the postoperative restoration of the motor-evacuation function of the gastrointestinal tract was assessed. Laboratory research included the study of individual indicators of the leukocyte formula, changes in the hemostasis system and microbial contamination of tissues of trocar wounds. The results of the effect of increased intra-abdominal pressure during laparoscopy on the state of the fetus and uterus in the

early postoperative period were assessed using the BMT-9141 (Germany) and FM-7 (England) fetal monitor in women with a gestational age of 32 - 39 weeks.

Results and discussion. The study showed that laparoscopy is possible with good results in the treatment of acute appendicitis in pregnant women in the first, second and third trimesters but with few exceptions. The technical features of performing laparoscopy in pregnant women are associated with the increased size of the uterus during the development of pregnancy. When substantiating therapeutic measures for endoscopic interventions based on the study and assessment of signs of systemic inflammatory response syndrome like temperature reaction, individual indicators of leukocyte count, peripheral hemodynamics, as well as restoration of dysfunctions of the gastrointestinal tract, the revealed advantages of laparoscopic appendectomy. Removal of the appendix from the abdominal cavity in plastic containers reduced microbial contamination of wounds, leading to a decrease in the number of postoperative complications.

Conclusion. Laparoscopic interventions are effective in acute appendicitis in pregnant women. They provide a mild intoxication syndrome, rapid physical rehabilitation of patients. Their advantages are the reduction of manifestations of uterus and fetal disorders, rapid postoperative recovery of gastrointestinal tract functions.

Keywords: acute appendicitis, pregnancy, laparoscopic appendectomy.

ORCID and contributionship:

Inna I. Petrashenko: 0000-0003-4964-2525 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Inna I. Petrashenko

Dnipro, Dnipro State Medical University,
Surgery No 3 and Orthopedics and Traumatology Department
9, Vernadskogo St., Dnipro 49044, Ukraine
tel: +380956014415, e-mail: innapetra@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.144

УДК 616.24:616.12-008.331.1

Петров Є. Є.¹, Бурмак Ю. Г.², Треумова С. І.¹,

Іваницька Т. А.¹, Савчук Т. А.³

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ЛЕГЕНЕВЕ СЕРЦЕ БРОНХО-ЛЕГЕНЕВОГО ГЕНЕЗУ В СТАДІЇ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ ТА В УМОВАХ ЙОГО КОМОРБІДНОСТІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

¹ Полтавський державний медичний університет, Україна

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

³ Комунальне підприємство «4-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», Полтава, Україна

Мета – дослідити та проаналізувати особливості змін окремих показників системи гемостазу та визначити їх можливу роль у формуванні судинних уражень хворих на хронічне легеневе серце бронхо-легеневого ґенезу в стадії декомпенсації та в умовах коморбідності з гіпертонічною хворобою.

Матеріал та методи. Проведено ретроспективне вивчення та аналіз показників системи гемостазу (кількість тромбоцитів, тромбіновий час, протромбіновий час, антитромбін-III, толерантність плазми до гепарину, плазміновий лізис, фібриноген, розчинний фібрин) у 96 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із хронічним легеним серцем в стадії декомпенсації з ознаками недостатності кровообігу II ст. (середній вік - 57,5±1,2 роки), серед яких 32 хворих з ізольованою патологією склали групу зіставлення, а 64 хворих, що мали коморбідну гіпертонічну хворобу II стадії (2 ступінь артеріальної гіпертензії) – основну групу. Результати дослідження порівнювались між групами хворих та з показниками практично здорових осіб (n=15).

Результати дослідження певною мірою свідчили про наявність у хворих на декомпенсоване хронічне легеневе серце бронхо-легеневого ґенезу значного підвищення коагуляційного потенціалу, підвищення активності системи фібринолізу, а також порушення зовнішнього шляху згортання крові, що не виключає зміни вмісту/активності ряду прокоагулянтних факторів та може розглядатися як результат їхнього підвищеного споживання. У пацієнтів на хронічне легеневе серце з коморбідною гіпертонічною хворобою вищевказані зміни були особливо виразними (це стосується усіх показників, які визначалися). Отримані дані певною мірою підтверджують думку дослідників стосовно того, що поряд із хронічним системним запаленням та оксидативним стресом, порушення у системі згортання крові із підвищенням коагуляційного потенціалу та активація тромбоцитів - спільні патогенетичні ланки розвитку хронічного обструктив-

ного захворювання легень та серцево-судинної патології і, зокрема, гіпертонічної хвороби.

Висновки. У хворих на хронічне легеневе серце бронхо-легеневого ґенезу в стадії декомпенсації особливістю змін системи гемостазу є підвищення її коагуляційного потенціалу, при цьому найбільш значущі його прояви із активацією та одночасним пригніченням фібринолітичної активності притаманні хворим саме в умовах коморбідного перебігу із гіпертонічною хворобою, що можливо розглядати як прояви хронічного синдрому дисемінованого внутрішньо судинного згортання.

Підвищений коагуляційний потенціал системи гемостазу у хворих на декомпенсоване хронічне легеневе серце бронхо-легеневого ґенезу слід розглядати як маркер ризику розвитку тромбогенних судинних ускладнень, що потребує проведення періодичного моніторингу її показників.

Ключові слова: хронічне легеневе серце, гіпертонічна хвороба, коморбідність, система гемостазу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідницької роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики», № державної реєстрації 0119U1028.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), як багатоконпонентне респіраторне захворювання, на сьогоднішній день є однією з провідних проблем охорони здоров'я, при цьому констатується прискорене зростання поширеності ХОЗЛ, що спостерігається в усьому світі [1]. ХОЗЛ є провідною причиною розвитку хронічного легеневого серця (ХЛС), наявність котрого визначає

несприятливий результат - за летальністю хвороба посідає третє місце, поступаючись лише артеріальній гіпертензії (АГ) та ішемічній хворобі серця [2]. Роботи останніх років доводять несприятливий, обтяжуючий вплив на перебіг ХОЗЛ коморбідної патології і, перш за все, - патології серцево-судинної системи [3] - саме кардіоваскулярні причини призводять до летального наслідку майже у 25% таких хворих [4, 5], що підкреслює також і медико-соціальну значущість цієї проблеми. Серед найбільш поширеної коморбідної з ХОЗЛ патології серцево-судинної системи є гіпертонічна хвороба (ГХ) - вона посідає провідне місце, а їхнє поєднання може сягати 75% [6]. Наявність викладеного вище передбачає більш детальне вивчення різноманітних патогенетичних механізмів, що залучені до формування означеної коморбідної патології, із визначенням диференційованих підходів до діагностики і лікування у випадках порушення системної кардіогемодинаміки.

Про важливість змін стану гемокоагуляційної ланки гомеостазу як у хворих на ХОЗЛ, так і на ГХ висвітлено у ряді публікацій, інколи - суперечливих, про що автори нагадували в минулій роботі, присвяченій цій тематиці. Попередні дослідження хворих на компенсоване ХЛС бронхо-легеневого ґенезу показали, що характер змін показників системи гемостазу загалом відбиває наявність синдрому гіперкоагуляції, при цьому найбільша виразність таких змін і пригнічення фібринолітичної активності притаманна саме хворим із коморбідною ГХ [7]. Проте залишилися невизначеними деякі питання і, зокрема, особливості змін системи гемостазу у пацієнтів на ХЛС бронхо-легеневого ґенезу в стадії декомпенсації. Роботи щодо їхнього вивчення у хворих на декомпенсоване ХЛС при поєднанні з ГХ не є багаточисельними, що і зумовило проведення цього дослідження.

Мета дослідження. Дослідити та проаналізувати особливості змін окремих показників системи гемостазу та визначити їх можливу роль у формуванні судинних уражень хворих на ХЛС бронхо-легеневого ґенезу в стадії декомпенсації та в умовах коморбідності з ГХ.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети проведено ретроспективне вивчення та аналіз показників системи гемостазу у 96 хворих на ХОЗЛ [8, 9, 10] із ХЛС [11] в стадії декомпенсації з ознаками недостатності кровообігу II ст. [11] (жінок – 34, чоловіків – 62, середній вік - $57,5 \pm 1,2$ роки), серед яких 32 хворих з ізольованою патологією склали групу зіставлення, а 64 хворих, що мали коморбідну ГХ II стадії (2 ступінь АГ) [12, 13] – основну групу. Групи хворих не відрізнялись за статтю, віком і тривалістю перебігу захворювання; лікування хворих на ХЛС

бронхо-легеневого ґенезу і ГХ проводилося згідно з вимогами уніфікованих протоколів. Дослідження проводилося на базі терапевтичних відділень комунального підприємства «4-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», які є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Полтавського державного медичного університету.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

У хворих на ХОЗЛ із ХЛС оцінка ступеня тяжкості недостатності кровообігу проводилася відповідно до класифікації Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України (2003), згідно якої групування хворих відбувається за наявністю проявів недостатності лише у великому колі кровообігу.

Оцінка судинно-тромбоцитарної і плазмової ланок гемостазу визначалась за кількістю тромбоцитів (за G. Brecher et al.), тромбінового часу (за Е. Д. Гольдберг), протромбінового часу (за В. П. Балуда), антитромбіну-III, толерантності плазми до гепарину, плазмінового лізису (за методами Е. Д. Гольдберг), фібриногену, розчинного фібрину (за Т. Н. Горшковой та Х. Д. Ломазовой). Отримані результати дослідження порівнювались між групами хворих та з показниками практично здорових осіб ($n=15$), гендерно-вікова структура яких не відрізнялась від обстежених хворих. Статистичну обробку результатів проводили методом параметричної статистики, оцінювали середні значення (M), помилку середніх величин (m) та вірогідність відмінностей (за t -критерієм Ст'юдента).

Результати дослідження та їх обговорення. Результатами проведеного дослідження було з'ясовано (**рисунки**), що у хворих на ХЛС бронхо-легеневого ґенезу в стадії декомпенсації відбувалися зміни всіх аналізованих показників гемостазу. Так, вірогідними, порівняно з практично здоровими особами, були підвищення кількості тромбоцитів (Tr) ($330,0 \pm 5,0$ Г/л порівняно з $280,0 \pm 10,0$ Г/л), тромбінового часу ($TЧ$) ($25,5 \pm 0,9$ с проти $14,6 \pm 0,8$ с), протромбінового часу ($ПТЧ$) ($26,3 \pm 0,5$ с проти $16,4 \pm 0,6$ с) ($p < 0,001$ в усіх випадках) та вмісту фібриногену (Fg) - $5,5 \pm 0,7$ г/л проти $2,42 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,01$). Спостерігалось також

вірогідне ($p < 0,05$) підвищення вмісту розчинного фібрину (РоФ) – до $1,2 \pm 0,2$ ум.од. (в контролі – $0,52 \pm 0,02$ ум.од.), достовірне зниження толерантності плазми до гепарину (ТПГ) ($220,0 \pm 3,0$ с проти $360,0 \pm 12,0$ с, $p < 0,001$) та антитромбіну-III (Ат-III) ($17,2 \pm 0,8$ % проти $20,9 \pm 0,4$ %, $p < 0,01$) за наявності тенденції до зростання показника плазмінового лізису (ПлЛ). Виявлені зміни в аналізованих показниках згортання крові хворих на ХЛС бронхо-легеневого ґенезу в стадії декомпенсації відбивали загалом наявність істотно підвищеного тромбогенного потенціалу системи гемостазу.

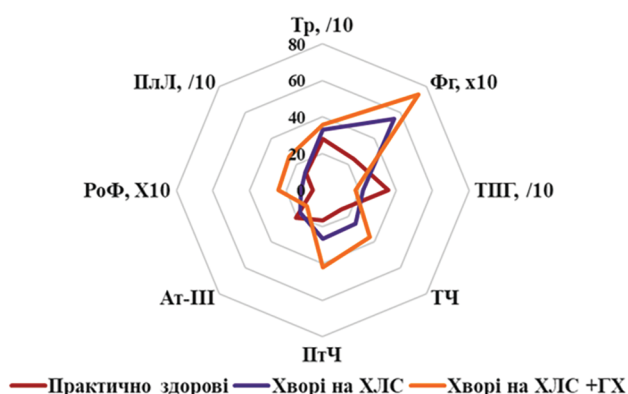


Рисунок – Показники гемостазу у хворих на декомпенсоване ХЛС та в умовах його поєднання з ГХ

Більш значущими були зміни показників системи гемостазу у хворих на ХЛС в стадії декомпенсації із коморбідною ГХ, при цьому серед суттєво підвищених (порівняно з практично здоровими особами) також були кількість Тр ($360,0 \pm 4,0$ Г/л), вміст Фг – в 3,1 рази ($7,4 \pm 0,7$ г/л), підвищення ТЧ – в 2,5 рази ($36,2 \pm 0,8$ с), в 2,6 рази – ПтЧ ($42,0 \pm 0,5$ с) і, на відміну від пацієнтів з ізольованим ХЛС, ПлЛ – в 2,0 рази ($260,0 \pm 3,0$ с) ($p < 0,001$ в усіх випадках). Відмічалось також суттєве (в 2,0 рази) зниження ТПГ ($180,0 \pm 3,0$ с) і Ат-III (в 1,7 рази – до $12,0 \pm 0,4$ %) ($p < 0,001$ в усіх випадках) і, водночас, спостерігалось у 4,6 рази збільшення вмісту РоФ ($2,4 \pm 0,3$ ум. од., $p < 0,002$), що свідчило про активацію проміжних ланок тромбоутворення. Необхідно підкреслити, що у хворих із коморбідною патологією, порівняно із хворими на декомпенсоване ХЛС бронхо-легеневого ґенезу, були суттєво підвищеними такі показники, як тромбіновий час (в 1,4 рази, $p < 0,001$), протромбіновий час (в 1,6 рази, $p < 0,001$), плазміновий лізис (в 1,9 рази, $p < 0,001$), розчинний фібрин (в 2,0 рази, $p < 0,01$), а зниженими – показники толерантності плазми до гепарину (в 1,2 рази, $p < 0,001$) і антитромбін-III (в 1,4 рази, $p < 0,001$) і, при цьому, спостерігалась тенденція до збільшення вмісту фібриногену.

Таким чином, отримані в дослідженні результати є свідченням наявності у хворих на декомпенсоване ХЛС бронхо-легеневого ґенезу значного підвищення коагуляційного потенціалу, підвищення активності системи фібринолізу, а також порушення зовнішнього шляху згортання крові, що не виключає зміни вмісту/активності ряду прокоагулянтних факторів та може розглядатися як результат їхнього підвищеного споживання. У пацієнтів на ХЛС з коморбідною ГХ вищевказані зміни були особливо виразними (це стосується усіх показників, у т.ч. достовірного збільшення часу плазмінового лізису, що, поряд з активацією системи фібринолізу, свідчить про істотне її пригнічення).

Вищевикладені дані загалом узгоджуються з результатами інших досліджень [14], якими підкреслено суттєву роль системи гемостазу в розвитку ХЛС і прогресуванні ХСН у хворих на ХОЗЛ, подібні зміни можуть розглядатися як хронічний синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), основою формування якого є ХОЗЛ із подальшим розвитком ХЛС бронхо-легеневого ґенезу.

Коморбідна патологія і, зокрема, ГХ накладає негативний вплив на функціонування системи гемостазу не лише у хворих на ХОЗЛ різного ступеню важкості [15], на компенсоване ХЛС бронхо-легеневого ґенезу [7], але значно більшою мірою – у пацієнтів на ХЛС у стадії декомпенсації, що показали отримані в роботі дані. Результати отриманих досліджень певною мірою підтверджують думку дослідників [16, 17] стосовно того, що поряд із хронічним системним запаленням та окисативним стресом, порушення у системі згортання крові із підвищенням коагуляційного потенціалу та активація тромбоцитів – спільні патогенетичні ланки розвитку ХОЗЛ та серцево-судинної патології і, зокрема ГХ, що, безумовно, віддзеркалюється у випадку їхнього коморбідного перебігу як надважлива складова частина «синдрому взаємного обтяження».

Таким чином, викладене вище свідчить про наявність найбільшої виразності змін системи гемостазу у хворих на коморбідну патологію та дозволяє констатувати наступне.

Висновки

1. У хворих на ХЛС бронхо-легеневого ґенезу в стадії декомпенсації особливістю змін системи гемостазу є підвищення її коагуляційного потенціалу, при цьому найбільш значущі його прояви із активацією та одночасним пригніченням фібринолітичної активності притаманні хворим саме в умовах коморбідного перебігу із ГХ, що можливо розглядати як прояви хронічного ДВЗ-синдрому.

2. Підвищений коагуляційний потенціал системи гемостазу у хворих на декомпенсоване ХЛС бронхо-легеневого ґенезу слід розглядати як маркер ризику розвитку тромбогенних судинних ускладнень, що потребує проведення періодичного моніторингу її показників з метою запобігання розвитку серцево-судинних подій як при

ізолюваному перебігу ХЛС, так і в умовах коморбідності з ГХ.

Перспективи подальших досліджень. З урахуванням отриманих у дослідженні даних у подальшому є доцільним вивчення особливості змін функції ендотелію в залежності від тяжкості ХЛС та коморбідної ГХ.

References

1. Mostovoy YuM. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen. Klyuchovi pytannya [Chronic obstructive pulmonary disease. The key questions]. Ukr Med Chasopys. 2016 Serp 25;4(114):63-5. [Ukrainian]
2. Konoplova LF, Rudenko YuV. Khronichne lehenneve sertse [Chronic cor pulmonale]. U kn: Amosova KM, Red. Vnutrishnya medytsyna. K: Medytsyna; 2009; 2: 158-78. [Ukrainian]
3. Pavlov P, Ivanov Y, Glogovska P, Popova T, Borisova E, Nozharov V. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2012 Sep 1;40(56):986.
4. Berezin AYe. Khronicheskaya obstruktyvnaya bolezni legkikh i kardiovaskulyarnyy risk [Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular risk]. Ukr Med Chasopys. 2009; 2(70):62-9. [Russian]
5. Coughy GE, Ramsay EN, Vitry AI, Gilbert AL, Luszc MA, Ryan P, et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study. J Epidemiol Community Health. 2010 Dec; 64(12):1036-42. PMID: 19854745. doi: 10.1136/jech.2009.088260
6. Chandy D, Aronow WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. Integr Blood Press Control. 2013;6:101-9. PMID: 23901294. PMCID: PMC3724277. doi: 10.2147/IBPC.S33982
7. Petrov YeYe, Burmak YuG, Treumova SI, Ivanyts'ka TA. Porivnyal'na kharakterystyka deyakikh pokaznykiv systemy hemostazu u khvorykh na kompensovane khronichne lehenneve sertse bronkho-lehennevoho genezu ta v umovakh yoho komorbidnosti z hipertoničnoy khvoroboyu [Comparative characteristics of some hemostasis system indices in the patients with compensated chronic cor pulmonale of broncho-pulmonary genesis and in conditions of its comorbidity with hypertensive disease]. Visnyk problem biolohiyi i medytsyny. 2021;1(159):109-12. [Ukrainian]. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-109-112
8. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 27 chervnya 2013 №555. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya leheni. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Chronic obstructive pulmonary disease. Adapted evidence-based clinical guideline]. [Ukrainian]. Available from: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555_hozl_kn.pdf
9. Feshchenko Yul, Gavrysyuk VK, Dzyublyk OYa, Mostovoy YuM, Pertseva TO, Polyanska MO, ta in. Adaptovana klinichna nastanova: khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen [Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease] Ukr Pulmon Zh. 2020;3:5-36. [Ukrainian]. doi: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36
10. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 report. 2020. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINALver1.2-03Dec19_WMV.pdf
11. Gavrysyuk VK. Khronicheskoye legochnoye serdtse. [Chronic cor pulmonale] Praktychna angiologiya. 2008;4(15). [Russian]. Available from: <https://angiology.com.ua/ua/archive/2008/4%2815%29/article-155/hronicheskoe-legochnoe-serdtse->
12. Nastanova ta klinichnyy protokol nadannya medychnoyi dopomohy «Arterialna hipertenzija» [Guideline and clinical protocol of medical care «Arterial hypertension»]. K; 2012. 107 s. [Ukrainian]
13. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2013 Jul 21;34(28):2159-219. PMID: 23771844. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151
14. Chesnikova AI. Osobennosti sostoyaniya systemy gemostaza na etapakh razvitiya i progressirovaniya khronicheskogo legochnogo serdtsa [Hemostasis at various stages of chronic pulmonary heart development]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2006;5(2):50-56. [Russian]
15. Samoylova SO, Plyanova OM, Shkala LV. Analiz zmin systemy zhortannya krovi u khvorykh na hipertoničnu khvorobu v poyednanni z khronichnym obstruktyvnym zakhvoryuvannyam lehen' riznoho stupenya vazhkosti [The analysis of blood coagulation system's changes in the patients with hypertensive disease in combination with chronic cor pulmonale of different degree severity]. ScienceRise. Medical science. 2017;4:41-5. [Ukrainian]. doi: 10.15587/2519-4798.2017.100358

16. Austin V, Crack PJ, Bozinovski S, Miller AA, Vlahos R. COPD and stroke: are systemic inflammation and oxidative stress the missing links? Clin Sci (Lond) 2016;130:1039–50. PMID: 27215677. PMCID: PMC4876483. doi: 10.1042/CS20160043
17. Zirlik A, Bode Ch, Gawaz M. Platelets, Haemostasis and Inflammation. Springer; 2017. 300 p. doi: 10.1007/978-3-319-66224-4

UDC 616.24:616.12-008.331.1

The Peculiarities of Some Indices of Hemostasis System Changes in the Patients with Chronic Cor Pulmonale of Broncho-Pulmonary Genesis during Decompensation Stage and in Conditions of its Comorbidity with Hypertensive Disease
Petrov Ye. Ye., Burmak Yu. G., Treumova S. I., Ivanytska T. A., Savchuk T. A.

Abstract. The purpose of the study is to research and analyze the peculiarities of some indices of hemostasis system changes and define their possible role in the formation of a vascular lesion in the patients with chronic cor pulmonale of broncho-pulmonary genesis during decompensating stage and in conditions of its comorbidity with hypertensive disease.

Materials and methods. The retrospective study and analysis of indices of hemostasis system (platelet count, thrombin time, prothrombin time, antithrombin - III, plasma tolerance to heparin, plasmin lysis, fibrinogen, soluble fibrin) in 96 patients with chronic obstructive pulmonary disease and decompensated chronic cor pulmonale with signs of circulatory insufficiency of the 2nd stage (female – 34, male – 62, mean age – 57.5±1.2) were carried out. 32 patients with the isolated pathology formed the comparative group whereas 64 patients with the comorbid hypertensive disease of the 2nd stage, of the 2nd degree of arterial hypertension, built the main group. The obtained research results of the patients of the main and comparative groups were compared both in groups and with the indices of practically healthy individuals (n = 15) of the same gender and age.

Results and discussion. The obtained results indicated to a certain extent the presence of a significant increase of coagulation potential, an increase of fibrinolysis system activity and the disorder of “external way” of blood coagulation. It doesn't exclude the change of procoagulant factors content/activity and can be considered as a result of their intensive using. The foregoing changes were the most significant (it concerns all indices) in the patients with chronic cor pulmonale and comorbid hypertensive disease. Our results confirm to a certain extent the following idea of scientists. Hypercoagulation and activation of the platelets together with the chronic systemic inflammation and oxidative stress are general pathogenic mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases, particularly of the arterial hypertension. It is reflected clearly as a very important constituent part of “mutual burden” syndrome in case of a comorbid course.

Conclusion. The peculiarity of the hemostasis system changes in patients with decompensated chronic cor pulmonale of broncho-pulmonary genesis is an increase of its coagulation potential; the most significant its manifestations with activation and simultaneous suppression of fibrinolytic activity are typical of the patients with the comorbid hypertensive disease (it can be considered as manifestations of the chronic disseminated intravascular coagulation syndrome).

The increased coagulation potential of a hemostasis system in the patients with decompensated chronic cor pulmonale of broncho-pulmonary genesis should be considered as a marker of the risk of the thrombogenic vascular complications development; it is necessary to carry out the periodical monitoring of its indices with the purpose of prevention of the development of cardiovascular events both in the isolated course of chronic cor pulmonale and in the conditions of comorbidity with hypertensive disease.

Keywords: chronic cor pulmonale, hypertensive disease, comorbidity, hemostasis system.

ORSID and contributionship:

Yevhen Ye. Petrov : 0000-0003-0151-7696 ^{A,B,C,D}

Yuriy G. Burmak : 0000-0002-2458-6005 ^{E,F}

Svitlana I. Treumova : ^{A,B}

Tetyana A. Ivanytska : 0000-0002-2556-7658^{B,C}

Tetyana A. Savchuk : ^B

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
 C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
 E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Yevhen Ye. Petrov**

Poltava State Medical University,

Department of Propaedeutics of Internal Medicine with Care of Patients,

General Practice-Family Medicine

23, Shevchenko St., Poltava 36000, Ukraine

tel: +380978214020, e-mail: ye.petrov.2017@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.150

УДК 618.12-002-036.12-036.838-06-07-085-059

Постолєнко В. Ю., Авраменко Н. В.,

Барковський Д. Є.

СТАН МІКРОФЛОРИ ТА СТУПІНЬ ВИРАЖЕНОСТІ МІСЦЕВОГО ІМУННОГО ЗАХИСТУ В ЕНДОМЕТРІЇ ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ, ЩО РОЗВИВАЄТЬСЯ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ ПОЄДНАНОГО З БАКТЕРІАЛЬНИМ ВАГІНОЗОМ

Запорізький державний медичний університет, Україна

Метою роботи було оцінити таксономічний профіль мікробіоти та стан місцевого імунітету в ендометрії жінок з безпліддям за умов хронічного ендометриту поєднаного з бактеріальним вагінозом.

Матеріали та методи. В дослідженні прийняли участь 40 жінок репродуктивного віку, середній вік яких складав $33 \pm 4,2$ роки. Діагностику ендометриту в хронічній формі проводили за клінічною симптоматикою, анамнезом хвороби, вискоблюванням, ендоскопічним та ультразвуковим дослідженнями. Діагностику бактеріального вагінозу в пацієнток проводили за виявленням підвищення рН вагінального секрету $>4,5$, наявністю гомогенних вагінальних виділень із неприємним запахом, виявленням вагінальних епітеліоцитів з адгезованими на них грамваріабельними мікроорганізмами, виявленням «рибного» запаху.

Результати. Показано, що зниження рівня Т-хелперів та підвищення рівня Т-супресорів/кілерів в ендометрії посилюються у пацієнток, у яких хронічний ендометрит розвивається на фоні бактеріального вагінозу. Так, рівень $CD4^+$ -клітин знижувався у 1,6 рази, а рівень $CD8^+$ -клітин підвищувався у 1,9 рази порівняно з показником здорових жінок. На цьому фоні знижувався рівень В-лімфоцитів та IgA в ендометрії жінок з хронічним ендометритом та бактеріальним вагінозом.

Висновки. Розвиток хронічного ендометриу асоційований з підвищенням частоти детекції та кількісного вмісту в ендометрії *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, бактерій родини *Enterobacteriaceae*, виявленням *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* порівняно із показниками здорових жінок. Розвиток бактеріального вагінозу супроводжується виявленням в ендометрії нових видів мікроорганізмів – *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*

Дисбаланс мікрофлори ендометрію супроводжується достовірними порушеннями місцевого клітинного та гуморального імунного захисту, який виражається зниженням рівня Т-хелперів, В-лімфоцитів та IgA з одночасним підвищенням Т-супресорів/кілерів у жінок з хронічним енде-

метритом. Встановлені зміни посилюються при бактеріальному вагінозі.

Ключові слова: мікрофлора, ендометрій, хронічний ендометрит, бактеріальний вагіноз, безпліддя, місцевий імунітет.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО ЗДМУ «Корекція репродуктивних порушень у подружніх пар, що страждають на непліддя, в умовах великого промислового центру», № держ. реєстрації 0118U007140.

Вступ. Проблема інфекцій статевих органів сьогодні одна з найзначимих в клінічній медицині, оскільки актуальність її вивчення визначається не тільки рівнем захворюваності, але й наслідками для репродуктивного здоров'я жінок [1]. У здорових жінок репродуктивного віку типова мікрофлора статевих органів включає аеробну мікрофлору, факультативні анаеробні та облигатні анаеробні види бактерій [2]. У вагінальній мікрофлорі більшості жінок переважають лактобактерії. Мікробіота статевих органів у жінок, як правило, існує симбіотично з макроорганізмом і, як вважають [3, 4], захищає від патогенних бактерій через вироблення молочної кислоти та антимікробних побічних продуктів метаболізму, а також шляхом активації імунної системи. Проте, значне збільшення кількості лактобактерій збільшує ризик зараження інфекціями, що передаються статевим шляхом [5]. Причому, інфекція висхідним шляхом може поширитися у статеві органи.

Бактеріальний вагіноз – поширене явище серед жінок репродуктивного віку, який характеризується інфекційним ураженням нижніх статевих шляхів та змінами нормальної мікрофлори піхви. Одним із ускладнень бактеріального вагінозу може бути хронічний ендометрит – хронічне запалення внутрішнього шару матки (ендометрію) [6]. Розвиток хронічного ендометриу призводить до порушень менструального циклу, маткових кровотеч, до безпліддя або невиношування вагітності. Запальні зміни в ендометрії під час хронічного

ендометриту супроводжуються порушеннями імплантації заплідненої яйцеклітини в матці або сприяють відторгненню ембріону відразу після імплантації [7].

В генезі ендометріальної дисфункції при хронічному ендометриті провідна роль належить порушенням рецептивності ендометрія, змінам місцевого імунітету, що виражається патологією репродуктивної функції [8]. Окрім того, причинами розвитку патологічного процесу в ендометрії можуть бути зміни стану місцевого імунітету (Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, імуноглобуліну А (IgA), циркулюючих імунних комплексів), ендокринні розлади, антибактеріальна терапія, супутні запальні захворювання жіночих статевих органів, хірургічні та діагностичні втручання, застосування контрацептивів (пероральних, внутрішньоматкових) [9].

Слід підкреслити, що при хронічному ендометриті основною проблемою є порушення рецепторного профілю ендометрія, оскільки запальний процес служить кофактором і призводить до зниження експресії рецепторів за рахунок порушення кровообігу тканини і фіброзу в стромі ендометрія [8].

Мета роботи. Вивчити таксономічний профіль мікробіоти та стан місцевого імунітету в ендометрії жінок з безпліддям за умов хронічного ендометриту поєданого з бактеріальним вагінозом.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження включили 28 жінок репродуктивного віку, середній вік яких складав $33 \pm 4,2$ роки, які звернулися за медичною допомогою з приводу вирішення репродуктивних проблем (безпліддя). Контрольну групу склали 12 здорових жінок. Огляд пацієнтів та лабораторне дослідження біологічного матеріалу проводили на базі гінекологічного відділення комунального неприбуткового підприємства «Обласний медичний центр репродукції людини» Запорізької обласної ради.

Критерії включення: репродуктивний вік 21-45 років, регулярний менструальний цикл; інтервальный період, обтяжений гінекологічним анамнезом: безпліддя, хронічний ендометрит, бактеріальний вагіноз.

Критерії виключення: онкологічні захворювання; гормональна і внутрішньоматкова контрацепція; антибактеріальна терапія протягом чотирьох тижнів до обстеження.

Усіх жінок розділили на три групи: I група – 12 здорових жінок, які не мали ознак хронічного ендометриту та склали контрольну групу; II група – пацієнтки з вираженим хронічним ендометритом ($n = 16$); III група – пацієнтки, у яких хронічний ендометрит розвивався на фоні бактеріального вагінозу ($n = 12$).

При діагностиці ендометриту в хронічній формі, крім клінічної симптоматики й анамнезу хво-

роби, проводили ендоскопічне та ультразвукове дослідження. За допомогою діагностичного вискоблювання слизової оболонки матки підтверджували діагноз хронічного ендометриту. Діагностику бактеріального вагінозу в пацієнтів групи III проводили за виявленням таких симптомів (критерії Amsel, 1983): підвищення рН вагінального секрету $>4,5$; наявність гомогенних вагінальних виділень із неприємним запахом; виявлення вагінальних епітеліоцитів з адгезованими на них грамваріабельними мікроорганізмами; виявлення «рибного» запаху.

Дослідження проводили у другій фазі менструального циклу (18–23-й день). Аспірат ендометрія для дослідження мікрофлори відбирали за допомогою пристрою для отримання ендометральної цитології Endobrush Standard for Endometrial Cytology (Laboratoire C.C.D.; Франція). Техніка отримання зразків ендометрію включала кілька етапів: 1) шийку матки обробляли тампоном, змоченим 0,05%-м розчином хлоргексидину; 2) не торкаючись стінок піхви, в порожнину матки вводили пристрій; 3) зразок ендометрію переносили в рідину PreservCyt Solution для вивчення клітинних зразків під час діагностики *in vitro*. Набір реактивів містив суміш для ПЛР-ампліфікації, специфічну для визначення загальної бактеріальної маси, що дозволяє провести оцінку 24 груп мікроорганізмів. ПЛР в реальному часі проводили згідно з інструкцією виробника в ампліфікаторі з детекцією результатів в режимі реального часу детектуючим ампліфікатором. Кількість мікроорганізмів виражали в геномних еквівалентах на мл (ГЕ/мл).

З метою вивчення місцевого імунітету використовували антитіла до CD4 (Т-лімфоцити – хелпери) клон SP35, CD8 (Т-лімфоцити – супресори/кілери) клон SP57, CD20 (зрілі В – лімфоцити) клон L26 фірми «DAKO», (Данія). Стан гуморальної ланки місцевого імунітету в ендометрії оцінювали за рівнем IgA, який визначали імуноферментним методом («Humalalyzer 2000»).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі пацієнтки були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

Для оцінки достовірності відмінностей між середніми показниками досліджуваних груп розраховували критерії Манна-Уїтні (при порівнянні показників між двома досліджуваними групами) і

Краскела- Уоллеса (при порівнянні показників між трьома досліджуваними групами) в програмі IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp.; США). У всіх випадках відмінності інтерпретували як достовірні при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Однією з причин розвитку хронічного ендометриу є порушення нормальної мікрофлори піхви, яка в нормі забезпечує колонізаційну резистентність генітального тракту та попереджає заселенню піхви патогенною мікрофлорою або попереджає надмірне розмноження умовно-патогенної мікрофлори [10]. Зміни бактеріальної мікрофлори піхви можуть відображатися у змінах складу мікрофлори ендометрію.

Аналіз мікробіому ендометрію здорових жінок показав, що у порожнині матки наявна мікробна флора, що підтверджує факт про нестерильність порожнини цього репродуктивного органу [11, 12]. Так, у 83% зразках ендометрію здорових жінок було виявлено *Lactobacillus spp.*, у 75% – *Eubacterium spp.*, у 58% – *Staphylococcus spp.*, у 33% – *Enterobacteriaceae*, у 25% – *Candida spp.*, у 25% – *Mycoplasma hominis* (табл. 1).

Виявлений бактеріальний фон ендометрію здорових жінок, очевидно, має значення для імплантації ембріона, оскільки відомо, що наявність молочнокислих бактерій (*Lactobacillus spp.*) в ендометрії сприяє цьому процесу [12].

Оскільки хронічний ендометрит – стійке запалення слизової оболонки ендометрію, яке викликається наявністю бактеріальних збудників у порож-

нині матки [2], то доречно проаналізувати частоту виявлення різних видів бактерій у цієї групи пацієнтів. Результати проведених досліджень показали, що найпоширенішими бактеріями у пацієнтів з хронічним ендометритом є *Staphylococcus spp.* зустрічається у 75% пацієнток, *Streptococcus spp.* – у 58%, *Enterobacteriaceae* – у 50%, *Enterococcus faecalis* – у 37,5 %, *Gardnerella vaginalis* – у 31,3%, *Mycoplasma spp.* – у 25 %, *Eubacterium spp.* – 25%, *Candida spp.* – 26,9 %, *Atopobium vaginae* – 18,8% та інші патогени, пов'язані з інфекціями статевих шляхів, а саме: *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae* (табл. 1).

Отже, за умов розвитку хронічного ендометриу підвищується частота виявлення у жінок умовно-патогенних та патогенних бактерій. Водночас, *Lactobacillus spp.* зустрічається лише у 43,8% жінок з хронічним ендометритом (табл. 1).

Аналіз частоти виявлення різних видів бактерій у пацієнток з хронічним ендометритом та бактеріальним вагінозом показав, що у результаті дисбалансу мікрофлори піхви, що супроводжує бактеріальний вагіноз, змінюється і мікрофлора ендометрію. Так, у цієї групи пацієнток у мікробіомі ендометрію частіше зустрічаються облигатно-анаеробні бактерії – *Gardnerella vaginalis* зустрічається у 41% пацієнток, *Prevotella spp.* – у 41%, *Atopobium vaginae* – у 25%, *Mycoplasma* – у 50%, *Mobiluncus spp.* – у 41% (табл. 1).

Отже, розвиток хронічного ендометриу супроводжується збільшенням частоти виявлення різноманітнішого спектру мікробіоти в ендометрії матки. Розвиток хронічного ендометриу на фоні бактеріального вагінозу збільшує частоту виявлення саме умовно-патогенної анаеробної мікрофлори у ендометрії порівняно із жінками без бактеріального вагінозу. Встановлений факт спонукає нас до кількісного визначення бактеріальної мікрофлори в ендометрії матки.

Результати аналізу кількісного вмісту мікроорганізмів в ендометрії здорових жінок показали, що домінуючою мікрофлорою є *Lactobacillus spp.*, кількість яких становить 129×10^3 ГЕ/мл, що відповідає 94,9% усієї

Таблиця 1 – Частота виявлення різних видів мікроорганізмів у пацієнток з хронічним ендометритом та бактеріальним вагінозом

Здорові жінки		Пацієнтки з хронічним ендометритом		Пацієнтки з хронічним ендометритом та бактеріальним вагінозом	
Мікроорганізми	%	Мікроорганізми	%	Мікроорганізми	%
<i>Lactobacillus spp.</i>	83	<i>Staphylococcus spp.</i>	75	<i>Staphylococcus spp.</i>	75
<i>Eubacterium spp.</i>	75	<i>Streptococcus spp.</i>	58	<i>Streptococcus spp.</i>	66
<i>Staphylococcus spp.</i>	58	<i>Enterobacteriaceae</i>	50	<i>Enterobacteriaceae</i>	66
<i>Enterobacteriaceae</i>	33	<i>Lactobacillus spp.</i>	43	<i>Enterococcus faecalis</i>	58
<i>Candida spp.</i>	25	<i>Enterococcus faecalis</i>	38	<i>Gardnerella vaginalis</i>	50
<i>Mycoplasma hominis</i>	25	<i>Gardnerella vaginalis</i>	31	<i>Mycoplasma spp.</i>	50
		<i>Mycoplasma spp.</i>	25	<i>Eubacterium spp.</i>	25
		<i>Eubacterium spp.</i>	25	<i>Gardnerella vaginalis</i>	41
		<i>Candida spp.</i>	27	<i>Prevotella spp.</i>	41
		<i>Atopobium vaginae</i>	19	<i>Mobiluncus spp.</i>	41
		<i>Ureaplasma urealyticum</i>	13	<i>Lactobacillus spp.</i>	33
		<i>Chlamydia trachomatis</i>	6	<i>Candida spp.</i>	33
		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	6	<i>Atopobium vaginae</i>	25
				<i>Ureaplasma urealyticum</i>	25
				<i>Chlamydia trachomatis</i>	25
				<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	17

мікрофлори піхви. При такому кількісному показнику колонізації співвідношення анаеробної флори до аеробної становить 10:1, кількість умовно-патогенних мікроорганізмів (*Staphylococcus spp.*, *Mycoplasma spp.* та ін.) досягає 7% (табл. 2).

Лактобацили є представниками нормальної вагінальної мікрофлори і можуть контамінувати в слизову оболонку матки, не викликаючи розвитку запального процесу, тобто їх наявність клінічно незначуща. Підвищений рівень *Lactobacillus spp.* у ендометрії здорових жінок може сприяти імплантації. Відомо, що середня стадія фази секреції – найкращий період для імплантації бластоцисти, оскільки в цей період в порожнину матки виділяється «живильне середовище», необхідне для трофіки бластоцисти, яке складається з глікогену, мукополісахаридів, глюкози [13]. Імовірно, глікоген в необхідній кількості присутній в ендометрії та служить субстратом для розмноження лактобацил, які, в свою чергу, створюють несприятливі умови для розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів і тим самим позитивно впливають на імплантацію [11, 13]. У здорових жінок лактобацили здатні продукувати пероксид гідрогену і, цим самим, пригнічувати ріст і перешкоджати розмноженню умовно-патогенних мікроорганізмів і облигатних анаеробів [13].

У групи пацієнток з хронічним ендометритом мікробіота ендометрія характеризувалася значним збільшенням кількості стрептококів ($1,2 \pm 0,213 \times 10^3$ ГЕ/мл, які не виявлялися у здорових жінок (табл. 2). Поряд з цим в ендометрії збільшувалася кількість стафілококів – в 1,4 рази і ентеробактерій – в 1,6 рази порівняно з показниками здорових жінок (табл. 2). У пацієнток з хронічним ендометритом виявлені такі мікроорганізми: *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, які у здорових жінок не виявлялися (табл. 2).

Поряд із підвищенням рівня умовно-патогенних мікроорганізмів, у жінок з ендометріозом спостерігається зниження в ендометрії концентрації *Lactobacillus spp.* до $(49 \pm 2,1) \times 10^3$ ГЕ/мл (у здорових жінок $(129 \pm 9,8) \times 10^3$ ГЕ/мл).

Аналіз бактеріальної мікрофлори в зразках ендометрію хворих хронічним ендометріозом та супутнім бактеріальним вагінозом показав зв'язок між хронічним ендометритом і більшістю асоційованих з бактеріальним вагінозом бактерій.

У групі жінок з хронічним ендометритом і бактеріальним вагінозом в ендометрії підвищується концентрація *Staphylococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* та виявляються нові види мікроорганізмів – *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, які не характерні для пацієнток з хронічним ендометріозом, але без бактеріального вагінозу (табл. 2).

Поряд з цим, при бактеріальному вагінозі спостерігається значне зниження концентрації лактобацил порівняно з показниками пацієнток з хронічним ендометритом без бактеріального вагінозу. Встановлений факт може призвести до значного зниження кислотності, що відбувається за рахунок сукупності дії й інших мікроорганізмів. Це свідчить про те, що бактеріальний вагіноз є полімікробним захворюванням та може ускладнювати перебіг хронічного ендометриту.

Результати отриманих досліджень дозволяють припустити наявність функціональної системи «мікробіота - ендометрій», яка характеризується переважанням лактобацил. В результаті дії факторів ризику при розвитку хронічного ендометриту та бактеріального вагінозу можлива зміна складу

Таблиця 2 – Концентрація мікроорганізмів у зразках ендометрію пацієнток з хронічним ендометритом та бактеріальним вагінозом

Мікроорганізми	Групи досліджуваних пацієнток		
	здорові жінки	пацієнтки з хронічним ендометритом	пацієнтки з хронічним ендометритом та бактеріальним вагінозом
	$\times 10^3$ ГЕ/мл (M $\pm$ m)	$\times 10^3$ ГЕ/мл (M $\pm$ m)	$\times 10^3$ ГЕ/мл (M $\pm$ m)
<i>Lactobacillus spp.</i>	129 $\pm$ 9,8	49 $\pm$ 2,1*	31 $\pm$ 2,1*.#
<i>Staphylococcus spp.</i>	6,2 $\pm$ 0,76	8,1 $\pm$ 0,67*	11,2 $\pm$ 0,987*.#
<i>Streptococcus spp.</i>	-	1,2 $\pm$ 0,213*	2 $\pm$ 0,43*
<i>Enterobacteriaceae</i>	4,1 $\pm$ 0,532	6,7 $\pm$ 0,175*	8,9 $\pm$ 0,781*.#
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	2,3 $\pm$ 0,098*	2,9 $\pm$ 0,165*
<i>Gardnerella vaginalis</i>	-	2,1 $\pm$ 0,132*	1,9 $\pm$ 0,210*
<i>Mycoplasma spp.</i>	0,6 $\pm$ 0,043	0,2 $\pm$ 0,01*	0,2 $\pm$ 0,021*
<i>Eubacterium spp.</i>	6,7 $\pm$ 1,09	1,1 $\pm$ 0,098*	0,8 $\pm$ 0,056*
<i>Prevotella spp.</i>	-	-	1,5 $\pm$ 0,123*.#
<i>Mobiluncus spp.</i>	-	-	2,1 $\pm$ 0,31*.#
<i>Candida spp.</i>	1,3 $\pm$ 0,21	0,8 $\pm$ 0,076*	0,4 $\pm$ 0,023*.#
<i>Atopobium vaginae</i>	-	0,2 $\pm$ 0,012*	0,6 $\pm$ 0,043*
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0,2 $\pm$ 0,01	0,3 $\pm$ 0,021	0,2 $\pm$ 0,014
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	0,4 $\pm$ 0,032*	0,4 $\pm$ 0,032*
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-	0,6 $\pm$ 0,032*	0,4 $\pm$ 0,023*.#

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових жінок, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи пацієнток, хворих хронічним ендометритом, $p < 0,05$.

мікрофлори в ендометрії з наступним негативним впливом ряду факторів патогенності, що призводить до порушення морфофункціонального стану ендометрію, пошкодження трофобласта, порушення процесів імплантації, що, в свою чергу, призводить до розвитку безпліддя [12]. Зміни мікробіоти в ендометрії можуть сприяти зниженню місцевого імунітету при хронічному ендометриті.

Патофізіологічні зміни в ендометрії при хронічному ендометриті (некротичні процеси в тканинах, кров'яні згустки, фібринові нитки) створюють сприятливі умови для росту і розвитку мікроорганізмів. Перераховані умови визначають адгезію і пене-трацію мікроорганізмів в тканину матки. У цьому випадку буде активуватися лімфоїдна тканина, яка намагатиметься обмежити і мінімізувати запальний процес. Цей процес може відбуватися за двома механізмами: 1) умовно-патогенні мікроорганізми зі своїми низькоімуногенними властивостями будуть ухилятися від контролювання системи імунітету; 2) високий ступінь поширення облігатних мікроорганізмів створює умови для здійснення їх патогенності [14].

Результати дослідження імунологічно статусу ендометрію здорових жінок показали наявність в ендометрії Т-хелперів та Т-супресорів/кілерів (рис. 1). Це може мати позитивне значення для настання та перебігу вагітності, оскільки стимуляція росту і диференціювання тканин плода відбувається під впливом гуморальних факторів імунітету, коли починається вироблення цитокінів, які залучаються в плаценту під впливом Т-лімфоцитів [15, 16].

Аналіз показників місцевого імунітету в ендометрії пацієнток, хворих хронічним ендометритом показав зниження рівня CD4⁺-клітин (Т-хелперів) з одночасним підвищенням рівня CD8⁺-клітин (Т-супресорів/кілерів). Так, середній рівень CD4⁺-клітин був достовірно знижений і складав (31,5±2,95)% порівняно з показником групи здорових жінок (41,8±4,38)%. Водночас, у хворих жінок спостерігалось підвищення рівня CD8⁺-клітин до показника (26,1±1,84)% порівняно з показником групи порівняння (17,4±1,25)% (рис. 1).

Зниження рівня Т-хелперів та підвищення рівня Т-супресорів/кілерів посилюються у пацієнток, у яких хронічний ендометрит розвивається на фоні бактеріального вагінозу (рис. 1). Так, рівень CD4⁺-клітин знижується у 1,6 рази (до показника (26,8±1,921)%) порівняно з контролем, а рівень CD8⁺-клітин підвищується у 1,9 рази (до показника (32,5±2,21)%) порівняно з показником здорових жінок (рис. 1).

Про порушення Т-клітинної ланки імунітету у пацієнток з хронічним ендометритом свідчило вірогідне зниження співвідношення імунорегулятор-

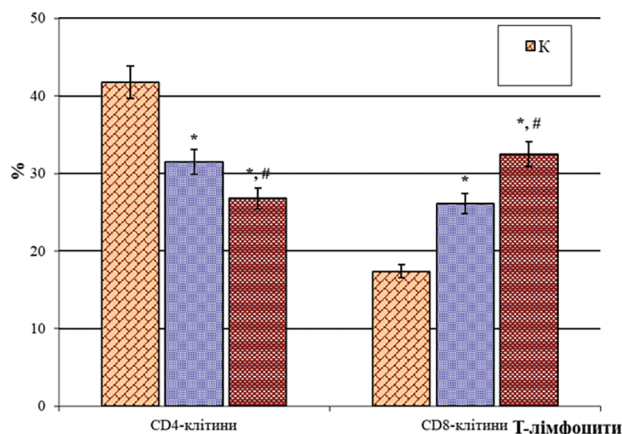


Рис. 1 – Рівень Т-лімфоцитів в ендометрії жінок з хронічним ендометритом та бактеріальним вагінозом

Примітки: К – здорові жінки (контроль); ХЕ – пацієнтки з вираженим хронічним ендометритом; ХЕ+БВ – пацієнтки, у яких хронічний ендометрит розвивався на фоні бактеріального вагінозу; * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових жінок, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи пацієнток, хворих хронічним ендометритом, $p < 0,05$.

ного індексу CD4/CD8, який у пацієнток II групи становив $1,21 \pm 0,09$, а у пацієнток III групи становив $0,83 \pm 0,06$ проти $2,4 \pm 0,34$ – у здорових жінок.

Одним із факторів, які впливають на Т-лімфоцитів в ендометрії жінок з хронічним ендометритом може бути зниження концентрації лактобацил. Відомо, що лактобацили, індукуючи гіперчутливість, впливають на імунну систему і на резистентність до інфекції, що вказує на один із механізмів дії вказаних мікроорганізмів [14]. Зміни у Т-клітинній ланці імунітету можуть призвести до синтезу в ендометрії прозапальних цитокінів – IL-1, IL-6, TNF α [17].

Вивчення В-клітинної ланки імунітету в жінок з хронічним ендометритом виявило зниження рівня CD20-клітин (В-лімфоцитів), яке було в межах $(8,85 \pm 0,63)\%$ проти $(11,7 \pm 0,99)\%$ у здорових жінок. Розвиток хронічного ендометриту в жінок, який розвивався на фоні бактеріального вагінозу, супроводжувався більш значним зниженням рівня В-лімфоцитів в ендометрії з рівнем $(6,01 \pm 0,61)\%$ проти $(11,7 \pm 0,99)\%$ у контрольній групі (рис. 2).

Зміни відносної кількості субпопуляцій лімфоцитів у пацієнток з хронічним ендометритом свідчать про розвиток вторинної імунологічної недостатності, яка посилюється за наявності бактеріального вагінозу. Аналіз місцевого імунітету ендометрію показав, що вторинний імунодефіцит відбувається за імунохелперним варіантом, оскільки виявлено переважне зниження рівня CD4-лімфоцитів, унаслідок чого коефіцієнт CD4/CD8 мав тенденцію до зниження, що може свідчити

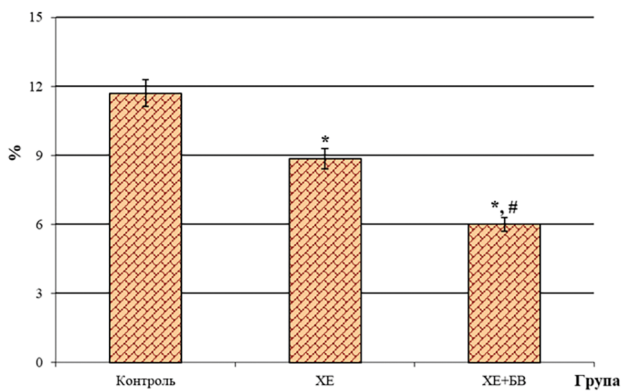


Рис. 2 – Рівень В-лімфоцитів в ендометрії жінок з хронічним ендометритом та бактеріальним вагінозом

Примітки: К – здорові жінки (контроль); ХЕ – пацієнтки з вираженим хронічним ендометритом; ХЕ+БВ – пацієнтки, у яких хронічний ендометрит розвивався на фоні бактеріального вагінозу; * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових жінок, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи пацієнток, хворих хронічним ендометритом, $p < 0,05$.

про поступовий розвиток гіпохелперного варіанта вторинної імунологічної недостатності. Окрім того, знижується і рівень В-лімфоцитів.

З метою поглибленого вивчення гуморальної ланки місцевого імунітету ендометрія у жінок з хронічним ендометритом було вивчено показник рівня IgA.

Результати дослідження фактора гуморальної ланки місцевого імунітету в ендометрії показали зниження у 1,6 рази рівня IgA у жінок, хворих хронічним ендометритом у порівнянні з показником здорових жінок ($p < 0,05$) (рис. 3).

Зниження рівня IgA може посилювати розмноження та ріст умовно-патогенних та патогенних бактерій, оскільки IgA у нормальній концентрації викликає опсонізацію та аглютинацію мікроорганізмів, запобігає адгезії мікроорганізмів до епітелію, має бактеріостатичну дію, нейтралізує бактеріальні токсини [18].

Більш суттєве зниження IgA спостерігалось за умов хронічного ендометриу, який розвивався на фоні бактеріального вагінозу (рис. 3). Зниження рівня IgA вказує на недостатність місцевого гуморального імунітету за вторинним (набутим) механізмом.

Отже, у пацієнток з хронічним ендометритом в ендометрії відбувається розбалансування клітинної та гуморальної ланок імунного захисту, яке виражається підвищенням рівня Т-супресорів/кілерів з одночасним зниженням Т-хелперів, В-лімфоцитів та IgA. Зниження місцевого імунітету в ендометрії посилюється на фоні розвитку бактеріального вагінозу в жінок з хронічним ендометритом.

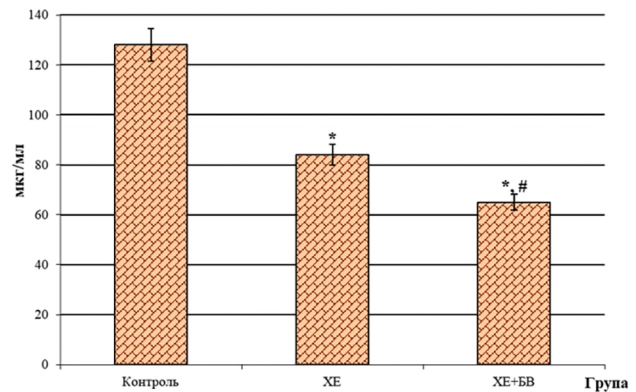


Рис. 3 – Рівень IgA в ендометрії жінок з хронічним ендометритом поєднаним із бактеріальним вагінозом

Примітки: К – здорові жінки (контроль); ХЕ – пацієнтки з вираженим хронічним ендометритом; ХЕ+БВ – пацієнтки, у яких хронічний ендометрит розвивався на фоні бактеріального вагінозу; * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових жінок, $p < 0,05$; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи пацієнток, хворих хронічним ендометритом, $p < 0,05$.

Висновки

1. Мікрофлора порожнини матки у здорових жінок характеризується домінуванням *Lactobacillus spp.* і *Eubacterium spp.*. Розвиток хронічного запалення в ендометрії асоційований з підвищенням частоти детекції та кількісного вмісту *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, бактерій родини *Enterobacteriaceae*, з виявленням таких мікроорганізмів: *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*. Розвиток бактеріального вагінозу супроводжується виявленням в ендометрії нових видів мікроорганізмів – *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*
2. Дисбаланс мікрофлори ендометрію супроводжується достовірними порушеннями місцевого клітинного та гуморального імунного захисту ендометрію, який виражається зниженням рівня Т-хелперів, В-лімфоцитів та IgA з одночасним підвищенням Т-супресорів/кілерів у жінок з хронічним ендометритом. Встановлені зміни посилюються при бактеріальному вагінозі.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження характеру дисбактеріозу та стану місцевого імунітету в ендометрії жінок з хронічним ендометритом та бактеріальним вагінозом є перспективним для подальшого вивчення доцільності застосування при такій патології антибактеріальних та імунокоригувальних засобів.

References

1. Łaniewski P, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. *Nat Rev Urol*. 2020;17(4):232-250. PMID: 32071434. doi: 10.1038/s41585-020-0286-z
2. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2018;110(3):327-336. PMID: 30098679. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036
3. Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ, Plaza-Diaz J, Tubić-Pavlović A, Romero B, et al. New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: present or future? *Biomolecules*. 2020;10(4):593. PMID: 32290428. PMCID: PMC7226034. doi: 10.3390/biom10040593
4. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol*. 2017;595(2):451-463. PMID: 27373840. PMCID: PMC5233653. doi: 10.1113/JP271694
5. Ng QX, Peters C, Venkatanarayanan N, Goh YY, Ho CYX, Yeo WS. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses*. 2018;114:49-54. PMID: 29602464. doi: 10.1016/j.mehy.2018.03.001
6. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):251-257. PMID: 33091407. doi: 10.1016/j.ajog.2020.10.019
7. Koedooder R, Mackens S, Budding A, Fares D, Blockeel C, Laven J, et al. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. *Hum Reprod Update*. 2019;25(3):298-325. PMID: 30938752. doi: 10.1093/humupd/dmy048
8. Li Y, Yu S, Huang C, Lian R, Chen C, Liu S, et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):187-196.e1. PMID: 31718829. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001
9. Alecsandru D, Garcia Velasco JA. The excessive presence (percentage or number) of endometrial immune cells in patients with chronic endometritis cannot be associated with reduced endometrial receptivity or recurrent pregnancy failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):85-86. PMID: 32033734. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.008
10. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, Morales R, Diaz M, Aranda FI, et al. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:25-32. PMID: 34144490. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.05.045
11. Crha I, Ventruba P, Žáková J, Jeřeta M, Pilka R, Lousova E, et al. Uterine microbiome and endometrial receptivity. *Ceska Gynecol*. 2019;84(1):49-54.
12. Moreno I, Simon C. Relevance of assessing the uterine microbiota in infertility. *Fertil Steril*. 2018;110(3):337-343. PMID: 30098680. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.041
13. Oliver A, LaMere B, Weihe C, Wandro S, Lindsay KL, Wadhwa PD, et al. Cervicovaginal microbiome composition is associated with metabolic profiles in healthy pregnancy. *mBio*. 2020;11(4):e01851-20. doi: 10.1128/mBio.01851-20
14. Escobar MF, Hincapie MA, Barona JS. Immunological role of the maternal uterine microbiota in postpartum hemorrhage. *Front Immunol*. 2020;11:504. PMID: 32296425. PMCID: PMC7137651. doi: 10.3389/fimmu.2020.00504
15. Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. T Helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Tfh cells. *Front Immunol*. 2020;11:2025. PMID: 32973809. PMCID: PMC7461801. doi: 10.3389/fimmu.2020.02025
16. Wang WJ, Zhang H, Chen ZQ, Zhang W, Liu XM, Fang JY, et al. Endometrial TGF-beta, IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):2. PMID: 30606202. PMCID: PMC6317248. doi: 10.1186/s12958-018-0444-9
17. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabbà C, et al. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2014;101(1):242-7. PMID: 24314919. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.041
18. Yang Y, Palm NW. Immunoglobulin A and the microbiome. *Curr Opin Microbiol*. 2020;56:89-96. PMID: 32889295. doi: 10.1016/j.mib.2020.08.003

UDC 618.12-002-036.12-036.838-06-07-085-059

State of Microflora and Degree of Expression of Local Immune Protection in the Endometrium of Women with Infertility Developing on the Ground of Chronic Endometritis and Bacterial Vaginosis

Postolenko V. Yu., Avramenko N. V., Barkovskiy D. Ye.

Abstract. The purpose of the study was to evaluate the taxonomic profile of the microbiota and the state of local immunity in the endometrium of women with infertility under conditions of chronic endometritis combined with bacterial vaginosis.

Materials and methods. Diagnosis of chronic form of endometritis was performed on clinical symptoms, medical history, scraping, endoscopic and ultrasound examinations. All women were divided into three groups: Group I – 12 healthy women, who had no signs of chronic endometritis and formed a control group; Group II – patients with severe chronic endometritis (n = 16); Group III – patients with chronic endometritis developed on the background of bacterial vaginosis (n = 12).

Diagnosis of bacterial vaginosis in patients was performed by detecting an increase in the pH of vaginal secretions >4.5, the presence of homogeneous vaginal discharge with an unpleasant odor, detection of vaginal epitheliocytes with adherent gram-variable microorganisms, detection of «fishy» odor. The study was performed in the second phase of the menstrual cycle (day 18-23). Endometrial aspirate for the study of microflora was selected using a device for obtaining endometrial cytology Endobrush Standard for Endometrial Cytology.

Results and discussion. It was found that the development of chronic endometritis on the background of bacterial vaginosis increases the frequency of detection of opportunistic anaerobic microflora in the endometrium compared to women without bacterial vaginosis. It has been shown that a decrease in the level of T-helpers and an increase in the level of T-suppressors / killers in the endometrium are exacerbated in patients with chronic endometritis developed against the background of bacterial vaginosis. Thus, the level of CD4 + cells decreased by 1.6 times, and the level of CD8 + cells increased by 1.9 times compared to healthy women. Against this background, the level of B-lymphocytes and IgA in the endometrium of women with chronic endometritis and bacterial vaginosis decreased.

Conclusion. The development of chronic endometritis is associated with an increase in the frequency of detection and quantitative content in the endometrium of *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. The development of bacterial vaginosis is accompanied by the detection in the endometrium of new species of microorganisms – *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp.

The imbalance of the endometrial microflora is accompanied by significant violations of local cellular and humoral immune defense, which is expressed by a decrease in the level of T-helpers, B-lymphocytes and IgA with a simultaneous increase in T-suppressors / killers in women with chronic endometritis. The established changes amplify at a bacterial vaginosis.

Keywords: microflora, endometrium, chronic endometritis, bacterial vaginosis, infertility, local immunity.

ORCID and contributionship:

Viktoriia Yu. Postolenko : 0000-0002-3805-371X^{A,B,C,D,E,F}

Nataliia V. Avramenko : 0000-0003-4403-2920^{A,B,D}

Dmitriy Ye. Barkovsky : 0000-0002-6806-7485^{A,B,C,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Viktoriia Yu. Postolenko

Zaporozhzhia State Medical University

Department of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine Faculty of Postgraduate Study

26, Maiakovskyi Ave., Zaporozhzhia 69035, Ukraine

tel: +380677030220, e-mail: postolenko.vika@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЯ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Харківський національний медичний університет, Україна

Метою дослідження було встановити особливості структурно-функціонального ремоделювання серця у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Об'єкт та методи дослідження. Об'єктом дослідження були 211 пацієнтів, з яких 121 пацієнтів мали коморбідність неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби, 60 пацієнтів мали ізольовану неалкогольну жирову хворобу печінки та 30 пацієнтів страждали на гіпертонічну хворобу. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Для дослідження структурно-функціональних властивостей серця пацієнтам проводили електрокардіографію і ультразвукове дослідження серця за загальноприйнятими методиками.

Результати та їх обговорення. При обстеженні хворих встановлено, що маса міокарда лівого шлуночка в обох групах пацієнтів з гіпертонічною хворобою були достовірно більшими, ніж у контрольній групі та групі з неалкогольною жировою хворобою печінки ($p < 0,001$). Наявність коморбідності з неалкогольною жировою хворобою печінки не призводила до подальшого збільшення маси міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою ($p > 0,05$). Встановлено, що для пацієнтів з гіпертонією незалежно від наявності неалкогольної жирової хвороби печінки є характерним зростання об'ємів лівого і правого передсердь, а також діаметрів лівого передсердя і аорти, порівняно з групами контролю та з неалкогольною жировою хворобою печінки. Водночас достовірних відмінностей між групами пацієнтів з гіпертонією як в умовах наявності, так і відсутності коморбідності, не було ($p > 0,05$).

До того ж проводили оцінку основного показника систолічної функції лівого шлуночка – фракції викиду. Цей показник у двох групах пацієнтів з ГХ був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі та групі з неалкогольною жировою хворобою печінки ($p < 0,001$). Наявність коморбідності з неалкогольною жировою хворобою печінки не впливало на цей показник ($p > 0,05$). Серед двох груп пацієнтів з гіпертонічною хворобою значно переважали пацієнти з концентричною гіпертрофією.

Було виявлено достовірне зростання значення дуже важливого інтегрального показника діасто-

лічної функції E/e у пацієнтів всіх груп, що достовірно відрізняло їх від групи контролю ($p < 0,001$). Це свідчило про наявність діастолічної дисфункції у цих пацієнтів. Не зафіксовано достовірної різниці стосовно особливостей геометрії серця та типів трансмітрального кровотоку між пацієнтами з гіпертонічною хворобою в залежності від наявності супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки.

Висновки. Таким чином, достовірна різниця між показниками систолічної функції лівого шлуночка у групах хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з гіпертонічною хворобою та ізольованою гіпертонічною хворобою відсутня. При цьому виявлялися ознаки погіршення діастолічної функції у групі коморбідності, що проявлялося зменшенням показника «e тк» та збільшенням E/e. Погіршення діастолічної функції зафіксовано і в групі ізольованої неалкогольної жирової хвороби печінки. Ці факти можуть свідчити про вплив власне неалкогольної жирової хвороби печінки на формування діастолічної дисфункції, як при наявності гіпертонічної хвороби, так і при її відсутності. Наявність супутньої неалкогольної жирової хвороби печінки не впливає на трансмітральний кровоток у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Ключові слова: порушення кардіогемодинаміки, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, ультразвукове дослідження, коморбідність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень» держреєстрація № 011U002385 та «Оптимізація лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням метаболічних, судинних аспектів та поліморфізму гена AGTR1» № держ. реєстрації 015U000236.

Вступ. Актуальність проблеми коморбідності та поліморбідності у клініці внутрішніх хвороб не викликає сумніву. Дуже частим варіантом коморбідності є поєднання неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та артеріальної гіпертензії

(АГ) – одних з найбільш розповсюджених неінфекційних хвороб у світі [1, 2]. У 85-90% хворих на АГ виявляється гіпертонічна хвороба (ГХ) або есенціальна АГ. Коморбідність НАЖХП та ГХ пов'язана з більш раннім розвитком ураження органів-мішеней і наступними серцево-судинними подіями [3]. Доведено, що ці захворювання можуть мати взаємообтяжуючий перебіг [4]. Останнім часом НАЖХП розглядається, як мультисистемна хвороба, яка, насамперед, пов'язана з компонентами метаболічного синдрому (МС) та асоційована з ураженням серцево-судинної системи (ССС) [5, 6].

Мета дослідження: встановити особливості структурно-функціонального ремоделювання серця у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ.

Матеріал та методи дослідження. У клініці ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» проводилося обстеження 211 пацієнтів. Всіх пацієнтів було розділено на три групи. Було виділено одну основну групу пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ II стадії, 2 ступеню (121 особа), а також дві групи порівняння: група пацієнтів з НАЖХП (60 осіб), група пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеню (30 осіб). У групі коморбідності НАЖХП+ГХ середній вік становив $51,23 \pm 9,12$ років. Групи порівняння достовірно не відрізнялися за показником середнього віку між собою та у порівнянні з основною групою. Розподіл хворих за статтю був рівномірний. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб аналогічних вікової та статевий категорій.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критерії включення в дослідження: НАЖХП з наявністю стеатозу I-III ст, з наявністю або відсутністю стеатогепатиту; ГХ II стадії, 2 ступеня; ХСН 0–II функціонального класу (ФК); ФВ > 50%.

У дослідження не включалися хворі із: іншими вогнищевими або дифузними хворобами печінки (алкогольна хвороба печінки, вірусні або медикаментозні гепатити, цироз печінки та інші); цукровим діабетом 1 та 2 типу (ЦД1Т та ЦД2Т), ішемічною хворобою серця, онкологічними захворюваннями, ХСН III-IV ФК, ехонегативністю, вагітністю та лактацією, відмовою від дослідження.

Для дослідження морфофункціональних властивостей серця пацієнтам проводили електрокардіографію і УЗД серця на ультразвуковому сканері «LOGIC 5» (фірми «GE», США) за загальноприйнятими методиками, в одно-, двомірному і доплерівському режимах з кольоровим картуванням.

Оцінювалися об'єми лівого (ЛП) і правого передсердь (ПП), кінцевий систолічний (КСД) і кінцевий діастолічний діаметри (КДД) ЛШ, діаметри ЛП і аорти (ЛП-Д і Ао-Д відповідно).

Розраховувалися кінцевий систолічний і кінцевий діастолічний об'єми ЛШ (КСО і КДО відповідно) за методом дисків (модифікований алгоритм Simpson) [7]:

$$\text{КСО} = (7 \times \text{КСР}^3) / (2,4 + \text{КСР});$$

$$\text{КДО} = (7 \times \text{КДР}^3) / (2,4 + \text{КДР}).$$

ФВ обчислювалася за формулою:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}.$$

Для оцінки скоротливості міокарда ЛШ визначали ступінь передньо-заднього вкорочення волокон міокарда (ΔS) і швидкість циркуляторного вкорочення волокон міокарда (V_{CF}) за формулами:

$$\Delta S = (\text{КДР} - \text{КСР}) / (\text{КДР}) \times 100$$

$$V_{CF} = \Delta S / dt,$$

де dt – час скорочення задньої стінки ЛШ від початку систолічного підйому до верхівки (с).

Визначали товщину задньої стінки ЛШ і товщину міжшлуночкової перетинки в систолу (ТЗСЛШс і ТМШПс, відповідно) та діастолу (ТЗСЛШд і ТМШПд, відповідно). Відносна товщина стінки (ВТС) ЛШ обчислювалася за формулою:

$$\text{ВТС} = (\text{ТЗСЛШд} + \text{ТМШПд}) / \text{КДР}.$$

Маса міокарду ЛШ (ММЛШ) визначалася за методикою Dereveux:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times [(\text{ТМШПд} + \text{ТЗСЛШд} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] - 13,6.$$

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховувався як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла (S): $\text{ІММЛШ} = \text{ММЛШ} / S$, де S обчислювалася за формулою DuBois: $S = 0,007184 \times H^{0,725} \times W^{0,425}$ (H – зріст, см, W – маса тіла, кг).

Ідентифікацію ГЛШ здійснювали при ІММЛШ 115 г/м^2 і більше у чоловіків та 95 г/м^2 і більше у жінок. Тип ремоделювання ЛШ встановлювався на підставі ESH/ESC 2013 та класифікації Ganaoui A. і співавторів (1992 р.). Концентричне ремоделювання діагностували при ВТС $\geq 0,42$ і нормальному ІММЛШ, концентричну гіпертрофію – при ВТС $\geq 0,42$ і збільшенні ІММЛШ, ексцентричну гіпертрофію – при ВТС < 0,42 і збільшенні ІММЛШ.

При ВТС < 0,42 і нормальному ІММЛШ геометрія ЛШ вважалася незмінною.

Діастолічна функція ЛШ оцінювалася за результатами дослідження кровотоку в легеневій артерії і трансмітрального діастолічного кровотоку (ТМК) в імпульсному доплерівському режимі з визначенням наступних показників: максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ при спектральному режимі (Е), максимальної швидкості пізнього (передсердного) наповнення ЛШ при спектральному режимі (А), відношення максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнення ЛШ при спектральному режимі (Е/А), часу ізовольмічного розслаблення ЛШ (IVRT), часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT), максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ при тканинному режимі (е), максимальної швидкості пізнього наповнення ЛШ при тканинному режимі (а), відношення максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнення ЛШ при тканинному режимі (е/а), середнього тиску в легеневій артерії за Kitabatake (ТЛА), співвідношення піків Е і е на мітральному клапані при спектральному і тканинному доплерівському режимах (Е/е).

Всі отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми «STATISTICA». Дані були представлені у загальноприйнятому вигляді ($M \pm \sigma$), де M – середнє арифметичне, а σ – середньоквадратичне відхилення. Результати вважалися статистично значущими при вірогідності помилки менше п'яти відсотків ($p < 0,05$). При аналізі значущості розходжень між двома групами за вираженістю показника, що вимірюється числом, використовувався t -критерій Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно завдань запланованих у даному дослідженні, проводилася комплексна оцінка показників, що характеризують систолічну і діастолічну функцію серця пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ та груп контролю і порівняння. У пацієнтів обох груп пацієнтів з ГХ відзначалося збільшення ТЗСЛШ та ТМШП порівняно з групою НАЖХП та контрольною групою ($p < 0,001$). Водночас за наявності коморбідності з НАЖХП ці

показники достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$). Крім того, ВТС хворих на ГХ з та без НАЖХП набувала достовірно вищих значень ($p < 0,001$) у порівнянні з контрольною групою та групою НАЖХП.

При обстеженні хворих встановлено, що ММЛШ та ІММЛШ в обох групах пацієнтів з ГХ були достовірно більшими, ніж у контрольній групі та групі НАЖХП ($p < 0,001$). Наявність коморбідності з НАЖХП не призводила до подальшого збільшення ММЛШ і ІММЛШ у пацієнтів з ГХ ($p > 0,05$). Так показник ММЛШ у групі коморбідності був $261,65 \pm 62,97$ г, а у групі ГХ становив $251,20 \pm 39,86$ г ($p > 0,05$). Загалом зміни ІММЛШ виявлено у 95,04% хворих основної групи та у всіх хворих з ізольованою ГХ.

У пацієнтів обох груп, до яких входили пацієнти з ГХ, відзначені достовірно більші кінцево-сistolічні та кінцево-діастолічні діаметри і об'єми ЛШ, порівняно з практично здоровими особами та пацієнтами з НАЖХП ($p < 0,001$). При порівнянні цих двох груп між собою достовірної різниці виявлено не було ($p > 0,05$). Не було достовірної різниці і між групами ізольованої НАЖХП та контролю ($p > 0,05$).

Також проводилася оцінка показників, які характеризують розміри і об'єми передсердь та аорти. Встановлено, що для пацієнтів з ГХ при наявності і відсутності НАЖХП є характерним зростання об'ємів ЛП та ПП, а також діаметрів ЛП і аорти, порівняно з групами контролю та НАЖХП (табл. 1). Водночас достовірних відмінностей між

Таблиця 1. – Параметри систолічної функції серця у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ та груп контролю і порівняння

Показник	Г Р У П А			
	НАЖХП, n = 60	НАЖХП+ГХ, n = 121	ГХ, n = 30	контролю, n = 20
ТМШПД, см	$0,83 \pm 0,13^{\wedge @}$	$1,16 \pm 0,11$	$1,13 \pm 0,08$	$0,79 \pm 0,12^{\wedge @}$
ТМШПс, см	$0,95 \pm 0,14^{\wedge @}$	$1,49 \pm 0,15$	$1,47 \pm 0,13$	$0,92 \pm 0,12^{\wedge @}$
ТЗСЛШД, см	$0,85 \pm 0,13^{\wedge @}$	$1,16 \pm 0,13$	$1,15 \pm 0,11$	$0,82 \pm 0,14^{\wedge @}$
ТЗСЛШс, см	$0,99 \pm 0,16^{\wedge @}$	$1,57 \pm 0,31$	$1,54 \pm 0,21$	$0,96 \pm 0,14^{\wedge @}$
КДД-ЛШ, см	$4,61 \pm 0,23^{\wedge @}$	$4,93 \pm 0,31$	$4,92 \pm 0,24$	$4,53 \pm 0,25^{\wedge @}$
КСД-ЛШ, см	$2,87 \pm 0,21^{\wedge @}$	$3,23 \pm 0,28$	$3,20 \pm 0,21$	$2,88 \pm 0,19^{\wedge @}$
КДО, мл	$98,12 \pm 11,69^{\wedge @}$	$115,33 \pm 17,31$	$113,99 \pm 12,95$	$94,50 \pm 12,15^{\wedge @}$
КСО, мл	$31,78 \pm 5,73^{\wedge @}$	$42,54 \pm 9,40$	$41,13 \pm 6,89$	$31,88 \pm 5,06^{\wedge @}$
УО, мл	$66,34 \pm 8,57^{\wedge @}$	$72,79 \pm 9,66$	$72,86 \pm 8,85$	$62,61 \pm 9,30^{\wedge @}$
ФВ, %	$67,63 \pm 4,08^{\wedge @}$	$63,34 \pm 3,79$	$63,97 \pm 3,78$	$66,19 \pm 3,83^{\wedge @}$
VCF, %/с	$1,12 \pm 0,12^{\wedge @}$	$1,00 \pm 0,11$	$1,04 \pm 0,12$	$1,07 \pm 0,09^{\wedge @}$
Д-ЛП, мм	$32,84 \pm 3,85^{\wedge @}$	$39,23 \pm 5,76$	$39,02 \pm 5,35$	$31,66 \pm 3,68^{\wedge @}$
Д-Ао, мм	$31,50 \pm 2,10^{\wedge @}$	$33,32 \pm 1,87$	$33,63 \pm 1,59$	$30,71 \pm 2,32^{\wedge @}$
ПП, мл	$23,91 \pm 6,51^{\wedge @}$	$38,98 \pm 4,87$	$39,07 \pm 4,57$	$21,55 \pm 6,37^{\wedge @}$
ЛП, мл	$41,19 \pm 4,63^{\wedge @}$	$51,53 \pm 6,91$	$50,29 \pm 4,64$	$39,02 \pm 4,77^{\wedge @}$
ММЛШ, г	$144,52 \pm 35,46^{\wedge @}$	$261,65 \pm 62,97$	$251,20 \pm 39,86$	$131,82 \pm 21,66^{\wedge @}$
ІММЛШ, г/м ²	$72,91 \pm 17,86^{\wedge @}$	$128,40 \pm 31,23$	$135,70 \pm 21,49$	$73,23 \pm 13,47^{\wedge @}$

Примітки: $^{\wedge}$ – статистично значущі відмінності у порівнянні з групою коморбідності НАЖХП та ГХ; $@$ – статистично значущі відмінності у порівнянні з групою ізольованої ГХ.

групами пацієнтів з ГХ як і умовах наявності, так і відсутності коморбідності, не було ($p>0,05$). Так, Д-ЛП достовірно не відрізнявся у групі коморбідності ГХ та НАЖХП - $39,23\pm 5,76$ мм та групі ГХ - $39,02\pm 5,35$ мм ($p>0,05$).

Також проводили оцінку основного показника систолічної функції ЛШ – ФВ. Цей показник у двох групах пацієнтів з ГХ була достовірно нижчою, ніж у контрольній групі та групі НАЖХП ($p<0,001$). Наявність коморбідності з НАЖХП не впливало на цей показник ($p>0,05$).

Для оцінки скоротливості міокарда ЛШ оцінювали швидкість циркуляторного вкорочення волокон міокарда (VCF). Цей параметр був нижчим у пацієнтів з ГХ як при наявності, так і при відсутності НАЖХП, порівняно з практично здоровими особами та пацієнтами з ізольованою НАЖХП ($p<0,001$). Не зафіксовано достовірної різниці між групами пацієнтів з ГХ ($p>0,05$).

ГЛШ було виявлено у переважної більшості пацієнтів з ГХ, які мали ураження серця, як таргетного органу АГ (рис. 1). При коморбідності НАЖХП та ГХ ГЛШ виявлено у 79,34% хворих, що достовірно не відрізнялося від групи з ГХ без НАЖХП ($p>0,05$).

Наступним кроком проводилась оцінку геометрії ЛШ за Гану. У пацієнтів групи контролю 90% мали нормальну геометрію ЛШ, 10% мали ознаки концентричного ремоделювання (КР).

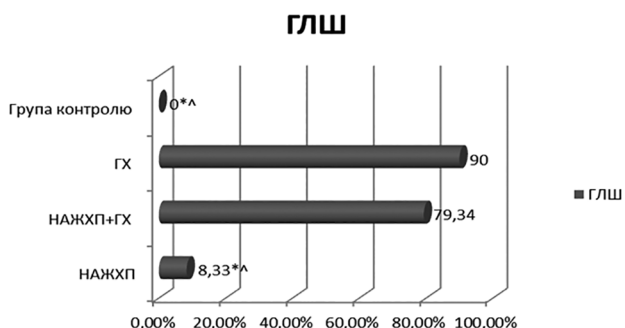


Рис. 1 – Частота ГЛШ у обстежених пацієнтів

Примітки: ^ – статистично значущі відмінності у порівнянні з групою коморбідності НАЖХП та ГХ; * – статистично значущі відмінності у порівнянні з групою ізольованої ГХ.

Серед двох груп пацієнтів з ГХ значно переважають пацієнти з концентричною гіпертрофією (КГп) (рис. 2).

Так, при коморбідності НАЖХП та ГХ КГп зустрічалася у 72,73%, а серед хворих на ГХ – у 83,33%, при цьому достовірної різниці між цими двома групами не було ($p>0,05$). Кількість пацієнтів з ексцентричною гіпертрофією (ЕГ) також була майже однакою кількістю у цих групах.

Кількість пацієнтів з КР у групі НАЖХП+ГХ була 19,1%, а в групі ГХ – 10% ($p>0,05$).

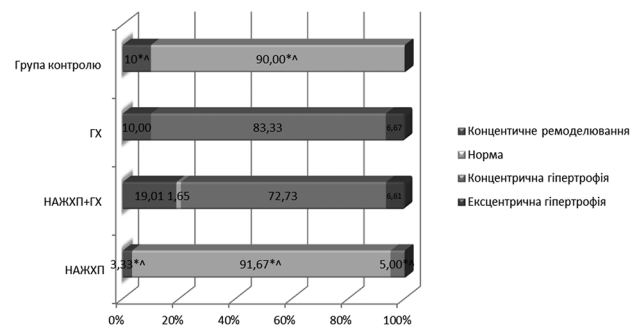


Рис. 2 – Оцінка геометрії ЛШ у досліджуваних хворих з коморбідністю НАЖХП та ГХ та груп контролю і порівняння

Примітки: ^ – статистично значущі відмінності у порівнянні з групою коморбідності НАЖХП та ГХ; * – статистично значущі відмінності у порівнянні з групою ізольованої ГХ.

Після встановлення типів ремоделювання міокарда пацієнтів, наступним кроком була оцінка діастолічної функції серця, яка дуже часто порушується як у пацієнтів з НАЖХП, так і у хворих на ГХ [3].

Виявлено, що у пацієнтів з ГХ як при наявності, так і при відсутності НАЖХП, ЛА-Т був достовірно вищим ($p<0,001$), ніж у контрольній групі та групі ізольованої НАЖХП (табл. 2).

При цьому достовірної різниці між групою ГХ та групою коморбідності НАЖХП та ГХ виявлено не було ($p>0,05$), але тенденція до збільшення була у групі НАЖХП+ГХ.

При розгляді показників заповнення ЛШ встановлено, що вони значно відрізнялися між пацієнтами з ГХ та без неї. Так, максимальна швидкість раннього наповнення Е при ГХ з та без НАЖХП була достовірно меншою ($p<0,001$), ніж у групі контролю та групі ізольованої НАЖХП. Водночас достовірних різниць у значенні Е між пацієнтами з ГХ встановлено не було.

Максимальна швидкість пізнього передсердного наповнення у пацієнтів з ГХ була достовірно вищою ($p<0,001$), ніж у групі ізольованої НАЖХП та контрольній групі. Значення А у пацієнтів з ГХ на тлі НАЖХП становило $76,70\pm 11,45$ см/с а при ізольованій ГХ - $77,39\pm 12,22$ см/с ($p>0,05$).

Показник Е/А був достовірно меншим при наявності ГХ у порівнянні з контрольною групою та групою НАЖХП ($p<0,001$).

Час ізвольюмічного розслаблення (IVRT) був майже однаковим у пацієнтів з ізольованою НАЖХП та групи контролю ($p>0,05$). При цьому значення IVRT були достовірно вищими ($p<0,001$) при наявності ГХ та не відрізнялися в залежності від наявності НАЖХП.

Показник часу сповільнення швидкості раннього діастолічного потоку DT у хворих всіх груп

Таблиця 2 – Показники діастолічної функції серця у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ та груп контролю і порівняння

Показник	ГРУПА			
	НАЖХП, n = 60	НАЖХП+ГХ, n = 121	ГХ, n = 30	контролю, n = 20
ЛА-Т, мм рт. ст.	11,86±2,75 ^{^@}	16,47±5,04	14,60±3,88	11,00±2,16 ^{^@}
е тк, см/с	12,17±1,34 ^{^@}	8,28±2,22 [@]	9,69±2,34	15,08±1,33 ^{^*@}
Е, см/с	79,36±7,49 ^{^@}	66,83±11,00	68,55±13,93	80,47±5,51 ^{^@}
А, см/с	70,16±7,83 ^{^@}	76,70±11,45	77,39±12,22	69,60±7,54 ^{^@}
Е/А	1,14±0,09 ^{^@}	0,89±0,19	0,90±0,18	1,16±0,06 ^{^@}
DT, с	0,17±0,02	0,17±0,16	0,14±0,03	0,17±0,02 ^{^@}
IVRT, с	0,08±0,01 ^{^@}	0,11±0,03	0,10±0,02	0,08±0,01 ^{^@}
Е/е	6,57±0,63 [^]	8,13±1,49 [@]	7,12±1,82	5,36±0,46 ^{^*@}

Примітки: * – статистично значущі відмінності у порівнянні з групою ізолюваної НАЖХП; ^ – статистично значущі відмінності у порівнянні з групою коморбідності НАЖХП та ГХ; @ – статистично значущі відмінності у порівнянні з групою ізолюваної ГХ.

достовірно не відрізнявся. В групі пацієнтів з ізолюваною ГХ зазначений показник мав тенденцію до зменшення, проте достовірна різниця була відсутня ($p>0,05$).

Наступним кроком була оцінка параметрів тканинного Допплера, а саме максимальної швидкості раннього наповнення ЛШ при тканинному режимі (е тк). Показник «е тк» у пацієнтів з коморбідністю був найменшим 8,28±2,22 см/с та достовірно відрізнявся достовірно від групи з ізолюваною ГХ ($p>0,01$). Значення цього показника у групі НАЖХП було найвищим серед аналізованих у цьому підрозділі груп пацієнтів та становило 12,17±1,34 см/с, що було достовірно гірше ніж у групі контролю ($p<0,001$), але достовірно краще ніж у групі ізолюваної ГХ ($p<0,001$).

Було виявлено достовірне зростання значення дуже важливого інтегрального показника діастолічної функції Е/е у пацієнтів всіх груп, що достовірно відрізняло їх від групи контролю ($p<0,001$). Це свідчило про наявність діастолічної дисфункції у цих пацієнтів. Ехокардіографічний показник Е/е становив 6,57±0,63 у групі НАЖХП, що було достовірно вище ніж у групі контролю 5,36±0,46 ($p<0,001$). Такі зміни збігаються з багатьма літературними даними, у тому числі даними багатоцентрових досліджень та мета-аналізів [3, 5]. Серед механізмів, які розглядаються, можна виділити відкладення жиру у структурах серця, що асоціюються з відкладанням жиру у печінці, ІР, вплив запалення та оксидативного стресу [8]. При ізолюваній ГХ показник Е/е складав 7,12±1,82, та був достовірно вищим ніж при ізолюваній НАЖХП ($p<0,001$). При коморбідності НАЖХП та ГХ співвідношення Е/е було найвищим 8,13±1,49 та достовірно відрізнялося від групи ізолюваної ГХ ($p<0,001$).

Далі оцінювали показники трансмітрального кровотоку (ТМК). У групі контролю всі пацієнти мали нормальний ТМК. У групі НАЖХП 93,33% хворих мали нормальний ТМК, 1,67% мали псевдонормальний ТМК, а ще у 5% виявлялася порушена релаксація (рис. 3).

Серед двох груп пацієнтів, у яких було виявлено ГХ, значно переважав такий тип порушення ТМК, як «порушення релаксації». При ізолюваній ГХ він зустрічався у 60% хворих, а при НАЖХП+ГХ у 61,98% ($p>0,05$). Псевдонормальний тип зустрічався у 6,67% та 10,74%, відповідно ($p>0,05$).

Загалом, між цими двома групами достовірної різниці між всіма типами ТМК не було.

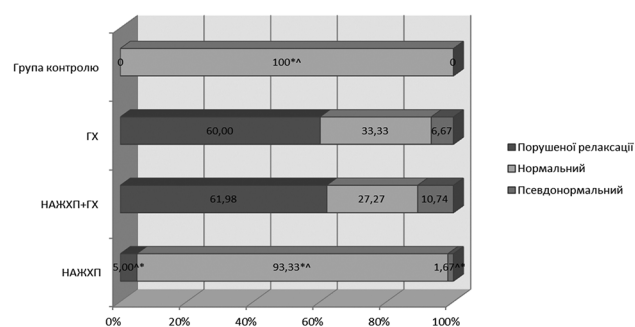


Рис. 3 – Оцінка ТМК у досліджуваних хворих з коморбідністю НАЖХП та ГХ та груп контролю і порівняння

Примітки: ^ – статистично значущі відмінності у порівнянні з групою коморбідності НАЖХП та ГХ; * – статистично значущі відмінності у порівнянні з групою ізолюваної ГХ.

Аналізуючи результати інших досліджень, що були подібними до даного, слід зазначити, що більшість з них повідомляли, що НАЖХП пов'язана з порушенням діастолічної дисфункції ЛШ та порушенням серцевого ритму. Так, Goland та співавт. [9] виявили, що пацієнти з НАЖХП, за відсутності ожиріння, АГ та діабету, мали ранні особливості діастолічної дисфункції ЛШ та слабо змінену геометрію ЛШ. Lautamäki та співавт. [10] виявили, що у пацієнтів із ЦД2Т та ІХС вміст жиру в печінці був новим незалежним чинником резистентності до інсуліну та зниження функціональної здатності коронарних артерій. Fallo та співавт. [11] у дослідженні, проведеному в когорті пацієнтів із ГХ та НАЖХП, які ніколи не лікувалися, повідомили, що НАЖХП суттєво асоціюється з порушеннями діастолічної

функції ЛШ, що може впливати на серцево-судинний ризик. Навпаки, Perseghin та співавт. [12] повідомили, що у нещодавно діагностованих осіб із НАЖХП відсутні морфологічні особливості ЛШ та систолічні та діастолічні функції, але вони мали порушений енергетичний обмін ЛШ, який корелював зі збільшенням вісцерального жиру у середостінні. В недавньому дослідженні, в якому було залучено пацієнтів із ЦД2Т, продемонстровано, що у пацієнтів з НАЖХП морфологія та систолічна функція ЛШ зберігалися, але ранні особливості діастолічної дисфункції ЛШ були присутніми [3]. Подібні результати були і в даному дослідженні.

Hallsworth та співавт. [13] повідомляли, що дорослі з НАЖХП мали значно товщі стінки ЛШ у систолі та у діастолі, ніж у групі контролю, і показав зменшення поздовжнього вкорочення. Це дослідження «випадок-контроль» дійшло до висновку, що суттєві зміни в структурі та функції серця виявляються у дорослих з НАЖХП при очевидній відсутності метаболічних змін або явних ССЗ.

Цікаво, що недавнє дослідження продемонструвало, що НАЖХП пов'язана із підвищеним ризиком виникнення фібриляції передсердь (ДІ: 1,6–12,9, $P < 0,005$) [14].

У великому популяційному проспективному дослідженні серед дорослих середнього віку з безсимптомною НАЖХП, яке проводилося протягом 5 років та результати якого були опубліковано у 2020 р, було показано, що НАЖХП асоціюється із субклінічною реконструкцією ЛШ, аномальною геометрією та порушенням функції ЛШ, які є важливими попередниками СН. При цьому ожиріння при НАЖХП пояснює значну частину зв'язку між НАЖХП, з одного боку, та структурно-функціональними показниками ЛШ з іншого боку. У цьому дослідженні продемонстровано, що НАЖХП пов'язана не тільки з ремоделюванням ЛШ, але й те, що наявність безсимптомного НАЖХП у середині життя пов'язана з аномальною геометрією та реконструкцією ЛШ [3].

Відповідно до результатів досліджень, пацієнти з НАЖХП характеризувались ознаками субклі-

нічної діастолічної дисфункції, включаючи нижчу максимальну швидкість раннього наповнення ЛШ при тканинному режимі (е), нижчий коефіцієнт Е/А та більш високе співвідношення Е/е [3]. Рання діастолічна дисфункція є сильним предиктором майбутньої серцево-судинної захворюваності, зокрема, СН із збереженою фракцією викиду. Кілька досліджень продемонстрували, що цей варіант СН є дуже поширеним у пацієнтів з НАЖХП. Крім того, більш тяжкі форми НАЖХП асоціюються з гіршими клінічними результатами серед пацієнтів з СН [15]. Отже, виявлення факторів, що призводять до діастолічної серцевої дисфункції, є ключовим першим кроком на шляху до впровадження ефективних стратегій профілактики та скринінгових програм для раннього виявлення СН. У цьому ж дослідженні було продемонстровано, що учасники з НАЖХП мають більше зниження систолічної функції ЛШ порівняно з учасниками без НАЖХП протягом відносно короткого періоду спостереження. В даному дослідженні такої різниці виявлено не було, що можливо пов'язано з різною тривалістю НАЖХП.

Висновки. Достовірна різниця між показниками систолічної функції ЛШ у групах хворих на НАЖХП з ГХ та ізольованої ГХ відсутня. При цьому виявлялися ознаки погіршення діастолічної функції у групі коморбідності, що проявлялося зменшенням показника «е тк» та збільшенням Е/е. Погіршення діастолічної функції зафіксовано і в групі ізольованої НАЖХП. Ці факти можуть свідчити про вплив власне НАЖХП на формування діастолічної дисфункції, як при наявності ГХ, так і при її відсутності. Наявність супутньої НАЖХП не впливає на ТМК у пацієнтів з ГХ.

Краще розуміння потенційних механізмів розвитку аномальної геометрії ЛШ при НАЖХП може запропонувати важливі потенційні терапевтичні цілі для запобігання та лікування АГ та СН.

Перспективами подальших досліджень стане розробка та вивчення ефективності комплексних схем корекції мультисистемних порушень, асоційованих з коморбідністю НАЖХП та ГХ.

References

1. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. *Dig Liver Dis*. 2015;47(12):997-1006. PMID: 26454786. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004
2. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103(1):22-7. PMID: 30335697. doi: 10.1097/TP.0000000000002484
3. VanWagner LB, Wilcox JE, Ning H, Lewis CE, Carr JJ, Rinella ME, et al. Longitudinal Association of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease With Changes in Myocardial Structure and Function: The CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(4):e014279. PMID: 32067588. PMCID: PMC7070184. doi: 10.1161/JAHA.119
4. Ilan Y. Analogy between non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hypertension: a stepwise patient-tailored approach for NASH treatment. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(3):296–304. PMID: 29720855. PMCID: PMC5924852. doi: 10.20524/aog.2018.0248

5. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S47-64. PMID: 25920090. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
6. Yu XY, Zhao Y, Song XX, Song ZY. Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the non-obese, non-hypertensive, and non-diabetic young and middle-aged Chinese population. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(10):879-87. PMID: 25294377. PMCID: PMC4201316. doi: 10.1631/jzus.B1400028
7. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. PMID: 25559473. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
8. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37:35-40. PMID: 28843953. doi: 10.1016/j.coph.2017.08.006
9. Goland S, Shimoni S, Zornitzki T, Knobler H, Azoulay O, Lutaty G, et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:949-55. PMID: 17063117. doi: 10.1097/01.mcg.0000225668.53673.e6
10. Lautamäki R, Borra R, Iozzo P, Komu M, Lehtimäki T, Salmi M, et al. Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(2):E282-E290. PMID: 16478772. doi: 10.1152/ajpendo.00604.2005
11. Fallo F, Dalla Pozza A, Sonino N, Lupia M, Tona F, Federspil G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19:646-53. PMID: 19278843. doi: 10.1016/j.numecd.2008.12.007
12. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology*. 2008;47:51-8. PMID: 17955548. doi: 10.1002/hep.21983
13. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, Jakovljevic D, MacGowan GA, Anstee QM, et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;58:757-62. PMID: 23178979. doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.015
14. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, Bertolini L, Zenari L, Rodella S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(2):e57183. PMID: 23451184. PMCID: PMC3579814. doi: 10.1371/journal.pone.0057183
15. Yoshihisa A, Sato Y, Yokokawa T, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, et al. Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction. *ESC HeartJ Fail*. 2018;5:262-70. PMID: 28967709. PMCID: PMC5880657. doi: 10.1002/ehf2.12222

UDC 616.36-003.826+616.12-008.331.1]-06

Peculiarities of Structural and Functional Heart Disorders in Comorbidity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hypertension

Prosolenko K. O.

Abstract. The purpose of the study was to establish the features of structural and functional remodeling of the heart in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with hypertension.

Materials and methods. The study included 211 patients, of whom 121 had comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and hypertension, 60 patients had isolated non-alcoholic fatty liver disease, and 30 patients had isolated hypertensive disease. The control group consisted of 20 healthy individuals.

To study the structural and functional properties of the myocardium, patients underwent ultrasound of the heart according to conventional methods.

Results and discussion. Examination of patients showed that the mass of the left ventricular myocardium in both groups of patients with hypertension were significantly higher than in the control group and the non-alcoholic fatty liver disease group ($p < 0.001$). The presence of comorbidity with non-alcoholic fatty liver disease did not lead to a further increase in left ventricular myocardial mass in patients with hypertension ($p > 0.05$). It was found that patients with hypertension in the presence and absence of non-alcoholic fatty liver disease are characterized by an increase in the volume of the left and right atria, as well as the diameters of the left atrium and aorta, compared with the control and the non-alcoholic fatty liver disease groups. At the same time, there were no significant differences between the groups of patients with hypertension in terms of both the presence and absence of comorbidity ($p > 0.05$).

In addition, the main indicator of systolic function of the left ventricle – ejection fraction – was evaluated. This figure was significantly lower in the two groups of patients with hypertension than in the control group and the non-alcoholic fatty liver disease group ($p < 0.001$). The presence of comorbidity with non-alcoholic fatty liver disease did not affect this indicator ($p > 0.05$). Among the two groups of patients with hypertension, patients with concentric hypertrophy significantly prevailed.

There was a significant increase in the value of a very important integral indicator of diastolic function E / e in patients of all groups, which significantly distinguished them from the control group ($p < 0.001$). This indicated the presence of diastolic dysfunction in these patients. There is no significant difference in the geometry of the heart and the types of transmitral blood flow between patients with hypertension depending on the presence of concomitant non-alcoholic fatty liver disease.

Conclusion. Thus, there is no significant difference between the indicators of left ventricle systolic function in the groups of patients with comorbidity and isolated hypertension. At the same time, there were signs of deterioration of diastolic function in the comorbidity group, which was manifested by an increase in E / e . Deterioration of diastolic function was recorded in the group of isolated non-alcoholic fatty liver disease. These facts may indicate the influence of non-alcoholic fatty liver disease itself on the formation of diastolic dysfunction, both in the presence of hypertension and in its absence. The presence of concomitant non-alcoholic fatty liver disease does not affect transmitral blood flow in patients with hypertension.

Keywords: cardiohemodynamic disorders, non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, ultrasound, comorbidity.

ORCID and contributionship:

Kostyantyn O. Prosolenko : 0000-0002-3160-6369 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Kostyantyn O. Prosolenko

Kharkiv National Medical University,

Internal Medicine Department #1,

2a, L. Malaya Ave., apt. 1, Kharkiv 61039, Ukraine

tel: +380679381727, e-mail: prosolenko2005@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.166

УДК: 616.831-073.7-02:616.36-008.64

Рафальська Н. С.¹, Товажнянська О. Л.²

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕННЯ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕЧІНКОВОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

¹Харківський національний медичний університет, Навчально-науковий медичний центр
«Університетська клініка», Україна

² Харківський національний медичний університет, Україна

Мета. Визначення зв'язку між біоелектричною активністю головного мозку та ступенем тяжкості печінкової енцефалопатії.

Матеріал та методи. В дослідженні прийняли участь 99 пацієнтів із печінковою енцефалопатією, обумовленою хронічним гепатитом (51 хворий, з яких 26 чоловіків та 25 жінок) та цирозом печінки (48 пацієнтів, з яких 32 чоловіків та 16 жінок). Вік пацієнтів становить $51,2 \pm 9,5$ років. За даними амбулаторних карт, усі пацієнти були обстежені у гастроентерологічних відділеннях клінік міста Харкова, де на підставі клініко-лабораторного та інструментального обстеження було діагностовано хронічний гепатит та цироз печінки та їх етіологію за потребою. Стаж захворювання на хронічний гепатит від встановлення діагнозу склав $8,1 \pm 3,9$ років, цирозом печінки – $2,1 \pm 0,5$ років. Біоелектрична активність мозку реєструвалася на 12-канальному комп'ютерному електроенцефалографічному комплексі DX-NT32 у стані спокійного неспання та при функціональних навантаженнях.

Результати. Збільшення тяжкості печінкової енцефалопатії супроводжувалося зниженням частоти й відсоткового вкладу α -ритму у поєднанні з підвищенням відсоткового вкладу повільно хвильової активності. Звертає увагу також наявність ряду патологічних змін, які були виявлені на електроенцефалограмі у дослідженій групі хворих на печінкову енцефалопатію. У хворих на печінкову енцефалопатію II стадії реєструвалися білатерально-синхронні гострі «трифазні хвилі» в основному у фронто-темпоральних відведеннях. Для визначення зв'язку між порушенням біоелектричної активності головного мозку та порушенням функції печінки було проведено кореляційне зіставлення між показниками електроенцефалограми та вмістом аміаку в крові у групах хворих на хронічний гепатит та цироз печінки. Проведений кореляційний аналіз визначив негативний зв'язок між вмістом аміаку в крові та частотою α -ритму ($r = -0,58$; $r = -0,69$; $p < 0,05$), прямий зв'язок між вмістом аміаку та процентним вкладом повільно хвильової активності ($r = +0,61$; $r = +0,63$, $p < 0,05$) у групах хворих на хронічний гепатит і цироз печінки відповідно.

Висновки. Отримані дані свідчили на користь зв'язку між порушенням біоелектричної активності головного мозку та порушенням функції печінки внаслідок хронічного гепатиту та цирозу печінки.

Ключові слова: хронічний гепатит, цироз печінки, печінкова енцефалопатія, електроенцефалограма, аміак.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри неврології Харківського національного медичного університету «Клініко-імунологічні аспекти ураження нервової системи у осіб молодого віку», № державної реєстрації 0119U002894.

Вступ. Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є найчастішим ускладненням, що розвивається внаслідок гепатоцелюлярної недостатності або порто-системного шунтування крові при ряді хронічних захворювань печінки таких як гепатит алкогольної, інфекційної або аутоімунної природи, цироз печінки, виражений стеатогепатоз й ін. Втрата печінкою функції активного фільтра приводить до різкого підвищення концентрацій іона амонію і вторинних токсинів (прозапальних цитокінів, довголанцюгових жирних кислот, нейростероїдів тощо) в крові із подальшим їх внутрішньоклітинним накопиченням в клітинах судинного ендотелію й клітинах мозкової речовини, що сприяє пошкодженню гематоенцефалічного бар'єру, розвитку дисбалансу в метаболічних і сигнальних системах й, в кінцевому підсумку, негативно впливає на когнітивні і моторні функції мозку [1-5, 6-12]. Тенденція до збільшення частоти захворюваності печінки ставить ПЕ на одне з провідних місць в сучасному суспільстві і визначає її медико-соціальну значимість [5, 6, 13].

Клінічним результатом ураження клітин головного мозку є розвиток повільного, багаторічного генералізованого захворювання, провідними синдромами якого є порушення поведінки, інтелекту, свідомості, сну, формування тривожних, депресивних станів, зміни особистості [2, 3, 6-8]. Відповідно до сучасної класифікації печінкової енцефалопатії (Herber і Schomerus, 2000) виділяються дві стадії: латентна (субклінічна) і клінічно виражена [12].

Діагностика ПЕ на ранніх стадіях представляє великі труднощі, так як на латентній стадії не має помітних клінічних проявів. Тому важливим є скринінг всіх хворих із печінковою недостатністю для виявлення латентної ПЕ із використанням психометричних тестів і додаткового інструментального обстеження. Серед інструментальних методів дослідження особливе місце належить ЕЕГ, що має важливе значення для визначення дифузних та локальних змін нейродинамічних процесів головного мозку на різних стадіях ПЕ. Крім того проведення електроенцефалографії необхідно для виключення інших причин ураження головного мозку – появи епілептиформної активності, акінетичних припадків, постпікового уповільнення активності α -ритму при наявності або відсутності вогнищевих сплесків або хвильової активності, що передують судомам.

Враховуючи, що потенційно курабельними та зворотними є тільки початкові стадії ПЕ, дуже важливим є їхня рання діагностика та своєчасно розпочата активна терапія. Тому значний інтерес останні роки приділяється розробці діагностичних критеріїв та маркерів саме ранніх стадій ПЕ.

Метою дослідження було вивчення особливостей спонтанної біоелектричної активності головного мозку при печінковій енцефалопатії залежно від стадії ПЕ для визначення нейфізіологічних маркерів тяжкості захворювання.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилося на базі навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» ХНМУ з дотриманням принципів біоетики та медичної деонтології, відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997).

В дослідженні прийняли участь 99 пацієнтів з печінковою енцефалопатією, обумовленою хронічним гепатитом (51 хворий, з яких 26 чоловіків й 25 жінки) та цирозом печінки (48 пацієнтів, з яких 32 чоловіків й 16 жінок). Вік пацієнтів становив $51,2 \pm 9,5$ років. За даними амбулаторних карт всі пацієнти були обстежені в гастроентерологічних відділеннях клінік м. Харкова, де на підставі клініко-лабораторного та інструментального обстеження було діагностовано хронічний гепатит (ХГ) й цироз печінки (ЦП) і їхня етіологія за необхідністю. Стаж захворювання хронічним гепатитом від встановлення діагнозу склав $8,1 \pm 3,9$ років, ЦП – $2,1 \pm 0,5$ років. Діагностика печінкової енцефалопатії і визначення її стадії базувалися на даних ретельного неврологічного, психометричного і інструментального обстеження після підписання інформованої згоди на участь у даному дослідженні.

Біоелектрична активність мозку реєструвалася на 12-канальному комп'ютерному електроенцефалографічному комплексі DX-NT32 в стані спокійного неспання і при функціональних навантаженнях (ритмічна фотостимуляція і трихвилинна гіпервентиляція).

Електроди накладалися за системою 10-20 в модифікації Юнга з референтним вушним електродом [14]. Для спектрального аналізу відбирали безартефактну епоху фонові проби тривалістю 30 секунд. Запис біоелектричної активності головного мозку проводився за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу «DX-комплекс». При зчитуванні сигналу застосовувався аналогово-цифровий перетворювач. При візуальному аналізі ЕЕГ оцінювали характеристику фонові активності (наявність основного ритму, частота, амплітуда, регулярність, зональні відмінності, субдомінуючі ритми); міжпівкульову асиметрію, вогнищеві, пароксизмальні зміни, реакції на функціональне навантаження (гіпервентиляція і фотостимуляція). Визначали такі показники спонтанної біоелектричної активності головного мозку: відносну спектральну потужність ритмів (ВСП), міжпівкульову асиметрію (МПА) ритмів зазначених діапазонів, індекс пароксизмальності (SWI).

Результати дослідження та їх обговорення. Серед обстежених хворих на хронічний гепатит у 17 осіб (33,3 %) було діагностовано латентну ПЕ (ПЕ-Л), у 22 осіб (43,1 %) – ПЕ I стадії і у 12 пацієнтів (23,5 %) – ПЕ II стадії. У пацієнтів з цирозом печінки печінкову енцефалопатію латентної стадії було діагностовано у 10 хворих (20,83 %), першу стадію ПЕ – у 20 пацієнтів (41,67 %); другу стадію ПЕ – у 18 хворих (36,5 %).

Оцінка стану біоелектричної активності головного мозку у хворих на хронічний гепатит виявила на фоновій ЕЕГ зміни у вигляді порушень параметрів α -ритму і індексу повільно хвильової активності. У 33,3 % пацієнтів із ПЕ-Л на ЕЕГ домінував α -ритм з частотою 10,29-11,31 Гц, у 66,7 % випадків – слабо модульований α -ритм, частота якого знаходилася в межах 9,34-10,31 Гц. Субдомінуючим був тета-ритм (5,6 – 7,1 Гц), який переважав в скроневих, тім'яних і потиличних відведеннях. Звертало увагу також збільшення індексу високочастотного бета-2-ритму із частотою 24,9 – 33,5 Гц, який переважав у лобових та тім'яних відведеннях (**таблиця 1**). Під час фото-фоно-стимуляції реєструвалася пароксизмальна активність у вигляді поодиноких спалахів α -хвиль білатерально переважно у фронто-темпоральних відведеннях.

При ПЕ-I зміни на ЕЕГ характеризувалися уповільненням α -ритму до 8,13-9,67 Гц й зниженням відсоткового його вкладу у поєднанні із поступовим збільшенням вкладу повільно хвильової активності переважно у в тета-діапазоні (4,9 – 7,1 Гц) (**таблиця 1**), що реєструвалося в обох півкулях.

Таблиця 1 – Відсоткова представленість різних ритмів на ЕЕГ у хворих на хронічний гепатит та печінкову енцефалопатію різних стадій

Нозологія	Ритми ЕЕГ (%)				
	А	Тета	Дельта	Бета 1	Бета 2
<i>Хронічний гепатит</i>					
ПЕ - Л	31,0±7,2	20,2±6,1	16,3±2,1	11,9±2,3	20,5±9,1
ПЕ I	20,4±9,1	23,4±5,4	18,1±3,2	10,7±3,2	24,4±7,5
ПЕ II	18,5±5,2	27,2±5,7	27,1±9,2	13,3±5,4	13,9±5,8
<i>Цироз печінки</i>					
ПЕ - Л	28,3±6,9	19,9±5,3	16,8±2,0	11,4±2,9	23,6±9,5
ПЕ I	22,4±8,8	22,4±9,2	19,6±3,1	10,0±2,9	23,8±8,6
ПЕ II	16,1±4,5	29,8±10,3	28,3±9,5	11,3±4,9	14,8±5,3

Також виявлялися високовольні хвилі в дельта-діапазоні (1,17-1,27 Гц) переважно в скроневих, тім'яних і потиличних відведеннях. При оцінці реакції на функціональні проби було відмічене зниження реактивності при орієнтовному навантаженні, а також поява пароксизмальної активності у вигляді спалахів тета-хвиль й α -хвиль.

У пацієнтів з ПЕ II стадії зміни біоелектричної активності головного мозку проявлялися прогресуючим уповільненням частоти α -ритму до 7,45-8,23 Гц, збільшенням індексу повільно хвильової активності (δ - і θ -Активність), які були домінуючими. Також у хворих на ПЕ II стадії реєструвалися білатерально-синхронні спалахи, гострі «трифазні хвилі» в основному у фронто-темпоральних відведеннях, зниження реактивності при орієнтовному навантаженні (**таблиця 1**).

Аналогічні дані були отримані в групі пацієнтів із цирозом печінки (**таблиця 1**). При ПЕ-Л стадії домінуючим ритмом був слабо модульований α -ритм із частотою 9,02-11,77 коливань у 1 хв., при ПЕ-1 стадії домінували уповільнений α -ритм до 8,09 - 9,11 коливань у 1 хв та дельта-ритм із частотою 1,12 – 1,19 Гц, при ПЕ-II стадії спостерігалось домінування повільно хвильової активності. У відповідь на функціональні проби спостерігалось зниження реактивності при орієнтовному навантаженні, поява пароксизмальної активності у вигляді спалахів тета-хвиль, α -хвиль, поява білатерально-синхронних спалахів гострих «трифазних хвиль».

Таким чином, збільшення тяжкості ПЕ супроводжувалося зниженням частоти й відсоткового вкладу α -ритму у поєднанні з підвищенням відсоткового вкладу повільно хвильової активності. Звертає увагу також наявність ряду патологічних змін, які були виявлені на ЕЕГ у дослідженій групі хворих на ПЕ. Так у хворих на ПЕ II стадії реєструвалися білатерально-синхронні гострі «трифазні хвилі» в основному у фронто-темпоральних відведеннях. Вперше трифазні хвилі були описані Бікфордом і Батом як особливість ПЕ, але пізніше

такі хвилі на ЕЕГ стали помічати і при інших метаболічних або токсичних енцефалопатіях [15, 16]. Цей патологічний патерн складається з високовольної (>70 мВ) спрямованої вниз гострої хвилі, за якими слідують спрямовані вгору хвилі відносно меншої амплітуди. Вони, зазвичай, бувають дифузними, двосторонніми переважно у фронтальних відведеннях та мають тенденцію періодично повторюватися кожні 1-2 секунди. Недавні дослідження виявили зв'язок між трифазними хвилями і змінами білої речовини, а також було припущено, що вони можуть бути пов'язані з розвитком набряку білої речовини [17, 18, 19]. Вважається, що поява трифазних хвиль на ЕЕГ є маркером важкої енцефалопатії та незворотних змін в білій речовині головного мозку [17, 18, 19].

Інші патологічні патерни, які були виявлені у пацієнтів з ПЕ, це сплески переривчастої ритмічної дельта-активності з частотою 1,5-4,0 Гц, що були відмічені вже на ПЕ I стадії. Вважається, що ця діяльність відображає підкіркові функціональні зміни [15, 16]. Збільшення питомої ваги високочастотних ритмів (бета-2 ритму), що реєструвалося вже на латентній стадії ПЕ також можна розглядати як маркер патологічних змін, виражених тим більше, чим більше зсув частоти в бік високих частот і чим більше підвищена амплітуда високочастотного ритму. Наявність такого патерну ЕЕГ зазвичай пов'язують з явищами іризації мозкових структур, що може бути відображенням процесів наростання коркового збудження і дефіциту вибіркового гальмування. Підвищення спектральних характеристик швидко хвильової активності вважається характерним у хворих з вираженою тривожністю та депресією [15, 16, 17, 19].

При співставленні отриманих даних у хворих на гепатит та цироз печінки достовірної відмінності виявлено не було, що свідчило про зв'язок порушення біоелектричної активності головного мозку в першу чергу від ступеня тяжкості ПЕ та можливість використання даних ЕЕГ для визначення тяжкості ПЕ.

Для визначення зв'язку між порушенням біоелектричної активності головного мозку та порушенням функції печінки було проведено кореляційне співставлення між ЕЕГ показниками та вмістом аміаку в крові в групах хворих на ХГ та ЦП. Так у групі пацієнтів з ХГ рівень аміаку був $23,56 \pm 10,38$ мкмоль/л, у хворих на ЦП - $25,61 \pm 9,81$ мкмоль/л (в групі контролю – $10,31 \pm 2,07$ мкмоль/л). Проведений кореляційний аналіз визначив негативний зв'язок між вмістом аміаку в крові й частотою α -ритму ($r = -0,58$; $r = -0,69$; $p < 0,05$), прямий зв'язок між вмістом аміаку та відсотковим вкладом повільно хвильової активності ($r = +0,61$; $r = +0,63$, $p < 0,05$) в групах хворих на ХГ та ЦП відповідно. Отримані дані свідчили на користь зв'язку між порушенням

біоелектричної активності головного мозку та порушенням функції печінки внаслідок хронічного гепатиту та цирозу печінки.

Висновки. Таким чином, проведення ЕЕГ-дослідження в комплексному обстеженні хворих із хронічними захворюваннями печінки дозволяє прослідковувати динаміку клінічного перебігу ПЕ, а ЕЕГ-зміни можуть служити додатковим маркером тяжкості печінкової енцефалопатії, що особливо важливо при виявленні ПЕ на латентній стадії.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому, провадження алгоритму своєчасної ранньої діагностики буде сприяти ранньому виявленню та сприятливому перебігу печінкової енцефалопатії. Оптимізація діагностичних підходів на підставі вивчення та узагальнення результатів клініко-неврологічного, нейропсихологічного, нейрофізіологічного, гемодинамічного, біохімічного дослідження дозволить покращити якість життя пацієнтів з печінковою енцефалопатією та зменшити відсоток інвалідизації.

References

- Podymova S.D. Pechochnaya entsefalopatiya, svyazannaya s tsirrozm pecheni. Sovremennyye podkhody k patogenezu, klinike, lecheniyu [Liver encephalopathy associated with liver cirrhosis. Modern approaches to pathogenesis, clinic, treatment]. *Exp Clin Gastroenterol*. 2017;147(11):4-12. [Russian]
- Ferenci P. Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017;5(2):138-147. PMID: 28533911. PMCID: PMC5421503. doi: 10.1039/gastro/gox013
- Zimmerman YS. Pechochnaya entsefalopatiya: definitiya, etiologiya, faktory patogeneza, klinika, metody diagnostiki i lecheniya [Hepatic encephalopathy: definition, etiology, factors of pathogenesis, clinical picture, methods of diagnosis and treatment]. *Clin Hepatol*. 2017;2:68-73. [Russian]
- Denisyuk VI, Denisyuk OV. Tsyroz pechinky: standarty diahnozyky ta likuvannya z urakhuvanniam rekomendatsiy dokazovoyi medytsyny [Liver cirrhosis: standards of diagnostics and treatment with recommendations of evidence-based medicine]. *Hostri ta nevidkladni stany u praktytsi likarya*. 2012;2-3(31). Available from: <https://urgent.com.ua/ua-issue-article-428>
- Radchenko VG, Radchenko ON. *Pechochnaya entsefalopatiya. Metodicheskoye posobiye dlya vrachey-terapevtov, gastroenterologov, infeksionistov* [Hepatic encephalopathy. A manual for general practitioners, gastroenterologists, infectious disease specialists]. SPb; 2003. 20 p. [Russian]
- Nikonov EL, Aksenov VA. Pechochnaya entsefalopatiya [Hepatic encephalopathy]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2017;6(4):25-31. [Russian]. doi: 10.17116/dokgastro20176425-31
- Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5:S7-S20. PMID: 26041962. PMCID: PMC4442852. doi: 10.1016/j.jceh.2014.06.004
- Wijdsicks EF. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1660-1670. PMID: 27783916. doi: 10.1056/NEJMra1600561
- Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*. 1971;298(7715):75-80. doi: 10.1016/s0140-6736(71)92048-4
- Schafer DF, Jones EA. Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric-acid neurotransmitter system. *Lancet*. 1982;319(8262):18-20. doi: 10.1016/s0140-6736(82)92559-4
- Ferenci P, Lockwood A, Mullen K. Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002;35(3):716-721. PMID: 11870389. doi: 10.1053/jhep.2002.31250
- Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs*. 2000;60(6):1353-1370. PMID: 11152016. doi: 10.2165/00003495-200060060-00008
- Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-735. PMID: 25042402. doi: 10.1002/hep.27210
- Zenkova LR. *Klinicheskaya elektroentsefalografiya (s elementami epileptologii)* [Clinical electroencephalography (with elements of epileptology)]. M: MEDpress-inform; 2001. s. 26-28. [Russian]
- Nedashkivsky SM. Medykamentozno zumovleni urazhennya pechinky: pryntsypy diahnozyky, patolohichni zminy y pidkhody do likuvannya [Drug-induced liver damage: principles of diagnosis, pathological changes and approaches to treatment]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2019; 2: 97. [Ukrainian]
- Vyuchnova ES, Babina SM. Differentsial'naya diagnostika i lecheniye pechenochnoy entsefalopatii [Differential diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy]. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):84-88. doi: 10.26442/2075-1753_19.8.84-88
- Blei AT, Larsen FS. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol*. 1999;31(4):771-776. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80361-4

18. Jover R, Rodrigo R, Felipe V, Insausti R, Sáez-Valero J, García-Ayllón MS, Suárez I, et al. Brain edema and inflammatory activation in bile duct ligated rats with diet-induced hyperammonemia: a model of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43(6):1257-1266. PMID: 16729306. doi: 10.1002/hep.21180
19. Donovan JP, Schafer DF, Shaw BW Jr, Sorrell MF. Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease. *Lancet*. 1998;351(9104):719-721. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07373-X

UDC 616.831-073.7-02:616.36-008.64

Features of Brain Bioelectric Activity Disturbance in Patients with Hepatic Encephalopathy **Rafalska N. S., Tovazhnyanska O. L.**

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the relationship between the bioelectrical activity of the brain and the severity of hepatic encephalopathy.

Materials and methods. We examined 99 patients with hepatic encephalopathy due to chronic hepatitis (51 patients, including 26 men and 25 women) and liver cirrhosis (48 patients, including 32 men and 16 women). The age of patients is 51.2 ± 9.5 years. According to outpatient cards, all patients were examined in the gastroenterology departments of clinics in Kharkiv, where chronic hepatitis and liver cirrhosis and their etiology, if necessary, were diagnosed based on clinical-laboratory and instrumental examination. The term of chronic hepatitis from diagnosis was 8.1 ± 3.9 years, liver cirrhosis – 2.1 ± 0.5 years. The bioelectrical activity of the brain was recorded on a 12-channel computer electroencephalographic complex DX-NT32 in a state of restful wakefulness and under functional loads.

Results. The increase in the severity of hepatic encephalopathy was accompanied by a decrease in the frequency and percentage contribution of alpha rhythm in combination with an increase in the percentage contribution to slow wave activity. The presence of a number of pathological changes that were detected on the electroencephalogram in the studied group of patients with hepatic encephalopathy is also noteworthy. Thus, in patients with stage II hepatic encephalopathy, bilateral synchronous acute «three-phase waves» were registered, mainly in the front-temporal leads. To determine the relationship between impaired bioelectrical activity of the brain and impaired liver function, a correlation was made between the indicators of electroencephalogram and the content of ammonia in the blood in groups of patients with chronic hepatitis and cirrhosis. The correlation analysis revealed a negative relationship between the content of ammonia in the blood and the frequency of the alpha rhythm ($r = -0.58$; $r = -0.69$; $p < 0.05$), a direct relationship between the content of ammonia and the percentage contribution of slow wave activity ($r = +0.61$; $r = +0.63$, $p < 0.05$) in groups of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, respectively. The data obtained support the link between impaired brain bioelectrical activity and liver dysfunction due to chronic hepatitis and liver cirrhosis.

Conclusion. Thus, electroencephalogram in a comprehensive examination of patients with chronic liver disease can track the dynamics of the clinical course of hepatic encephalopathy, and the changes on the electroencephalogram can serve as an additional marker of the severity of hepatic encephalopathy, which is especially important in detecting hepatic encephalopathy in the latent stage.

Keywords: chronic hepatitis, liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, electroencephalogram, ammonia.

ORCID and contributionship:

Natalia S. Rafalska : 0000-0003-4039-7922^{B, C, E}

Olena L. Tovazhnyanska : 0000-0002-7551-3818^{A, D, F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Natalia S. Rafalska

Kharkiv National Medical University,
Neurology Department

4, Alexander Speyer Str., Kharkiv 61157, Ukraine

tel: +380503025817, e-mail: rafaelka061085@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.171

УДК 616.329-002-02:616.33-008.17-036.1-07

Рева Т. В., Рева В. Б., Трефаненко І. В.,
Шумко Г. І., Гайдичук В. С.

ВАРІАНТИ ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ РЕФЛЮКСУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Мета дослідження – вивчити особливості клінічного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з кислими та лужними рефлюксами, дослідити психосоматичний стан, особливості ендоскопічних змін слизової оболонки стравоходу, зміни показників рН-метрії та моторики шлунка у пацієнтів на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу залежно від виду рефлюксу.

Матеріал та методи. Проведено обстеження 60 пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою віком 24-65 років (середній вік $44,5 \pm 5,3$ років). Основну групу склали 35 хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою із супутнім кислим рефлюксом, а у групу порівняння були віднесені 25 пацієнтів із верифікованим лужним рефлюксом. Група контролю – 20 практично здорових осіб. Групи були репрезентативні за віком та статтю. Всім пацієнтам була проведена комплексна діагностична програма, до якої було включено ретельний збір анамнезу життя та хвороби, опитування у вигляді анкетування, клінічне обстеження, антропометричні дослідження, лабораторне та інструментальне дослідження.

Результати. Серед обстежених хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із кислотним рефлюксом переважали чоловіки (60%). Навпаки, серед хворих із лужним рефлюксом переважали жінки – 76%. У хворих на лужний рефлюкс переважав абдомінальний тип ожиріння (64%). Ерозивна форма гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби відзначалася частіше при лужних рефлюксах у 14 (66,7%) осіб: рефлюкс-езофагіт ступінь А (38,1%), ступінь В (19,1%), ступінь С (9,5%) хворих. Проте неерозивна форма більше спостерігалася у хворих із кислим рефлюксом (59,3%). Затримка евакуації шлункового вмісту більш виражена у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із лужним рефлюксом, що можна пояснити уповільненням моторики шлунка та наявністю дуоденостазу.

Висновки. Поєднаний перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з кислими та лужними рефлюксами характеризується специфічними етіопатогенетичними механізмами розвитку, поліморфізмом клінічної симптоматики, що погіршує психосоматичний стан та якість життя пацієнтів. У хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу

із лужними рефлюксами частіше діагностувалося супутнє ураження панкреато-біліарної системи. Ерозивна форма гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби частіше спостерігалася у хворих із лужним рефлюксом (66,7%). Проте неерозивна форма частіше спостерігалася у хворих із кислотним рефлюксом (59,3%). При гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі із кислим рефлюксом стійке уповільнення шлункової евакуації викликане стійким пілороспазмом.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, лужний рефлюкс, кислий рефлюкс, клінічний перебіг.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів», № держ. реєстрації 0119U101344.

Вступ. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є одним з провідних захворювань у світовій гастроентерології, дана нозологічна одиниця охоплює від 20 до 40% дорослого населення західноєвропейських країн [1, 2]. Варто зазначити, що навіть помірно виражені симптоми рефлюксу перешкоджають пацієнтам вести звичний спосіб життя, що впливає на психоемоційне здоров'я та зниження продуктивності праці, зважаючи на це, слід зазначити, що дана проблема є причиною значних економічних та соціальних збитків для багатьох країн. Незважаючи на здобутки науковців та практикуючих лікарів за останні 20 років у вивченні основних етіологічних факторів, механізмів розвитку захворювання, а також створення новітніх протоколів лікування, для ГЕРХ залишається характерним прогресивне збільшення кількості пацієнтів, стійкий та швидко рецидивуючий перебіг, особливо після припинення лікування [3, 4, 5]. На жаль, ГЕРХ нерідко діагностується на стадії розвитку ускладнень, що можливо пов'язати з нерегулярним обстеженням населення, а також ігноруванням індивідуального підбору діагностичної програми для кожного конкретного пацієнта. У порівнянні з минулими роками спостерігається прогресивне збільшення кількості хворих, більше, ніж у двічі [6, 7].

До основних етіологічних факторів даного захворювання відносять порушення моторики травного каналу, ожиріння, малорухомий спосіб життя, стреси, порушення харчування, тощо. До сих пір залишається актуальним питання особливостей перебігу та підбору лікувальних програм для пацієнтів з діагностованим ГЕРХ, на чому наголошують автори європейських та вітчизняних наукових праць [8, 9]. Насправді, реальну епідеміологічну картину захворюваності на ГЕРХ дослідити складно. Варіабельність клінічної картини значно ускладнює верифікацію наведеної вище нозології, також варто пам'ятати, що патологічні стани можуть на перший погляд нагадувати позастравохідні прояви ГЕРХ. Хоча печія та кисле зригування є основними клінічними симптомами, їх чутливість у діагностиці ГЕРХ є низькою. Збільшення частоти ГЕРХ та об'єму рефлюксату може відбуватися внаслідок впливу різних чинників [10]. Взаємне обтяження захворювань наштовхує науковців на розробку новітніх, більш ефективних методів діагностики та лікувальної програми відповідно до основної та супутньої патології. Серед численних питань остаточно не визначені роль та місце у формуванні ГЕРХ стану пілородуоденального комплексу, порушення евакуації зі шлунка та характер рефлюксату.

Вважаємо, вище наведена інформація є вагомим аргументом для більш ґрунтовного вивчення етіологічних факторів, що призводять до розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну, моторно-евакуаторної функції шлунка, характеру ушкоджуючої дії складових рефлюксату.

Мета дослідження – вивчити особливості клінічного перебігу ГЕРХ з кислими та лужними рефлюксами, дослідити психосоматичний стан, особливості ендоскопічних змін слизової оболонки стравоходу, зміни показників рН-метрії та моторики шлунка у пацієнтів на ГЕРХ залежно від виду рефлюксу.

Матеріал та методи дослідження. На базі гастроентерологічного відділення ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» проведено комплексне клініко-інструментальне обстеження 60 пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою віком від 24-65 років (середній вік становив $44,5 \pm 5,3$ років). Основну групу склали 35 хворих з ГЕРХ із супутнім кислим рефлюксом, а у групу порівняння були віднесені 25 пацієнтів із верифікованим лужним рефлюксом. Також була група контролю – це 20 практично здорових осіб (ПЗО). Групи були репрезентативні за віком та статтю. Всім пацієнтам була проведена комплексна діагностична програма, до якої було включено ретельний збір анамнезу життя та хвороби, опиту-

вання у вигляді анкетування, клінічне обстеження, антропометричні дослідження, лабораторне та інструментальне дослідження.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Обстеження хворих починали з опитування у вигляді спеціально розробленої анкети на основі опитувальника «GERD Screener». Психосоматичний статус визначали за допомогою методики САН, що спрямована на діагностику самопочуття, активності та настрою. Дослідження кислотоутворюючої функції шлунка проводили за добовою рН-метрією з використанням програмного забезпечення комп'ютерної системи рН-метрії «АГ-1Д-01». Рентгеноскопію стравоходу та шлунка проводили послідовно у трьох положеннях: вертикальному, горизонтальному та положенні Тренделенбурга. Макроскопічно стан слизової оболонки стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки та стравохідно-шлункового переходу вивчали за допомогою фіброгастроскопів з торцевим розміщенням оптики «Olympus GF-140P-AL5». Статистичний аналіз результатів дослідження виконаний шляхом створення електронної бази даних із використанням програми «Microsoft Office Excel 2007» та «Statistica 6.0» з обчисленням середньої величини (M), середньої похибки (m), параметричного критерію вірогідності різниці Стюдента, достовірною вважали ймовірність помилки менше 5% ($p < 0,05$).

Результати дослідження. Серед обстежених хворих на ГЕРХ з кислим рефлюксом переважали чоловіки 60% (21 особа), жінки складали 40% (14 осіб). Співвідношення чоловіків та жінок складало 1,5:1. Натомість, у групі порівняння (хворі з лужними рефлюксами) переважали пацієнти жіночої статі – 19 (76%), чоловіків було 6 (24%). Співвідношення жінок та чоловіків складало 3,2:1. Більшість хворих на ГЕРХ 82% (49 осіб) – особи працездатного віку.

Клінічна картина ГЕРХ характеризувалась різноманітністю виявлених симптомів залежно від виду рефлюксу, частота клінічних проявів захворювання подана у **табл. 1**. Аналізуючи скарги пацієнтів за групами, найбільший відсоток хворих скаржились на біль у епігастральній ділянці, а також за грудниною. Наступним поширеним симп-

томом серед досліджуваних пацієнтів була печія. Вона спостерігалась у 30 (85,7%) пацієнтів з кислим рефлюксом, у 20 (80%) хворих з лужним рефлюксом та у групі порівняння кількість респондентів становила 14 (70%). Варто зазначити, що на відчуття гіркоти у роті (80%), відчуття грудки в роті (60%), нудоту (56%) більше скаржились пацієнти з діагностованим лужним рефлюксом.

Таблиця 1 – Клінічні ознаки гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби залежно виду рефлюксу (n, %)

Клінічні ознаки	Пацієнти з кислим рефлюксом (n = 35)	Пацієнти з лужним рефлюксом (n = 25)
Біль в епігастральній ділянці, а також за грудниною, що посилюється після вживання їжі, при фізичних навантаженнях, нахилах тулуба вперед та у горизонтальному положенні	32 (91,4%)	23 (92%)
Печія	30 (85,7%)	20 (80%)
Відрижка	19 (54,2%)	12 (48%)
Гіркота у роті	9 (25,7%)	20 (80%)
Зригування	25 (71,4%)	14 (56%)
Дисфагія	18 (51,4%)	10 (40%)
Одинофагія	3 (8,5%)	4 (16%)
Відчуття грудки в горлі	12 (34,2%)	15 (60%)
Нудота	16 (45,7%)	14 (56%)
Відчуття кислоти у роті	11 (31,4%)	5 (20%)
Відчуття стороннього тіла у стравоході	9 (25,7%)	2 (8%)

Дані **таблиці 2** свідчать про результати УЗД органів черевної порожнини визначили, що більшість хворих з лужним рефлюксом мали супутню патологію гепатобіліарної системи та підшлункової залози.

Таблиця 2 – Результати УЗД органів черевної порожнини у хворих на ГЕРХ залежно виду рефлюксу (n, %)

Супутня патологія	Пацієнти з кислим рефлюксом (n = 35)	Пацієнти з лужним рефлюксом (n = 25)
Хронічний некалькульозний холецистит	5 (14,3%)	16 (64%)
Жовчнокам'яна хвороба	3 (8,57%)	4 (16%)
Хронічний панкреатит	6 (17,1%)	9 (36%)
Перенесена холецистектомія	2 (5,71%)	6 (24%)

У більшості хворих з лужними рефлюксами спостерігалась надлишкова маса тіла та ожиріння I та II-го ступеня (**табл. 3**). У 64% хворих з лужним рефлюксом переважав абдомінальний тип ожиріння.

Таблиця 3 – Розподіл хворих за індексом маси тіла (n, %)

ІМТ, кг/м ²	Пацієнти з кислим рефлюксом (n = 35)	Пацієнти з лужним рефлюксом (n = 25)
Нормальна маса тіла (18,5-24,9 кг/м ²)	9 (25,7%)	3 (12%)
Надлишкова маса тіла (25,0-29,9 кг/м ²)	16 (45,7%)	11 (44%)
Ожиріння I ступеня (30,0-34,9 кг/м ²)	10 (28,6%)	8 (32%)
Ожиріння II ступеня (35,0-39,9 кг/м ²)	–	2 (8%)
Ожиріння III ступеня (понад 40 кг/м ²)	–	1 (4%)

У **таблиці 4** наведені зміни добової рН-метрії. В основній групі обстежених осіб виявлено збільшення кількості кислих рефлюксів за добу – $125 \pm 2,6$, лужних – $60 \pm 2,1$ у групі порівняння – $113 \pm 44,2$ ($p < 0,01$). У контрольній групі, слабо кислі рефлюкси, що збігалися з клінічними проявами, реєструвалися дещо рідше - середньодобовий показник становив $155 \pm 24,3$. Рефлюкси тривалістю понад 5 хвилин спостерігалися в 11 (31,4%) хворих з кислим рефлюксом, у 9 (36%) пацієнтів з лужним та лише у 5 (25%) з групи порівняння. Середньодобова кількість рефлюксів понад 5 хвилин у хворих з кислим рефлюксом становила $19,7 \pm 3,5$, з лужним – $16,8 \pm 3,3$, а в групі порівняння – в середньому $8,3 \pm 3,7$, що було вірогідно нижче ($p < 0,01$).

Ґрунтуючись на даних опитування та результатах проведення езофагогастродуоденофіброскопії поданій у **таблиці 5** у групі пацієнтів з кислим рефлюксом у 8 (22,9%) осіб встановлено ендоскопічно негативну ГЕРХ, у пацієнтів з лужним рефлюксом ендоскопічно негативна ГЕРХ була верифікована у 4 (16%), водночас. Натомість, ендоскопічно позитивну ГЕРХ встановлено у 27 (77,1%) хворих з кислими рефлюксами та у 21 (84%) пацієнтів з лужними рефлюксами. Неерозивну форму рефлюкс-езофагіту виявили у 11 (59,3%) хворих з кислим рефлюксом, у 7 (33,3%) хворих з лужним. Ерозивна форма зазначалась ендоскопістами більше при лужних рефлюксах у 14 (66,7%) осіб, у той час як при кислих рефлюксах було діагностовано тільки в 11 (40,7%) обстежених осіб.

Проводячи рентгенологічне дослідження моторики, а саме скоротливої здатності стравоходу, здатності кардії до розкриття у відповідь на

Таблиця 4 – Показники добової інтраштравохідної pH-метрії

Показник	% часу з pH<4	Кількість рефлюксів з pH<4, n	Кількість рефлюксів з pH 4-7, n	Кількість рефлюксів pH>7, n	Кількість рефлюксів, що тривали >5хв., n	Найбільш тривалий рефлюкс
Пацієнти з кислим рефлюксом (n = 35)	125±2,6	205±42,6	178±36,7*	99±23,2*	11±4,1	20 хв. 26 сек.*
Пацієнти з лужним рефлюксом (n = 25)	60±2,1	117±25,2*	197±24,3	151±32,3	9±4,7*	16 хв. 17 сек.

Примітка: * p<0,01 – вірогідна міжгрупова різниця.

Таблиця 5 – Розподіл хворих залежно від ендоскопічної форми ГЕРХ

Форми ГЕРХ	Групи обстежених хворих			
	Кислий рефлюкс (n = 35)	%	Лужний рефлюкс (n = 25)	%
ГЕРХ без езофагіту	8	22,9	4	16
ГЕРХ із езофагітом	27	77,1	21	84
Неерозивна форма ГЕРХ	16	59,3	7	33,3
Ерозивна форма ГЕРХ	11	40,7	14	66,7
Ступінь А	7	25,9	8	38,1
Ступінь В	4	14,8	4	19,1
Ступінь С	-	-	2	9,5
Ступінь D	-	-	-	-

ковтальні рухи, виявлення спонтанного або спровокованого шлунково-стравохідного рефлюксу, отримали наступні результати, представлені у вигляді лінійних графіків (рис. 1, 2).

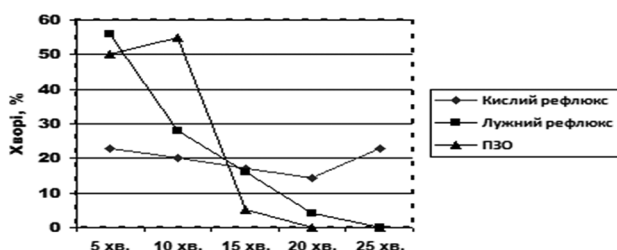


Рис. 1 – Швидкість потрапляння контрасту зі шлунка в дванадцятипалу кишку

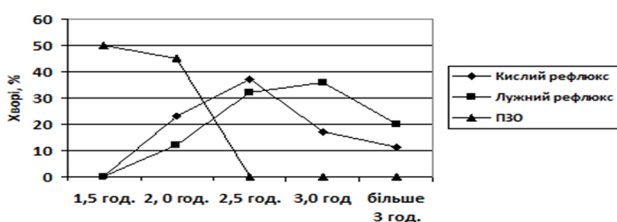


Рис. 2 – Швидкість повної евакуації контрасту зі шлунка

В даному дослідженні встановлена наявність гастроєзофагеального рефлюксу у 20 (57,1%) хворих з кислим та у 17 (85%) осіб з лужним рефлюк-

сом, у контрольній групі кількість пацієнтів з ГЕРХ становила 11 (55%).

Під час обстеження шлунка досліджена швидкість шлункової евакуації. При цьому оцінювали швидкість потрапляння барієвої суміші зі шлунка в дванадцятипалу кишку (ДПК) та час повного випорожнення шлунка. У хворих на ГЕРХ з лужним рефлюксом в перші 5 хвилин мало чим відрізняється від результатів групи порівняння (ПЗО), але потім спостерігається поступове зменшення кількості хворих і до 20-ї хвилини у всіх хворих контраст потрапляв у ДПК. У групі хворих на ГЕРХ з кислим рефлюксом спостерігається стійке уповільнення шлункової евакуації, потрапляння контрасту у ДПК рівномірно розподілилось у часових проміжках аж до 25 хвилини. У 8 (22,8%) хворих цієї групи контраст потрапив у ДПК після 25 хвилини. Якщо у хворих з лужним рефлюксом достатньо швидко потрапляння контрасту у ДПК пояснюється незми-канням пілорусу внаслідок зменшення його тону-су та зменшенням кислотопродукції шлунка, то при кислих рефлюксах, різке уповільнення потрап-ляння контрасту в ДПК можна пояснити наявністю стійкого пілороспазму, внаслідок підвищеної кис-лотоутворювальної функції шлунка.

Обговорення отриманих результатів. Поєднаний перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з кислими та лужними рефлюксами ха-рактеризується специфічними етіопатогенетични-ми механізмами розвитку, поліморфізмом клініч-ної симптоматики, що погіршує психосоматичний стан та якість життя пацієнтів [6, 8, 9, 10]. Найсуттєвіші зміни психосоматичного статусу діагностувалися у пацієнтів з лужними рефлюксами. У хворих на ГЕРХ із лужними рефлюксами частіше діагно-стувалось супутнє ураження панкреато-біліарної си-стеми: У хворих на ГЕРХ із кислими рефлюксами надлишкова маса тіла відмічалась у 16 (45,7%) пацієнтів, а в 10 (40%) хворих на ГЕРХ з лужни-ми рефлюксами діагностували ожиріння I-II ст. У більшості обстежених виявлено патологічні змі-ни слизової оболонки нижнього відділу стравоходу. Неерозивна форма ГЕРХ більше спостерігалась у хворих з кислим рефлюксом 11 (59,3%). Ерозив-на форма ГЕРХ відмічалась частіше при лужних рефлюксах у 14 (66,7%) осіб: рефлюкс-езофа-

гіт ступінь А (38,1%), ступінь В (19,1%), ступінь С (9,5%) хворих.

Уповільнення шлункової евакуації більш виражене у хворих на ГЕРХ з лужним рефлюксом, що можна пояснити сповільненням моторики самого шлунка та наявністю дуоденостазу. У переважної більшості хворих цієї групи, повна евакуація контрасту із шлунка відбувалась у часовий проміжок – 3-я година та більше. Це дає можливість зробити висновок, що порушення скоротливої здатності шлунка є одним з основних факторів, що уповільнює шлункову евакуацію, підвищує внутрішньошлунковий тиск та сприяє розвитку патологічного закиду шлункового вмісту в стравохід.

Висновки

1. Поєднаний перебіг ГЕРХ з кислими та лужними рефлюксами характеризується специфічними етіопатогенетичними механізмами розвитку, поліморфізмом клінічної симптоматики, що погіршує психосоматичний стан та якість життя пацієнтів.

У хворих на ГЕРХ із лужними рефлюксами частіше діагностувалось супутнє ураження панкреато-біліарної системи.

2. Ерозивна форма ГЕРХ відмічалась частіше при лужних рефлюксах у 14 (66,7%) осіб: рефлюкс-езофагіт ступінь А (38,1%), ступінь В (19,1%), ступінь С (9,5%) хворих. Проте неерозивна форма ГЕРХ більше спостерігалась у хворих з кислим рефлюксом 11 (59,3%). Стійке уповільнення шлункової евакуації при ГЕРХ спричинене кислим рефлюксом обумовлене стійким пілороспазмом.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення біохімічного спектру рефлюксату та негативного впливу пошкоджуючих факторів його на слизову оболонку шлунка та ДПК у хворих на ГЕРХ залежно від виду рефлюксу, методам захисту слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та лікувальної тактики.

References

1. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):267-276. PMID: 28780072. PMCID: PMC5797499. doi: 10.1053/j.gastro.2017.07.045
2. Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease: are patients getting younger? *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Oct;24(4):559-569. PMID: 30347935. PMCID: PMC6175565. doi: 10.5056/jnm18140
3. Chen J, Brady P. Gastroesophageal reflux disease: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Nurs*. 2019 Jan/Feb;42(1):20-28. PMID: 30688703. doi: 10.1097/SGA.0000000000000359
4. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci*. 2021 Feb;1486(1):3-14. PMID: 33015827. doi: 10.1111/nyas.14501
5. Sandhu DS, Fass R. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver*. 2018 Jan 15;12(1):7-16. PMID: 28427116. PMCID: PMC5753679. doi: 10.5009/gnl16615
6. Herregods TVK, Bredenoord AJ, Smout AJPM. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Sep;27(9):1202-13. PMID: 26053301. doi: 10.1111/nmo.12611
7. Mingxing Hou, Haiqing Hu, Chunlu Jin, Xuemei Yu. Efficacy and safety of esomeprazole for the treatment of reflux symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2020 Dec;49(12):2264-2274.
8. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):277-288. PMID: 29037470. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.047
9. Usai SP, Oppia F, Cabras F. Overview of pathophysiological features of GERD. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Sep;63(3):184-197. PMID: 28251844. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02390-X
10. Zheng Zh, Shang Y, Wang N, Liu X, Xin Ch. Current advancement on the dynamic mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Int J Biol Sci*. 2021 Oct 3; 17(15): 4154-4164. PMID: 34803489. PMCID: PMC8579455. doi: 10.7150/ijbs.65066

UDC 616.329-002-02:616.33-008.17-036.1-07

Variants of Gastroesophageal Reflux Disease Depending on the Type of Reflux

Reva T. V., Reva V. B., Trefanenko I. V., Shumko H. I., Gaidichuk V. S.

Abstract. The purpose of the work was to study the clinical course of gastroesophageal reflux disease with acid and alkaline refluxes, to investigate the psychosomatic state, the features of endoscopic changes in the esophageal mucosa, changes in pH-measurement and gastric motility in patients with gastroesophageal reflux disease depending on the type of reflux.

Materials and methods. A study of 60 patients with gastroesophageal reflux disease aged 24-65 years (mean age 44.5±5.3 years) was carried out. The main group consisted of 35 patients with gastroesophageal

reflux disease with concomitant acid reflux, and the comparison group included 25 patients with verified alkaline reflux. Control group consisted of 20 practically healthy people. The groups were representative by age and sex. All patients underwent a comprehensive diagnostic program, which included a careful collection of life and medical history, questionnaires, clinical examinations, anthropometric studies, laboratory and instrumental studies.

Results and discussion. Among the examined patients with gastroesophageal reflux disease with acid reflux, men predominated (60%). In contrast, the patients with alkaline reflux were dominated by female patients – 76%. Most patients with alkaline reflux were overweight and had obesity of I and II degree. The abdominal type of the obesity prevailed in the patients with alkaline reflux (64%). In the main group of the patients there was an increase in the number of acid reflux per day – 125 ± 2.6 , alkaline – 60 ± 2.1 in the comparison group – 113 ± 44.2 ($p < 0.01$). In the control group, weakly acidic reflux, which coincided with clinical manifestations, was registered less frequently – the average daily rate was 155 ± 24.3 . The average daily number of refluxes over 5 minutes in patients with acid reflux was 19.7 ± 3.5 , with alkaline – 16.8 ± 3.3 . The erosive form of gastroesophageal reflux disease was observed more often with alkaline refluxes in 14 (66.7%) people: reflux esophagitis grade A (38.1%), grade B (19.1%), grade C (9.5%) patients. However, the non-erosive form was more observed in patients with acid reflux (59.3%). Delayed gastric evacuation is more pronounced in patients with gastroesophageal reflux disease with alkaline reflux, which can be explained by slowing of motility of the stomach and the presence of duodenostasis. In the vast majority of patients in this group, complete evacuation of contrast from the stomach occurred in a period of 3 hours or more. This allows us to conclude that the violation of the contractile ability of the stomach is one of the main factors that slows gastric evacuation, increases intragastric pressure and contributes to the development of pathological dumping of gastric contents into the esophagus.

Conclusion. The combined course of gastroesophageal reflux disease with acid and alkaline reflux is characterized by specific etiopathogenetic mechanisms of development, polymorphism of clinical symptoms, which worsens the psychosomatic state and quality of life of patients. In patients with gastroesophageal reflux disease with alkaline refluxes, concomitant lesions of the pancreato-biliary system were more often diagnosed. The erosive form of gastroesophageal reflux disease was observed more often with alkaline refluxes (66.7%) patients. However, the non-erosive form was more observed in patients with acid reflux (59.3%). A hiatal hernia was found in patients with acidic (22.9%) and alkaline reflux (28.1%). Insufficiency of the lower esophageal sphincter was observed in 40% of patients with alkaline reflux, in 34.2% of patients with acid reflux with normal body weight. In gastroesophageal reflux disease with acid reflux, persistent delay in gastric evacuation is caused by persistent pylorospasm.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, alkaline reflux, acid reflux, clinical course.

ORCID and contributionship:

Tatiana V. Reva : 0000-0002-7047-5795^{B,D,F}

Volodymyr B. Reva : 0000-0003-1921-5776^{E,F}

Iryna V. Trefanenko : 0000-0002-7751-9412^{B,C}

Halyna I. Shumko : 0000-0002-2087-9396^{A,E}

Volodymyr S. Gaidichuk : 0000-0001-6117-327X^{B,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tatiana V. Reva

Bukovinian State Medical University,

Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Disease Department

255-A, Russka St., apt. 100, Chernivtsi 58023, Ukraine

tel: +380509584911, e-mail: tetyana.reva@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.177

UDC 618.2-055.25

Safarova R. B.

THE COURSE OF PREGNANCY AND THE OUTCOME OF CHILDBIRTH IN WOMEN OF OLDER REPRODUCTIVE AGE

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the study was to determine the frequency and structure of complications of pregnancy and childbirth in pregnant women of the older age group according to the history data.

Materials and methods. We examined 90 pregnant women aged 35-44 years. The groups were divided as follows: the main group (I) consisted of 30 patients, the comparison group (group II) – 30 patients and the control group (group III) – 30 patients. All patients, according to the existing standards of obstetric examination, underwent clinical and laboratory tests. Randomization was carried out according to age, social factors, concomitant gynecological and extragenital diseases. For the study, a questionnaire was developed, which, along with the social characteristics of women (age, education level, marital status), included questions about women's employment, reproductive behavior, the presence of sexually transmitted diseases, and inflammatory diseases of the female genital organs.

Results and discussion. In women of older reproductive age, the course of the gestational period is reliably more often complicated by gestosis – (40.0-46.7%), the threat of termination of pregnancy (36.7-5%), premature childbirth (26.7-33.3%). In childbirth, this contingent of women is more likely to have weakness in labor (10.0-13.3%). The results of the study show that in women of the main group, pregnancies ended with spontaneous abortions significantly more often – 9 (30%), the number of operative deliveries was significantly higher – 4 (13.3%), in the comparison group there were 9 (30%) and 2 (6.7%) such women, respectively. The main complaints in previous pregnancies were pain in the lumbar region and lower abdomen – 53.3% and 46.6% among pregnant women in the main group and the comparison group. Nausea and vomiting were observed in 9 (30%) and 8 (26.6%) women, respectively, in both groups, however, in the control group, the incidence of this complaint was also quite high (16.6%). In 5 (16.6%) and 7 (23.3%) women, bloodstreak from the in vitro fertilization was revealed. In all three groups, the most common complaint was neurovegetative symptoms: sleep disturbance (8-26.6%, 10-33.3% and 4-13.3%), and appetite disturbance (10-33.3%, 6.0-20%, 9-30%). Also, 5 (16.6%) pregnant women of the main group and 6 (20%) of the comparison group complained of increased blood pressure from

8-10 weeks of pregnancy. Pregnancy in patients aged 35 years and older should be classified as pathological already in the pregravid period.

Conclusion. Thus, pregnant women aged 35 and older have an extremely unfavorable background from the obstetric-gynecological history and the frequency of abdominal delivery is by 2.5-3 times higher than in the control group.

Keywords: pregnancy, outcome of childbirth, older reproductive age, women, complications, caesarean section.

Introduction. One of the risk factors for the normal course of pregnancy and childbirth is the patient's age [1, 2]. In recent years, there has been a trend towards an increase in the number of pregnant women in the older age group.

According to the literature, in pregnant women of the older age group, various complications of pregnancy and childbirth are more common, leading to an increase in perinatal morbidity and mortality, an increase in the number of surgical interventions [3, 4].

The purpose of the study is to determine the frequency and structure of complications of pregnancy and childbirth in pregnant women of the older age group according to the history data.

Materials and methods. To achieve this goal, we examined 90 pregnant women aged 35-44 years. The groups were divided as follows: the main group (group I) consisted of 30 patients, the comparison group (group II) – 30 patients and the control group (group III) – 30 patients. In the main group, previous pregnancies were difficult, during this pregnancy ozone therapy was added to the treatment, in group II, the examination and treatment of women was carried out according to the generally accepted protocol. Group III consisted of practically healthy women with normal course of pregnancy. All patients, according to the existing standards of obstetric examination, underwent clinical and laboratory tests. Randomization was carried out according to age, social factors, concomitant gynecological and extragenital diseases.

All experiments were conducted in accordance with the Council of Europe Convention "On the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine Application of Biological and Medicine Achievements (ETS No. 164)" dated 04.04.1997, and

the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008). Each study patient signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

All pregnant women underwent a detailed clinical examination according to protocol No. 8 dated March 11, 2013, Ministry of Health of the Azerbaijan Republic. For the study, a questionnaire was developed, which, along with the social characteristics of women (age, education level, marital status), included questions about women's employment, reproductive behavior, the presence of sexually transmitted diseases, and inflammatory diseases of the female genital organs. In order to study the prevalence of diseases of female genital organs, the results of medical examinations of women conducted by doctors of antenatal clinics were also analyzed. The results of the questionnaire and medical examination were entered into the medical observation card.

The results obtained were processed using modern statistical analysis software packages. The difference in values was taken statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion.

Among pregnant women involved in production, in one case there was an indication of contact with occupational hazards (dyes), which could affect the course and outcome of pregnancy. Material and living conditions for all women were satisfactory. Most of the observed were married, 5 (5.5%) had a second marriage.

Analysis of the obstetric history revealed that there were 18 (60%) pregnant women in the main group, 14 (46.6%) pregnant women in the comparison group, and 19 (63.3%) pregnant women in the control group. Medical abortions in the main group were present in a history of 29 (96.6%) women, in the comparison group – 30 (100%) women and in the control group – 11 (36.7%): 43.3% of the main group, 56.6% of the comparison group and 23.3% of the control group; 4-6 abortions – 43.3% of the main group, 30% of the comparison group and 10% of the control group. The development of an inflammatory process took place in pregnant women of the comparison group, as complications during

induced abortion 2 times more often, compared with the main group, in 13 patients bleeding occurred. As can be seen from the data presented in the table, in women of the main group, previous pregnancies more often ended in spontaneous miscarriages – 2 (6.6%), in the main group there were 16.6% and 13.3% of such women, against (p). This pregnancy was repeated in all the subjects (**Table 1**).

Let's consider the structure of pregnancy outcomes among the surveyed women. From the data presented it is clear that the first pregnancy ends with live childbirth, while their share was 53.3%. It is noteworthy that the second or third pregnancy is most often interrupted by artificial abortion. At the same time, the proportion of patients who had an induced abortion during the second pregnancy was 50%. In the structure of the outcomes of the third pregnancy, the largest proportion of miscarriages was noted, the etiology was elucidated.

Table 1 – Obstetric analysis of examined pregnant women

Indicators	Main group (n=30)		Comparison group (n=30)		Control group (n=30)	
	abs. n	%	abs. n	%	abs. n	%
Primary pregnant	-	-	4	13.3	-	-
Re-pregnant	30	100	26	86.7	30	100
Primiparous	12	40	16	53.3	11	36.7
Multiparous	18	60	14	46.7	19	63.3
Premature birth (history)	9	30	10	33.3	-	-
1-2	3	10	4	13.3	-	-
3-4	4	13.3	4	13.3	-	-
>5	2	6.7	2	6.7	-	-
Spontaneous miscarriage	9	30	9	30 $P_{2-3} < 0.01$	2	6.7 $P_{1-3} < 0.01$
1-2	5	16.7	4	13.3	2	6.7
3-4	2	6.7	4	13.3		
>5	2	6.7	1	3.3		
Artificial abortion						
1-3	13	43.3	17	56.7 $P_{2-3} < 0.01$	7	23.3
4-6	13	43.3	9	30	3	10 $P_{1-3} < 0.01$
7-9	2	6.7	4	13.3	1	3.3
>10	1	3.3	-	-	-	-
Non-developing pregnancy	3	10	3	10	-	-
Ectopic pregnancy	1	3.3	-	-	-	-
Normal childbirth	4	13.3	5	16.7 $P_{2-3} < 0.001$	27	90 $P_{1-3} < 0.001$
Operative labor (cesarean section)	4	13.3	2	6.7	1	3.3

In the survey, the most common reasons for induced abortions were material difficulties (63.3%), poor living conditions (23.3%), family conflicts (13.3%). The most common reason for miscarriages among patients was illness during pregnancy and severe nervous tension, this was indicated by 61.1% and 38.8% of respondents, respectively.

The most common reason for the birth of a desired child among women of late fertile age is employment, which was noted by 60% of patients.

Given the high proportion of adverse outcomes previous gestation, we made an attempt to establish the nature of the course of previous pregnancies. In women of the main group, pregnancies ended with spontaneous abortions significantly more often – 9 (30%), the number of operative deliveries was significantly higher – 4 (13.3%), in the comparison group there were 9 (30%) and 2 (6.7%) such women, respectively. Taking into account the high proportion of unfavorable outcomes of the previous gestation, we made an attempt to establish the nature of the course of previous pregnancies. It was found that each of the 30 women of the main group, who had a history of pregnancy, was admitted to the hospital because of the threat of early termination of pregnancy. In 7 (23.3%) women, pregnancy was terminated for medical reasons at 22-24 weeks, 3 (10%) pregnant women of the main group prolonged pregnancy until the physiological term of labor, and delivery was limited by shortening the laboring period due to episiotomy (episiraphy). An analysis of the outcome of previous pregnancies and childbirth showed that in the main and comparative groups, a sufficient number of subjects had a history of premature birth. In the comparison group, preterm birth preceded real pregnancy in 30%. Spontaneous miscarriage before 16 weeks was noted by 9 pregnant women (30%), medical abortion at 22-24 weeks was performed in 4 patients (13.3%). Physiological childbirth was completed in only 7 pregnant women of the comparison group (23.3%) and in 2 (6.6%) by caesarean section according to indications from the fetus. When diagnosing the threat of preterm birth, the complaints of pregnant women were also taken into account.

The main complaints in previous pregnancies were pain in the lumbar region and lower abdomen – 53.3% and 46.6% of pregnant women in the main group and the comparison group. Nausea and vomiting were observed in 9 (30%) and 8 (26.6%) women, respectively, in both groups, however, in the control group, the incidence of this complaint was also quite high (16.6%). In 5 (16.6%) and 7 (23.3%) women, bloodstroke from the in vitro fertilization was revealed. In all three groups, the most common complaint was neurovegetative symptoms: sleep disturbance (8-26.6%, 10-33.3% and 4-13.3%), and appetite distur-

bance (10-33.3%, 6-20%, 9-30%). Also, 5 (16.6%) pregnant women of the main group and 6 (20%) of the comparison group complained of increased blood pressure from 8-10 weeks of pregnancy.

Gestosis and the threat of termination of pregnancy were the most frequent complications of pregnancy and occurred in every third patient (we used the terminology adopted before 2014). It should be noted that in most cases, gestosis had an average course, and a threatening miscarriage was pronounced and in 43.3% (26 pregnant women in the main and comparative groups) required inpatient treatment. In second place in terms of the frequency of complications was anemia of pregnant women, which was also of a moderate nature. The third most frequent complication was edema of pregnant women, which was present in every 2nd pregnant woman. Isthmico-cervical insufficiency was noted by 7 patients (4 pregnant women in the main group and 3 in the comparison groups), however, the diagnosis was not confirmed in this pregnancy (**Table 2**).

Table 2 – Frequency of complications of previous pregnancy in the examined patients

Complications	Main group (n=30)		Comparison group (n=30)		P
	abs. n	%	abs. n	%	
Gestosis	12	40	14	46.7	p<0.05
Risk of miscarriage	11	36.7	15	50	
Threat of premature birth	8	26.7	10	33.3	
Anemia of pregnancy	11	36.7	12	40	
Swelling of pregnant women	8	26.7	7	23.3	
Isthmico-cervical insufficiency	4	13.3	3	10	

When analyzing the course of previous births, it was found that only 9 (15%) patients of the main and the comparison group had a normal course of labor. Premature rupture of amniotic fluid was found in 43.3% (26 pregnant women of both groups) of cases, while in 8.3% (5) there was an admixture of meconium in the amniotic fluid. A flat bladder was diagnosed in 6 (10%) patients. The most common complication during childbirth was anomalies of uterine contractile activity, which were diagnosed in every second woman (14-23.3%), while primary weakness of labor was more common (21-35%), compared with secondary. Nine pregnant women (15%) delivered with the help of caesarean section (**Table 3**).

Table 3 – Indications for caesarean section surgery

Outcomes of previous pregnancies	Main group (n=30)		Comparison group (n=30)		p
	abs. n	%	abs. n	%	
Abnormalities of labor	3	10	4	13.3	p<0.05
Clinically narrow pelvis	1	3.3	2	6.7	p<0.05
Lack of effect from drug stimulation	2	6.7	1	3.3	p<0.05
Fetal hypoxia	8	26.6	6	20	
Scar on the uterus	1	3.3	1	3.3	

Nine pregnant women had 29 indications for caesarean section i.e. each had 3.2 indicators. 17 children (28.3%) were born in two groups. The assessment of children who appeared in women over 35 years old, according to the Apgar scale in 8 (13.3%) observations, was not lower than 8 / 8-8 / 9 points.

The condition of six newborns was assessed at 6-8 points, 1 at 1 point. The average weight was 2760 ± 124 g, nine newborns were underweight. Our results are consistent with the results of studies conducted in women of the studied age [5-9].

Conclusions

1. Pregnant women aged 35 and older have an extremely unfavorable background from the obstetric-gynecological history.
2. Pregnancy in patients aged 35 years and older should be classified as pathological already in the pregravid period: the course of the gestational period is reliably more often complicated by gestosis – (40-46.7%), the threat of termination of pregnancy (36.7-5%), premature birth (26.7-33.3%).
3. In childbirth, this contingent of women is more likely to have weakness in labor (10-13.3%).
4. The frequency of abdominal delivery is by 2.5-3 times higher than in the control group.

Perspectives of further research. In the future, it is planned to study the results of ozone therapy treatment in women of older reproductive age.

References

1. Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, Bommarito K, Madden T, Olsen MA, et al. Maternal age and risk of labor and delivery complications. *Matern Child Health J.* 2015 Jun;19(6):1202-11. PMID: 25366100. PMCID: PMC4418963. doi: 10.1007/s10995-014-1624-7
2. Usta IM, Nassar AH. Advanced maternal age. Part I: obstetric complications. *Am J Perinatol.* 2008 Sep;25(8):521-34. PMID: 18773378. doi: 10.1055/s-0028-1085620
3. Hunter AG, Cappelli M, Humphreys L, Allanson JE, Chiu TT, Peeters C, et al. A randomized trial comparing alternative approaches to prenatal diagnosis counseling in advanced maternal age patients. *Clin Genet.* 2005 Apr;67(4):303-13. PMID: 15733266. doi: 10.1111/j.1399-0004.2004.00405.x
4. Lampinen R, Vehviläinen-Julkunen K, Kankkunen P. A Review of Pregnancy in Women Over 35 Years of Age. *Open Nurs J.* 2009 Aug 6;3:33-8. PMID: 19707520. PMCID: PMC2729989. doi: 10.2174/1874434600903010033
5. Dietl A, Cupisti S, Beckmann MW, Schwab M, Zollner U. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Aug; 75(8): 827-832. PMID: 26366002. PMCID: PMC4554509. doi: 10.1055/s-0035-1546109
6. Bouzaglou A, Aubenat I, Abbou H, Rouanet S, Carbonnel M, Pirtea P, et al. Pregnancy at 40 years Old and Above: Obstetrical, Fetal, and Neonatal Outcomes. Is Age an Independent Risk Factor for Those Complications? *Front Med.* 2020;7:208. PMID: 32537454. PMCID: PMC7266997. doi: 10.3389/fmed.2020.00208
7. Ziadeh SM. Maternal and perinatal outcome in nulliparous women aged 35 and older. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54:6-10. PMID: 12297710. doi: 10.1159/000064689
8. Yoge Y, Melamed N, Bardin R, Tenenbaum-Gavish K, Ben-Shitrit G, Ben-Haroush A. Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:558.e1-7. PMID: 20965486. doi: 10.1016/j.ajog.2010.07.039
9. Jackson S, Hong C, Wang ET, Alexander C, Gregory KD, Pisarska MD. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age pregnancies: the impact of assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2015;103:76-80. PMID: 25450294. PMCID: PMC7202798. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.037

УДК 618.2-055.25

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ У ЖІНОК СТАРШОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Сафарова Р. Б.

Резюме. Мета. Визначити частоту і структуру ускладнень вагітності та пологів у вагітних старших вікових груп за даними анамнезу.

Матеріал та методи. Обстежено 90 вагітних жінок віком 35-44 років. Групи були розділені наступним чином: основну групу (I) склали 30 пацієнток, групу порівняння (II групу) – 30 пацієнток, та

контрольну групу (III групу) – 30 пацієнток. В основній групі попередні вагітності протікали важко, пацієнткам до лікування додавали озонотерапію; у II групі обстеження та лікування жінок проводили за загальноприйнятим протоколом. III групу склали практично здорові жінки з нормальним перебігом вагітності. Всім пацієнткам, згідно з діючими стандартами акушерського обстеження, було проведено клініко-лабораторні дослідження.

Рандомізація проводилась за віком, соціальними факторами, супутніми гінекологічними та екстрагенітальними захворюванням. Для дослідження була розроблена анкета, в яку поряд із соціальними характеристиками жінок (вік, рівень освіти, сімейний стан) були включені питання про зайнятість жінок, репродуктивну поведінку, наявність венеричних захворювань, запальних захворювань жіночих статевих органів.

Результати. У жінок старшого репродуктивного віку протягом гестаційного періоду вагітність достовірно найчастіше ускладнюється гестозом (40.0-46,7%), загрозою переривання вагітності (36.7-5.0%), передчасні пологи (26.7-33.3%). При пологах цього контингенту жінок частіше відзначається слабкість пологової діяльності (10.0-13.3%).

Результати дослідження показують, що у жінок основної групи достовірно частіше вагітності закінчувалися мимовільними абортами – 9 (30%), достовірно вищою була кількість оперативних пологів – 4 (13.3%), у групі порівняння таких жінок 9 (30%) та 2 (6.7%) відповідно. Основними скаргами при попередніх вагітностях були болі в ділянці нирок і внизу живота – 53.3% і 46.6% серед вагітних основної групи та групи порівняння відповідно.

Висновки. У вагітних у віці 35 років і старше вкрай несприятливий фон з боку акушерсько-гінекологічного анамнезу та частота абдомінальних пологів у 2,5-3 рази вища, ніж у контрольній групі. Вагітність у пацієнток 35 років і старше слід класифікувати як патологічну вже у прегравідарному періоді.

Ключові слова: вагітність, результат пологів, старший репродуктивний вік, жінки, ускладнення, кесарів розтин.

ORCID and contributionship:

Raya Bulud Safarova : 0000-0001-7925-5871 ^{A,B,C,D,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Raya Bulud Safarova

Azerbaijan Medical University

Obstetrics and Gynecology I Department

14, Anvar Gasimzada Str., Baku AZ1022, Azerbaijan Republic.

e-mail: rrayaaa@mail.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ПАЦІЄНТОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ТА ПЕРЕНЕСЕНИМ ПРЕНАТАЛЬНИМ СТРЕСОМ

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета. Вивчення клінічних особливостей анамнеза та репродуктивного статусу у жінок із психоемоційними порушеннями, пов'язаними з перенесеним пренатальним стресом, у порівнянні з клінічними особливостями анамнеза та репродуктивного статусу соматично здорових жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя.

Матеріал та методи. У дослідженні взяли участь 120 пацієнток, 80 з яких перенесли пренатальний стрес: основна група, яка розподілена відповідно на 1 групу – жінки, яким проводилось екстракорпоральне запліднення, та 2 групу – жінки, яким екстракорпоральне запліднення не проводилося. Для порівняння було сформовано контрольну групу з 40 жінок без пренатального стреса. Вік пацієнток коливався від 22 до 45 років. У всіх пацієнток вивчались скарги, анамнез захворювання та життя, гінекологічний анамнез, рівень освіти, оцінювались причини безпліддя.

Результати. Встановлено, що за місцем проживання, соціальним статусом, наявністю шкідливих звичок, даними гінекологічного анамнезу безплідні пацієнтки в програмах екстракорпорального запліднення не відрізняються від здорових жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя. Виявлено достовірну різницю між показниками характеру менструального циклу в групах порівняння. Встановлено, що менструальний цикл тривалістю менше 23 днів є предиктором зниженої функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісі у жінок. Аналіз гормональної регуляції репродуктивної функції обстежених груп жінок встановив превалювання показників ФСГ в основній групі над контрольною ($9,6 \pm 0,2$ проти $6,2 \pm 0,1$ мМод/мл відповідно, $p < 0,05$), а рівень ТТГ не мав різниці між групами порівняння. Запропоновано виділити 3 стани оваріального резерву – нормальний, низький та вкрай низький для жінок з безпліддям та перенесеним пренатальним стресом в анамнезі.

Висновки. Своєчасна комплексна оцінка стану ендокринної системи, стану яєчників у взаємозв'язку зі станом регуляторних механізмів психоемоційної адаптації жінок з безпліддям, асоційованим з пренатальним стресом, вимагає часткового перегляду підходів до цієї групи пацієнток та своєчасного застосування екстракорпорально-

го запліднення для покращення результативності лікування безпліддя.

Ключові слова: безпліддя, пренатальний стрес, менструальний цикл, оваріальний резерв, екстракорпоральне запліднення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО ЗДМУ «Корекція ендокринної регуляції репродуктивної системи та психоемоційної адаптації жінок з безпліддям, які перенесли пренатальний стрес» (№ держ. реєстрації 0114U001395), та «Корекція репродуктивних порушень у подружніх пар, що страждають на непліддя, в умовах великого промислового центра» (№ держ. реєстрації 0118U007140).

Вступ. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система (ГГНС) бере участь у забезпеченні адаптивної реакції організму на стрес, діючи поряд з механізмами збудження центральних і периферичних відділів нервової системи. Під час стресу весь комплекс активується, в результаті чого виникає клінічна картина стресового синдрому [1, 2]. Дійсно, при стресі в центральній нервовій системі (ЦНС), органах і тканинах відбувається цілий ряд змін, які допомагають вижити. Спостерігається мобілізація тих поведінкових реакцій і функцій, які дозволяють організму швидше адаптуватися до несприятливих умов. «Зайві» в цей період поведінкові реакції та функції, що забезпечують розмноження, харчування та зростання організму, пригнічуються.

Основні регулятори активності ГГНС на молекулярному рівні – кортикотропін-релізінг-гормон (КТРГ), або кортиколиберин – пептид, що складається з 41 амінокислоти та аргінін-вазопресин (АВП), або антидіуретичний гормон – пептид, що складається з 9 амінокислот, які виробляються дрібними нейросекреторними клітинами паравентрикулярного ядра гіпоталамуса та потрапляють потім в портальну систему гіпофіза [3]. Там ці сполуки надають синергичний стимулюючий вплив на секрецію адренкортикотропного гормону (АКТГ), посилюючи тим самим секрецію кортизолу в корі надниркових залоз. Норадренергічні нейрони

стовбура головного мозку (locus ceruleus, або блакитнувате місце), що регулюють механізми збудження в ЦНС і симпатико-адреномедулярну систему в цілому, мають реципрокні зв'язки (що забезпечують взаємну інервацію та стимуляцію) з дрібними нейросекреторними клітинами гіпоталамуса, які виробляють КТРГ, і нейронами паравентрикулярного ядра, секретуючими АВП [4].

Зниження активності жіночої репродуктивної системи при стресі зазвичай обумовлено активацією ГГНС: 1) КТРГ та ендорфін, який виробляється під його впливом, пригнічують секрецію гонадотропін-рилізінг-гормону (ГТРГ) в гіпоталамусі; 2) кортизол пригнічує секрецію ГТРГ в гіпоталамусі, лютеїнізуючий гормон (ЛГ) в гіпофізі та естрадіол (Е2) в яєчниках; 3) кортизол знижує чутливість різних тканин до естрадіолу [5]. Активація нервової системи стимулює репродуктивну систему, хоча вплив ГГНС часто виявляється сильнішим. Однак стимулюючу дію нервової системи та активацію нейронів гіпоталамуса, які секретують ГТРГ, можуть підвищити стійкість репродуктивної системи до пригнічуючої дії ГГНС. В свою чергу, репродуктивна система за допомогою естрадіолу робить позитивний зворотний вплив на обидві ланки стресової системи, стимулюючи секрецію КТРГ і пригнічуючи зворотне захоплення та розщеплення катехоламінів.

Серед причин первинної неплідності домінують гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова недостатність та пов'язані з нею овуляторні зміни, які часто проявляються порушенням менструального циклу [6, 7, 8]. Стійка ановуляція, відсутність адекватної корекції порушень менструального циклу призводять до розвитку ендокринозалежних гінекологічних захворювань, одним з проявів яких є первинна неплідність [9, 10]. Найбільш складними в клінічному відношенні є хворі з неплідністю та регулярними менструаціями. Частота неплідності при регулярному менструальному циклі складає 30-70%. Вірогідно, у цих хворих частіше зустрічаються поєднані форми неплідності [11, 12]. Роль ендокринної патології, як причини неплідності у пацієнток зі збереженим менструальним циклом, досі дискутується [13]. Уваги заслуговує група хворих з підвищенням рівня пролактину крові (40% пацієнтів з ендокринними формами неплідності) [14]. Незважаючи на відносно високу частоту мікро- та макроаденом гіпофізу [2], 12-45% неплідних жінок з підвищеною секрецією пролактину мають функціональну гіперпролактинемію, не пов'язану з наявністю пухлин. У пацієнток з нормальним рівнем пролактину частими факторами ендокринної неплідності є синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенні стани різного ґенезу, дисфункція та гіпофункція гіпоталамо-гіпофізарної системи.

За різними даними [2], ендокринна неплідність складає 32-40%, успішне лікування даної патології сягає 60-70%. За даними вітчизняних дослідників, ендокринна неплідність становить 32-45%, у 40-42% неплідних жінок відмічається порушення овуляції [15, 16].

Наростаючий тиск антропогенних факторів в сучасних умовах зумовлює виникнення впливу зміненого психоемоційного стану матерів, як фактора ризику виникнення патологічних відхилень у потомства. Різні психотравмуючі впливи можуть призводити до гострих стресових і депресивних розладів, при наявності яких жінки на різних етапах вагітності та в період вигодовування можуть надавати несприятливий вплив на дитину [4, 11]. Це, очевидно, визначає необхідність вивчення даної проблеми та розробки методів профілактики можливих розладів у потомства.

Сучасні дослідження дозволяють стверджувати, що стрес, перенесений матерями під час вагітності, викликає відхилення в діяльності різних фізіологічних функцій, порушує взаємодію між імунною, гормональною та медіаторною системами у дітей. Стан матері на етапі планування вагітності також може чинити негативний вплив на розвиток майбутнього потомства, на що вказують деякі наукові праці [7, 13]. Порівняльних даних про вплив перенесеної матерями психогенної травми під час вагітності або до зачаття на формування потомства в літературі дуже мало. Разом з тим, такі дані представляються істотними для прогнозу розвитку та розробки методів корекції виникаючого пренатального стресу.

Вплив психологічного стану, обумовленого безпліддям, на результат лікування визнається практично всіма дослідниками [3, 15]. Реакція на безплідність незалежно від того, чи жінка чи чоловік, більш виражена у жінок [10, 13]. Вік і тривалість шлюбу іноді впливають на гостроту стресу [6]. Сильне почуття депресії у жінок досягає на 2-3 рік після виявлення безпліддя, а після 3-4 років починається адаптація до безпліддя. Відзначено, що жінкам з ідіопатичним безпліддям притаманний більший оптимізм, на відміну від пацієнток, безпліддя яких було обумовлено захворюваннями, що вимагають хірургічного лікування [8].

Мета дослідження. Провести оцінку клінічних особливостей анамнеза та репродуктивного статусу у жінок із психоемоційними порушеннями, пов'язаними з перенесеним пренатальним стресом та порівняти їх з клінічними особливостями анамнеза та репродуктивного статусу соматично здорових жінок із трубно-перітонеальним фактором безпліддя.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на базі відділення репродуктивного

здоров'я комунального неприбуткового підприємства «Обласний медичний центр репродукції людини» Запорізької обласної ради, в якому взяли участь 120 пацієнток, 80 з яких перенесли пренатальний стрес: основна група, яка розподілена відповідно на 1 групу – 40 жінок, яким проводилося екстракорпоральне запліднення, та 2 групу – 40 жінок, яким екстракорпоральне запліднення не проводилося. Для порівняння сформовано контрольну групу з 40 жінок без пренатального стреса. Вік пацієнток коливався від 22 до 45 років. Середній вік пацієнток склав $28,2 \pm 1,07$ років ($28,7 \pm 1,3$ років в основній та $28,1 \pm 1,88$ років у контрольній групах ($p > 0,05$)).

Критеріями виключення з дослідження стали пацієнтки із запальними, аутоімунними, онкологічними та психічними захворюваннями; з декомпенсованою стадією соматичної патології.

При клінічному дослідженні хворих вивчалися скарги, анамнез захворювання та життя, гінекологічний анамнез, рівень освіти, оцінювались причини безпліддя. За пренатальний стрес вважали: наявність симптомів прееклампсії тяжкого ступеня та/або народження дітей від цієї вагітності з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку у матерів жінок, які звернулися зі скаргами на безпліддя.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі пацієнтки були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати дослідження опрацьовано із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 13.0». Нормальність розподілу показників встановлювалась за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення $M \pm SD$ або медіани та міжквартильного інтервалу Me ($Q1-Q2$) залежно від розподілу ознаки. Порівняння показників трьох непов'язаних вибірок проводилось за критерієм Манна-Уїтні. Порівняння показників трьох зв'язаних вибірок проводилось з подальшим парним порівнянням груп за допомогою непараметричного Т-критерію Вілкінсона.

Результати дослідження. Аналізуючи вікову структуру жінок, що зверталися для лікування безпліддя, зареєстровано значний відсоток пацієнток

віком від 35 років. Вивчався сімейний стан, освіта, паритет, стан репродуктивної системи обстежуваних жінок.

Серед опитаних жінок 69% були жителями міста та 31% – сільськими мешканками. Більшість обстежених жінок були праючими – 82%, домогосподарками – 18%, поодинокі особи – студентками – 2%. За соціальним статусом у всіх групах більшість пацієнток була службовцями (44,44% – 1 група, 41,18% – 2 група і 43,33% – контрольна група). З числа працюючих 52% займали пацієнтки з вищою освітою, з них 25% – власники фірм, виконавчі та фінансові директори, бухгалтери. Працівники медичної сфери (лікарі, медсестри, лаборанти) та освітяни (вчителі, методисти, вихователі) склали 16%, тільки 15% були науковцями. Розподіл в групах за соціальним статусом був однорідним. Професійних шкідливостей не виявлено у жодної пацієнтки (табл. 1).

Таблиця 1 – Соціальний статус досліджуваних пацієнток

Група	Службовці	Робочі	Домогосподарки	Студентки
1 група, N=40	28 (70%)	6 (15%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)
2 група, N=40	27 (67,5%)	6 (15%)	4 (10%)	3 (7,5%)
Контрольна група, N=40	11 (27,5%)	10 (25,0%)	16 (40%)	3 (7,5%)

Примітка: Вірогідної різниці між зазначеними показниками клінічних груп не виявлено ($p > 0,05$).

Серед пацієнток 1 групи курили тютюн 22 жінки (48%), 2 групи – 25 (46,67%), контрольної групи – 17 (56,7%) ($p > 0,05$); середня кількість викурених за добу сигарет складала відповідно – $4,73 \pm 0,58$; $5,27 \pm 0,46$ та $5,40 \pm 0,13$. Тобто, досліджувані групи були однорідні за числом курців та за інтенсивністю куріння.

Аналіз менструальної функції продемонстрував відсутність відмінностей між пацієнтками основної та контрольної груп за віком менархе ($12,17 \pm 0,08$ в 1 групі та $12,28 \pm 0,13$ в 2 групі проти $12,30 \pm 0,16$ років в групі контролю), за середньою тривалістю менструального циклу ($28,17 \pm 0,18$ і $28,16 \pm 0,20$ проти $28,37 \pm 0,25$ днів), за середньою кількістю менструальних циклів на рік ($12,04 \pm 0,10$ і $12,19 \pm 0,10$ проти $12,17 \pm 0,20$). У той же час, серед пацієнток основної групи відмічалася більша тривалість менструальної кровотечі порівняно з контролем ($5,40 \pm 0,22$ днів) в 1 групі в 1,10 рази ($5,95 \pm 0,11$ днів, $p < 0,03$) та в 2 групі – в 1,19 рази ($6,04 \pm 0,11$ днів, $p < 0,01$) (табл. 2).

Таблиця 2 – Характеристика менструального цикла

Група	Середній вік початку менструацій	Середня тривалість менструації, дні	Середня тривалість менструального циклу, дні	Середня кількість менструальних циклів на рік
1 група, N=40	12,17±0,03*	5,95±0,03***	28,17±0,18	12,04±0,10
2 група, N=40	12,28±0,13	6,04±0,02***	28,16±0,20	12,19±0,10
Контрольна група, N=40	12,30±0,21	5,40±0,03**	28,37±0,25	12,17±0,20

Примітки: * – $P_{1-K} < 0,05$; ** – $P_{2-K} < 0,05$; *** – $P_{1-2} < 0,05$.

У пацієнок нерегулярні менструації реєструвалися в 1 групі у 14 (12,96 %) осіб і в 2 групі – у 23 (22,55 %); гіперменорея – відповідно у 63 (58,33 %) і у 56 (54,90 %).

Кількість жінок з помірними менструаціями в 1 групі – 38,9 була менше порівняно з контрольною (26 (70%)) в 1,8 раза ($p < 0,01$), в 2 групі (42,2 пацієнтки (42,16 %)) – в 1,7 раза ($p < 0,02$) (табл. 3).

Таблиця 3 – Характер менструацій у обстежених пацієнок

Група	Регулярні, %	Гіперменорея, %	Помірна кількість виділень, %	Гіпоменорея, %
1 група, N=40	87,0 ^{II, K}	3,7	38,9 ^K	58,4 ^K
2 група, N=40	77,5 ^{I, K}	2,9	42,2 ^K	54,9 ^K
Контрольна група, N=40	0	4,0	26,0	70

Примітки: I – 1 група пацієнок, II – 2 група, K – контрольна група.

Аналіз характеру менструальної функції показав, що більшість жінок мали регулярний менструальний цикл від 23 – до 33 днів. При цьому менше 23 днів менструальний цикл був у 30 % випадків (табл. 4).

Таблиця 4 – Характеристика менструального циклу у обстежених жінок

	1 група	2 група	Контрольна група
Регулярний менструальний цикл	23%	17%	95%
Порушення менструального циклу	83%	87%	5%
Короткий менструальний цикл	73%	97%	0%
Олігоменорея	65%	78%	2%
Метрорагія	8%	8,5%	0%

Менструальний цикл тривалістю менше 23 днів відмічався у більшості жінок 1 та 2 груп, у цих же категорій пацієнок спостерігались олігоменорея та метрорагія. У жінок контрольної групи не виявлено змін менструального циклу.

Отримані результати дозволили зробити заключення про те, що така клінічна ознака як менструальний цикл тривалістю менше 23 днів може бути симптомом зниженої функціональної активності репродуктивної системи у жінок.

Середній вік початку статевого життя в 1 групі склав 19,08±0,21 років, у 2 – 19,11±0,20 проти 18,93±0,45 років в групі контролю. 35 (84,67%) осіб 1 групи і 36 (87,25%) 2 групи, 35 (84,67%) групи контролю мали регулярне статеве життя, знаходячись у шлюбі. Гормональну контрацепцію в анамнезі використовували 17 (29,63%), 7 (22%) і 19 (38%) жінок ($p > 0,05$) (табл. 5).

Таблиця 5 – Характер статевого життя обстежених пацієнок

Група	Середній вік початку статевого життя, M±SE	Регулярне статеве життя у шлюбі, N (%)	Застосування КОК, N (%)
I, N=40	19,08±0,21	35 (84,6)	17 (29,6)
II, N=40	19,11±0,20	36 (87,5)	7 (21,5)
Контрольна група, N=40	18,93±0,45	35 (84,6)	19 (38,00)

Таким чином, розподіл середнього віку початку статевого життя, наявності регулярного статевого життя в шлюбі та використання в анамнезі комбінованих оральних контрацептивів в 1,2 та контрольній групах однорідний.

Абсолютна більшість жінок знаходилась у зареєстрованому шлюбі, 83% шлюбів були тривалістю більше 5 років, 1 шлюб був укладений за 3 місяці до звернення в центр, найдовше перебування в шлюбі тривало 25 років. Серед опитаних жінок 78% мали повторний шлюб, 22% - перший. У 86% жінок, що перебували в повторному шлюбі, мали здорових дітей від попереднього, а отже, їх мотивацією для звернення до центру репродукції було бажання мати дитину з теперішнім чоловіком.

Серед пацієнок з первинним безпліддям середній вік обстеження та лікування складав 12 років. Абсолютна більшість пацієнок звернулась вперше для лікування безпліддя через 8-10 років подружнього життя, причому 40% з них використо-

ували різні методи контрацепції в перші 3 роки подружнього життя, 28% жінок було рекомендовано реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах і 15% подружніх пар пройшли неодноразові курси лікування чоловічого безпліддя. Проводились багаторазові курси терапії уrogenітальних інфекцій, причому звертає увагу на себе той факт, що етапи обстеження та лікування були досить тривалими, із застосуванням чисельних гормональних препаратів за відсутності доказових показань для їх призначення.

Основною скаргою всіх пацієнток була відсутність бажаної вагітності. Тривалість безпліддя у обстежених жінок складала в середньому $5,33 \pm 0,4$ роки. Збір анамнестичних даних (генеалогічний анамнез, перенесені дитячі інфекції, тощо) не виявив будь-яких відхилень від популяційної норми. Також було визначено стан соматичного здоров'я у даного контингенту пацієнток. Кожна друга пацієнтка мала те чи інше соматичне захворювання, яке могло мати негативний вплив на стан репродуктивної системи. Проте, ці стани були компенсовані та не були протипоказанням до планування та виношування вагітності (табл. 6).

Таблиця 6 – Соматичний анамнез досліджуваних жінок

Перенесені захворювання	Всі обстеження	
	абс.	%
Захворювання серцево-судинної системи	37	31%
Нейро-циркуляторна дистонія за гіпертонічним типом	7	6%
Гіпертонічна хвороба	30	25%
Захворювання органів дихання	9	8%
Хронічний тонзиліт	7	5,5%
Хронічний бронхіт	2	1,5%
Пневмонія	1	1%
Захворювання органів травлення	49	41%
Захворювання жовчно-вивідних шляхів	7	6%
Хронічний гастрит	8	7%
Хронічний холецистит	10	9%
Виразкова хвороба шлунку	1	1%
Хронічний панкреатит	10	9%
Жовчно-кам'яна хвороба	10	9%
Захворювання сечовивідних шляхів	5	4,5%
Хронічний пієлонефрит	3	3%
Хронічний цистит	2	1,5%
Варикозна хвороба нижніх кінцівок	3	3%

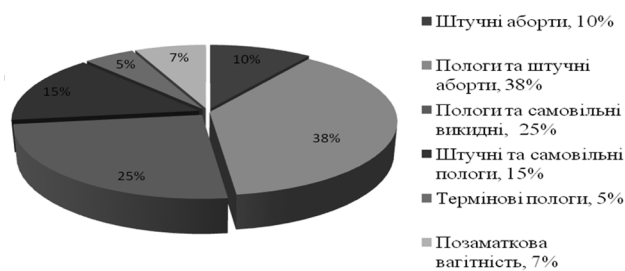


Рис. 1. Результати попередніх вагітностей обстежених жінок

Аналіз репродуктивної функції пацієнток показав, що первинне безпліддя було у 47,5% пацієнток, вторинне – у 52,5%. При аналізі причин безпліддя у жінок із перенесеним пренатальним стресом тільки одна причина безпліддя була виявлена у незначній долі пацієнток. У 49% було поєднання двох або більше факторів порушення репродуктивної функції, у 12% – ідіопатичне безпліддя. Серед перенесених гінекологічних захворювань виявлено: хронічний ендометрит у 9,8% пацієнток, ектопію циліндричного епітелію – у 29%, ендометріоз матки та/або яєчників – у 17%, хронічний сальпінгіт та оофорит – у 47% пацієнток. 30% пацієнткам були проведені гінекологічні операції за показаннями.

Всім пацієнткам за 2-3 цикли до ембріотрансферу було проведено діагностичну гістероскопію з обов'язковим визначенням в біопатії маркерів хронічного ендометриту. З анамнезу, 76% жінок проводилися гістероскопії або лікувально-діагностичні вишкрібання слизової порожнини матки та цервікального каналу. У кожному другому випадку ці процедури проводились з приводу поліпів ендометрію. Всі попередні діагнози були підтверджені гістологічно (табл. 7).

Таблиця 7 – Перенесені гінекологічні захворювання

Захворювання	Група дослідження (N=120)	
	абс.	%
Лапаротомії	14	11,6%
Лапароскопії	24	20%
Число гістероскопій – 1	120	100%
Число гістероскопій – 2	33	27,5%
Число гістероскопій – 3	17	14,1%
Всього оперативних втручань	208	

Було встановлено концентрацію основних гормонів у сироватці крові обстежених груп жінок. Відомості про середні показники концентрації гормонів у крові обстежуваних жінок представлені в таблиці 8. При їх аналізі видно, що показники фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) вище в основній групі. Рівень тиреотропного гормону (ТТГ) не мав різниці між групами порівняння (табл. 8).

Таблиця 8 – Середні показники гормонів у крові обстежуваних жінок

Показник	I (n=40)	II (n=40)	Контрольна група (n=40)
ФСГ, мМОд/мл	9,0±0,2	10,5±0,6	6,6±0,4
ЛГ, мМОд/мл	8,7±0,4	9,2±0,3	5,5±0,4
Е2, пг/мл	39±5,3	37±4,2	3,1±3,2
Тестостерон вільний, пг/мл	0,7±0,02	0,6±0,03	0,5±0,2
ТТГ, мкМЕ/мл	0,9±0,4	0,6±0,09	1,0±0,5
Прогестерон, нмоль/л	0,63±0,3	0,76 ±0,2	0,6±0,2

В основній групі досліджуваних жінок концентрація антимюллерового гормону (АМГ) у крові на 2–5 дні менструального циклу була нижче за норму, концентрація загального тестостерону - в межах норми. В контрольній групі показник АМГ був в межах норми (3,3±0,2 нг на мл) (табл. 9).

Оцінка оваріального резерву жінок проведена за наступними показниками: рівнем АМГ, ФСГ, кількістю антральних фолікулів (КАФ) в обох яєчниках сумарно та об'ємом яєчників.

Таблиця 9 – Характеристика оваріального резерву

Показники оваріального резерву	Основна група N=80	Контрольна група N=40
АМГ, нг/мл	1,4±0,1	3,3±0,2
ФСГ, мМОд/мл	9,6±0,2	6,2±0,1
КАФ, в обох яєчниках	4,1±0,2	12,4±0,1
Середній об'єм обох яєчників, см ³	6,1±0,2	9,6±0,2

При аналізі показників оваріального резерву жінок, які брали участь у дослідженні, встановлено: АМГ складав 1,4 нг/мл в основній групі, 3,3 нг/мл в контрольній групі ($p < 0,01$). ФСГ - 9,6 мМОд/мл в основній групі, і 6,2 мМОд/мл в контрольній групі ($p < 0,01$). Кількість антральних фолікулів в обох яєчниках, відповідно склала 4,1±0,2 в основній та 12,4±0,1 в контрольній групах. Середній об'єм яєчників визначали за допомогою ультразвукового дослідження, що склав 6,1 см³±0,2 в основній та 9,6 см³±0,2 в контрольній групах. Отже, нормальні показники оваріального резерву було визначено у жінок контрольної групи.

Згідно вказаних вище показників оваріального резерву запропоновано виділити 3 стани оваріального резерву – нормальний, низький та вкрай низький для жінок з безпліддям та перенесеним пренатальним стресом в анамнезі.

1) нормальний оваріальний резерв визначався при наступних параметрах: регулярний менструальний цикл тривалістю 28-30 днів, ФСГ

менше 10 мМОд/мл; рівень АМГ більше 1,0 нг/мл; об'єм яєчників не менше 5 см³, кількість антральних фолікулів - не менше 10 в обох яєчниках.

2) знижений оваріальний резерв: менструальний цикл тривалістю 21-23 дні; рівень ФСГ > 15 мМОд/мл; рівень АМГ < 1,0 нг/мл; об'єм яєчників від 3 до 5 см³; кількість антральних фолікулів не більше 6 в обох яєчниках.

3) вкрай низький оваріальний резерв: порушення менструального циклу на тлі пренатального стресу; підвищення рівня ФСГ > 15 мМОд/мл; рівень АМГ менше 0,01 нг/мл; об'єм яєчників < 3 см³; кількість антральних фолікулів – не більше 4 в обох яєчниках.

Контрольною групою служили жінки 25-30 років з виключно трубним фактором безпліддя, у яких параметри функціонального стану репродуктивної системи відповідали нормальному оваріальному резерву [2, 7].

Отже, оваріальний резерв визначає функціональний стан репродуктивної системи жінки і знижується з віком [6]. Маркерами оваріального резерву є: вік жінки, характер менструального циклу, рівні АМГ, ФСГ, об'єм яєчників та кількість антральних фолікулів. АМГ слід вважати найбільш прогностично точним показником запасу ооцитів у жінок, так як він не залежить від рівня ФСГ, дня менструального циклу та відображає величину пулу примордіальних фолікулів [3, 7].

Обговорення результатів дослідження. Згідно з результатами даного дослідження встановлено, що за місцем проживання, соціальним статусом, наявністю шкідливих звичок, даними гінекологічного анамнезу безплідні пацієнтки в програмах екстракорпорального запліднення не відрізняються від здорових жінок із трубно-перитонеальним фактором безпліддя [1, 3]. Аналогічні дані відображено в наукових роботах, в яких наводяться свідчення щодо частоти безпліддя, відсоткового співвідношення між первинним та вторинним безпліддям, частоти виникнення вагітності після використання екстракорпорального запліднення [4, 9, 10].

Виявлено достовірну різницю між показниками характеру менструального циклу в групах порівняння, такими як: тривалість менструального циклу, середній вік початку менструацій, середня тривалість менструації, середня тривалість менструального циклу, середня кількість менструальних циклів на рік. Встановлено, що менструальний цикл тривалістю менше 23 днів є предиктором зниженої функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової вісі у жінок. Ці дані співзвучні з роботами проф. Камінського А. В. [5, 6], де вказано, як впливає стрес, перенесений пацієнтками, на регуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкових

відносин, а в перспективі на харчову та копінг-поведінку, ліпідний та вуглеводний обмін.

Аналіз гормональної регуляції репродуктивної функції обстежених груп жінок встановив переважання показників ФСГ в основній групі над контрольною ($9,6 \pm 0,2$ проти $6,2 \pm 0,1$ мМод/мл відповідно, $p < 0,05$), а рівень ТТГ не мав різниці між групами порівняння. В основній групі досліджуваних жінок концентрація АМГ нижче за норму (згідно нормальних референтних значень лабораторій – $1,0-2,5$ нг/мл), тобто менше $1,0$ нг/мл, порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$), концентрація загального тестостерону – в межах норми, тоді як в контрольній групі середня величина антимюллерова гормона дорівнювала $3,3 \pm 0,2$ нг/мл.

Згідно вказаних в результатах дослідження показників оваріального резерву запропоновано виділити 3 стани оваріального резерву – нормальний, низький та вкрай низький для жінок з безпліддям та перенесеним пренатальним стресом в анамнезі. Підґрунтям для цього розподілу були результати попередніх досліджень різних авторів [13, 15], але в даній роботі вперше деталізовано критерії визначення оваріального резерву для групи жінок з безпліддям та перенесеним пренатальним стресом в анамнезі.

Важливим результатом даного дослідження є факт встановлення, що у більшості пацієнок із безпліддям та пренатальним стресом в анамнезі, яких лікували за допомогою екстракорпорального запліднення, відмічається зниження оваріального резерву. Ці дані було покладено в основу розробки лікувальної тактики та рекомендацій даного контингенту жінок щодо доцільності та своєчасного застосування програм екстракорпорального запліднення [5]. Аналогічні дані наводять проф. Татарчук Т. Ф. та співавтори [9]. Разом з цим, порівняти особливості анамнезу, стану нейроендокринної регуляції жінок із безпліддям та перенесеним пре-

натальним стресом в анамнезі із іншими літературними даними не вдалося внаслідок відсутності публікацій за цією тематикою.

Висновки

1. Тривалість менструального цикла менше 23 днів можна вважати однією з клінічних ознак порушення регуляторних взаємозв'язків в гіпоталамо-гіпофізарній регуляції репродуктивної функції жінок із безпліддям та перенесеним пренатальним стресом в анамнезі.
2. У жінок з безпліддям та перенесеним пренатальним стресом при збереженні оптимальних розмірів яєчників відмічається зниження овуляторного резерву у вигляді підвищення концентрації фолікулостимулюючого гормону більше 15 мМОд/мл та зменшення рівня антимюллерова гормону менше $1,0$ нг/мл, а також зменшення кількості антральних фолікулів до 6 в обох яєчниках.
3. Своєчасна комплексна оцінка стану ендокринної системи, стану яєчників у взаємозв'язку зі станом регуляторних механізмів психоемоційної адаптації жінок з безпліддям, асоційованим з пренатальним стресом, вимагає часткового перегляду підходів до цієї групи пацієнок та своєчасного застосування екстракорпорального запліднення для покращення результативності лікування безпліддя.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені особливості порушення ендокринної регуляції репродуктивної системи, особливості їхнього впливу на стан майбутньої матері, яка лікує безпліддя та має пренатальний стрес в анамнезі, дозволять збільшити частоту природних фертильних циклів та ефективність запліднення в природних циклах та в програмах екстракорпорального запліднення.

References

1. Bobrov AE. Problema psihosomaticeskikh sootnosheniy i nekotoryie metodologicheskie voprosy psihopatologii [The problem of psychosomatic relationships and some methodological issues of psychopathology]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2017;27(1):98-103. [Russian]
2. Yusuf L. Depression, anxiety and stress among female patients of infertility; a case control study. *Pak J Med Sci*. 2016 Nov-Dec;32:1340-1343. PMID: 28083022. PMCID: PMC5216278. doi: 10.12669/pjms.326.10828
3. Zhuk SI, Nochvina OA. Novi pidkhody u likuvanni pervynnoi dysmenorei v aspekti psykhosomatychnoho rozladu [New approaches in the treatment of primary dysmenorrhea in the aspect of psychosomatic disorder]. *Zdorove zhenshchyny*. 2014;7:118-122. [Ukrainian]
4. Nicoloso-SantaBarbara JM, Lobel M, Bocca S, Stelling JR, Pastore LM. Psychological and emotional concomitants of infertility diagnosis in women with diminished ovarian reserve or anatomical cause of infertility. *Fertil Steril*. 2017 Jul;108(1):161-167. PMID: 28579416. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.008
5. Zabolotko VM, Red. *Informatsiino-statystychnyi dovidnyk pro dopomizhni reproduktyvni tekhnolohii v Ukraini* [Information and statistical reference book on assisted reproductive technologies in Ukraine]. K: DZ "Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukrainy"; 2017. 28 p. [Ukrainian]

6. Bulavenko OV. Stres indukovana hiperprolaktynemiia u zhinok reproduktyvnogo viku z nedostatnistiu liuteinovoï fazy [Stress-induced hyperprolactinemia in women of reproductive age with luteal phase insufficiency]. *Z turbotoiu pro zhinku*. 2012;6(36):48-50. [Ukrainian]
7. Panico A, Messina G, Lupoli GA, Lupoli R, Cacciapuoti M, Moscatelli F, et al. Quality of life in overweight (obese) and normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:423-429. PMID: 28280314. PMCID: PMC5338969. doi: 10.2147/PPA.S119180
8. Kaminskyi AV. Vplyv khronichnogo stresu u patsientok prohram dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii na kharchovu ta kopinh-povedinku, lipidnyi i vuhlevodnyi obmin [The effect of chronic stress in patients of assisted reproductive technology programs on food and coping behavior, lipid and carbohydrate metabolism]. *Visnyk morskoi medytsyny*. 2017;4(75):78-83. [Ukrainian]
9. Tatchuk TF. Efektyvnist zastosuvannia preparativ, shcho nadaiut dofaminynerhycheskoï diu, v kompleksnii terapii dyshormonalnoi stres-indukovanoi patolohii [The effectiveness of drugs that have dopaminergic effects in the treatment of dyshormonal stress-induced pathology]. *Reproduktyvna endokrynolohiia*. 2013;3:90-94. [Ukrainian]. doi: 10.18370/2309-4117.2013.11.90-94
10. Kaminskiy AV, Kolomyichenko TV. Mediko-sotsialnye i psiho-somaticheskie faktoryi neeffektivnosti lecheniya besplodiya [Medical-social and psycho-somatic factors of ineffectiveness of infertility treatment]. *Reproduktivnoe zdorove Vostochnaya Evropa (Belorussiya)*. 2018;8(5):668-674. [Russian]
11. Ministry of Health of Ukraine. *Shchorichna dopovid pro stan zdorov'ia naselennia, sanitarno-epidemichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorov'ia Ukrainy. 2016 rik* [Annual report on the state of health of the population, sanitary and epidemiological situation and the results of the health care system of Ukraine. 2016]. K; 2017. 519 s. [Ukrainian]
12. Yuzko OM. Dopomizhni reproduktyvni tekhnolohii Ukrainy – 25 rokiv uspikhu [Assisted reproductive technologies of Ukraine – 25 years of success]. K: *Zb nauk pr Asotsiatsii akusheriv-hinekologiv Ukrainy*. 2016; 2016:393-396. [Ukrainian]
13. Hryshchenko MH, Luts'kyi AS, Parashchuk VY. Otsinka efektyvnosti ekstrakorporal'noho zaplidnennya pislya perenesennya vitryfikovanykh blastotsyst u pryrodnomu tsykli ta iz zastosuvannyam zamisnoyi hormonal'noyi terapiyi [Evaluation of the effectiveness of in vitro fertilization after the transfer of vitrified blastocysts in the natural cycle and with the use of hormone replacement therapy]. *Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal*. 2017;4:42-46. [Ukrainian]
14. Kaminsky AV. Bioelectric activity of cerebral cortex in patients with cycles of assisted reproductive technologies. *J Educ Health Sport*. 2018;8(7):445-452.
15. Maccari S, Darnaudery M, Morley Fletcher S, Zuena AR, Cinque C, Van Reeth O. Prenatal stress and long term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27:119-127. doi: 10.1016/S0149-7634(03)00014-9
16. Plana-Ripoll O, Li J, Kesmodel US, Olsen J, Parner E, Basso O. Maternal stress before and during pregnancy and subsequent infertility in daughters: a nationwide population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2016 Feb;31(2):454-62. PMID: 26677955. doi: 10.1093/humrep/dev309

UDC 618.177:616.89

Clinical Characteristics of the Examined Patients with Infertility and Perioded Prenatal Stress

Semenenko I. V.

Abstract. *The purpose of the study was to go thoroughly into a question about the clinical features of the history and reproductive status in women with psychoemotional disorders associated with prenatal stress in comparison with the clinical features of the history and reproductive status of somatically healthy women with tubo-peritoneal factor infertility.*

Materials and methods. The study involved 120 patients, 80 of whom experienced prenatal stress: the main group, which was divided respectively into group 1 – women who underwent in vitro fertilization and group 2 – women who did not undergo in vitro fertilization. For comparison, a control group of 40 women without prenatal stress was formed. The age of the patients ranged from 22 to 45 years. Complaints, medical and life history, gynecological history, educational level were studied in all patients, and the causes of infertility were assessed.

Results and discussion. Among the causes of primary infertility, hypothalamic-pituitary-ovarian insufficiency and associated ovulatory changes, which are manifested by menstrual irregularities, are dominant. Persistent anovulation, lack of correction of menstrual irregularities lead to the development of endocrine-dependent gynecological diseases, one of the manifestations of which is primary infertility. The frequency of infertility with a regular menstrual cycle is 30-70%. In these patients, combined forms of infertility are more common.

The study found that in terms of place of residence, social status, the presence of bad habits, gynecological history data, infertile patients in vitro fertilization programs do not differ from healthy women with tubo-peritoneal factor of infertility. A significant difference was revealed between the indicators of the nature of the menstrual cycle in the comparison groups. It was found that a menstrual cycle lasting less than 23 days is a predictor of decreased functional activity of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in women. Analysis of the hormonal regulation of the reproductive function of the examined groups of women established the prevalence of follicle-stimulating hormone indices in the main group over the control group (9.6 ± 0.2 versus 6.2 ± 0.1 mMod / ml, respectively, $p < 0.05$), and the thyroid-stimulating hormone level had no differences between comparison groups. We proposed to distinguish 3 states of ovarian reserve – normal, low and extremely low for women with infertility and a history of prenatal stress.

Conclusion. Timely comprehensive assessment of the state of the endocrine system, the state of the ovaries in relation to the state of the regulatory mechanisms of psychoemotional adaptation of women with infertility associated with prenatal stress, which we studied, requires a partial revision of approaches to this group of patients and the timely use of in vitro fertilization to improve the effectiveness of infertility treatment.

Keywords: infertility, prenatal stress, menstrual cycle, ovarian reserve, in vitro fertilization.

ORCID and contributionship:

Ilona V. Semenenko : 0000-0001-7431-7818 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Ilona V. Semenenko

Zaporizhzhia State Medical University,

Department of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine Faculty of Postgraduate Study

8, Evropeiska St., Apt. 67, Zaporizhzhya 69104, Ukraine

tel: +380662337885, e-mail: ilonasemenenko13@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.191

UDC 616-053.2

Khalilova G. M.

SOMATIC AND REPRODUCTIVE HEALTH IN OBESE ADOLESCENTS

Azerbaijan Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology I,
Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the work was to study the somatic and gynecological history of obese adolescent girls.

Materials and methods. Over the past 5 years, information has appeared about a change in the morbidity structure towards an increase in endocrine disorders, which significantly affect the development of gynecological pathology. We examined 120 adolescent girls aged 13 to 17 years. The main group included 100 obese girls; the control group included 20 non-obese girls. The formation of menstrual function in girls aged 13-17 years old was assessed on the basis of the following data: age of menarche, duration of the menstrual cycle, number of days of menstruation, intensity of blood loss, presence of pain syndrome.

Height was measured on a vertical stadiometer (verified and approved for work). Determination of body weight was carried out using medical scales of any modification with a measurement range corresponding to the age characteristics of the patient. To assess the severity of obesity, all patients were determined by the body mass index according to Brey (1978) by the formula.

Results and discussion. Somatic diseases were revealed in a significant amount in the subjects of the main group. An important factor should be noted both for girls of the main and control groups – the presence of 3-4 diseases is characteristic. Obese girls are characterized by a high incidence of gynecological diseases, especially inflammatory ones. Uterine hypoplasia was observed in 12 (12%) girls of the main group, polycystic ovary syndrome – in 16 (16%). The Ferriman-Gallwey index in adolescents in the main group was 9 (6.0 - 10.0), in the examined control group – 6 (5.0 - 7.0). The number of adolescent girls with increased body hair growth (Ferriman-Gallwey index above 8) in the main group was 77 (77%), which is significantly higher than in the control 2 (10%). 24 patients of the main group had a regular menstrual cycle from the moment of formation, in other cases violations were observed: irregularity – 43 (43%), painful menstruation – 61 (61%). The duration of the menstrual cycle was within the normal range in 18 (18%) adolescent girls in the main group and in 65% in the control group. The average cycle duration was 28 ± 2.4 days and 28 ± 1.3 days, respectively, for the groups.

Conclusion. Our study showed a high incidence of somatic and reproductive diseases against the background of obesity in adolescents aged 13-17 years. As a result of analyzes of own research, a link

was revealed between obesity and menstrual irregularities. We believe that the correction of body weight will lead to the normalization of the menstrual cycle, even without the use of additional therapy.

Keywords: somatic health, reproductive health, adolescents, girls, obesity, menstrual cycle.

Introduction. Along with many negative factors – environmental, social, etc., the modern world is characterized by another very serious problem – a low level of reproductive potential of modern adolescent girls. First of all, this is due to the high overall morbidity: for every girl there are more than three diseases; modern girls are 15% more painful than boys; 70% of girls suffer from chronic diseases (gastrointestinal tract, respiratory system, central nervous system, cardiovascular system) [1, 2].

A special role is played by psychological situations associated with the processes of the formation of reproductive functions and the formation of a gender-related social status [3].

According to literary sources, the proportion of children suffering from gynecological diseases ranges from 4.3% to 26.4% [4]. An even greater discrepancy is found in similar indicators of the prevalence of certain gynecological diseases by age group [5].

Over the past 5 years, information has appeared about a change in the morbidity structure towards an increase in endocrine disorders, which significantly affect the development of gynecological pathology [6].

The problem of obesity is extremely urgent. The number of obese patients is twice the number of patients with diabetes mellitus (DM), while obesity is expected to increase by 50% over the next 20 years. Despite the large amount of research, the problem of obesity needs further research. Particularly interesting is the question of studying metabolic disorders in females, since fluctuations in the hormonal background during the menstrual cycle can affect various types of metabolism. Obesity is one of the most common chronic diseases in the world and is reaching the proportions of a non-communicable epidemic.

In parallel with the increase in the number of cases of obesity in adults, the number of cases of obesity in children increases every year. According to the WHO, in the world more than 155 million children are overweight, more than 40 million are clinically obese, and 20 million children have obesity at the age of less than 5 years [7].

According to the National Center for Health Statistics (NCHS), one in five children in the United States is overweight or obese [8]. American researchers clarified that the prevalence of overweight and obesity among children and adolescents, compared with 1970, increased in different age groups by 2.5-4 times, reaching an average of 37.2% and 17.1%, respectively [9, 10].

The purpose of this study was to study the somatic and gynecological history of obese adolescent girls.

Materials and methods. The work was carried out on the basis of the Department of Obstetrics and Gynecology of the 1st Azerbaijan Medical University, the Perinatal Center of Sabirabad, the Medical Research Center "Saglam Nasil". We examined 120 adolescent girls aged 13 to 17 years. The main group included 100 obese girls, the control group included 20 non-obese girls.

Inclusion criteria:

- age 13-17 years;
- diagnosed obesity of I, II degree;
- violation of the exchange of cholesterol, HDL, LDL;
- informed consent of parents and children for examination.

Exclusion criteria:

- age >13 years old and over 17 years old;
- obesity of III and IV degrees;
- congenital endocrine pathology;
- concomitant extragenital pathology.

All experiments were conducted in accordance with the Council of Europe Convention "On the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine Application of Biological and Medicine Achievements (ETS No. 164)" dated 04.04.1997, and the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008). Each study patient signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

The assessment of the reproductive health of children was carried out on the basis of the study of anamnesis data, the results of an objective, clinical and laboratory study.

The formation of menstrual function in girls of 13-17 years old was assessed on the basis of the following data: age of menarche, duration of the menstrual cycle, number of days of menstruation, intensity of blood loss, presence of pain syndrome.

Height was measured on a vertical stadiometer (verified and approved for work). When this study was carried out, a number of rules were observed: the use of a height meter (stadiometer) with an accuracy of 0.1 cm; the measurement was carried out in a standing position, leaning evenly on both feet, the heels are joined together, the knees are extended; the

back of the head, shoulder blades, buttocks and heels touched the stadiometer; the shoulders are down, the head is in the median line; the line connecting the outer corner of the eye and the center of the external auditory canal was located horizontally.

Determination of body weight was carried out using medical scales of any modification with a measurement range corresponding to the age characteristics of the patient, approved for medical use in the Republic of Azerbaijan and attorneys. When carrying out this measurement, the following rules were observed: the accuracy of the scales is up to 0.1 kg; the study was carried out in the morning on an empty stomach.

To assess the severity of obesity, all patients were determined by the body mass index (BMI) according to Brey (1978) by the formula:

$$\text{BMI} = \text{body weight (kg)} / \text{height (m)}^2$$

Normal BMI is in the range of 19-25 kg/m².

The obtained results were statistically processed by determining the mean mathematical limit (M), standard deviation, mean mathematical limit error (m). The results were considered statistically significant when $p < 0.05$. Statistical studies were performed using Microsoft Excel program and Statistica 6.0 program.

Results and discussion. The presented anamnesis of somatic diseases was revealed in a significant amount in the subjects of the main group. As can be seen from the table, endocrine diseases were detected in a small number, only in 21%, we attributed this to an untimely examination and late consultation of a pediatrician, together with an endocrinologist (**Table 1**).

Table 1 – Characteristics of somatic diseases in the examined girls and adolescent girls

Diseases	Surveyed				p
	Main group (n=100)		Control group (n=20)		
	abs. n	%	abs. n	%	
ARVI	96	96	20	100	>0.05
Childhood infections	83	83	18	90	>0.05
Neurological diseases	25	25	2	10	>0.05
Respiratory diseases	47	47	6	30	>0.05
Diseases of the gastrointestinal tract	48	48	12	60	>0.05
Kidney disease	27	27	4	20	>0.05
Endocrine diseases	21	21	1	5	>0.05
Diseases of the Cardiovascular System	9	9	-	-	
Anemia	59	59	6	30	<0.05
Lymphadenitis	7	7	-	-	
Posture disorders	71	71	9	45	<0.05
Myopia	24	24	2	10	>0.05

Significant changes have occurred among the surveyed for the detection of extragenital diseases during puberty. It is known that the age of puberty is characterized by a sharp restructuring of the whole organism, including the hormonal function – there is a sharp increase in the blood of sex steroids, which is associated with a high risk of clinical manifestation of latent somatic diseases and a worsening of the course of a number of diseases, in particular neuroendocrine and hematopoietic systems (Table 2).

Table 2 – Characteristics of diseases in the surveyed girls and adolescent girls during puberty

Diseases	Surveyed				p
	Main group (n=100)		Control group (n=20)		
	abs. n	%	abs. n	%	
ENT disease	23	23	3	15	>0.05
Neurological diseases	38	38	2	10	<0.05
Skin diseases (acne)	47	47	1	5	<0.001
Endocrine diseases	61	61	1	5	<0.001
Diseases of the gastrointestinal tract	54	54	2	10	<0.001
Kidney disease	32	32	-	-	
Diseases of the hematopoietic system	74	74	5	25	<0.001
Posture disorders	75	75	4	20	<0.001
Myopia	17	17	2	10	>0.05
Healthy	-	-	10	50	

An important factor should be noted both for girls of the main and control groups – the presence of 3-4 “bunch” of diseases is characteristic. There is not a single girl in the main group who falls under the category “Healthy” or “Relatively healthy”, i.e. there is a discrepancy between the subjective and objective assessments of their condition.

According to the literature, by the time of the end of puberty, the development of secondary sexual characteristics should take place in a strict sequence, or violations of the organs of the reproductive system – the uterus, ovaries, and also target organs appear. The characteristics of the age of manifestation of sexual development in obese adolescent girls and girls in the control group are presented in Table 3.

The severity of the hairline in the study groups had differences. The Ferriman-Gallwey index in adolescents in the main group was 9 (6.0 - 10.0), in the examined control group – 6 (5.0 - 7.0). The number

Table 3 – Average age at onset of signs of sexual development in girls

Group	Thelarche	Pubarche	Menarche
	M±m 95% CI	M±m 95% CI	M±m 95% CI
Main group (n=100)	38.38±2.62 33.20 – 43.56	11.57±0.11 11.35 – 11.80	11.97±0.16 11.65 – 12.29
Control group (n=20)	11.27±0.13 10.99 – 11.54 P <0.001	11.50±0.14 11.20 – 11.80	11.87±0.05 11.76 – 11.97

of adolescent girls with increased body hair growth (Ferriman-Gallwey index above 8) in the main group was 77 (77%), which is significantly higher than in the control – 2 (10%). Stretch stripes were found in 32 (32%) obese adolescent girls over the age of 13 years (Table 4).

Table 4 – Assessment of the condition of the skin

Indicator	Group				p
	Main group (n=100)		Control group (n=20)		
	abs. n	%	abs. n	%	
Stretching of the skin (striae)	32	32	2	10	<0.05
Ferriman- Gallwey In- dex (points)	9 (6.0–10.0)	9	6 (5.0 – 7.0)	30	<0.05
Ferriman- Gallwey Index (in quantity)	77	77	7	35	<0.001

The degree of sexual development according to Tanner was determined taking into account the severity of the development of the mammary glands, the distribution and intensity of hair growth, the presence and nature of menstruation. In 86 (86%) adolescent girls of the main group and in 19 (95%) of the comparison group, the development of mammary glands and sexual hair growth corresponded to stage 5 (Table 5).

Table 5 – Sexual development

Indicator	Group				p
	Main group (n=100)		Control group (n=20)		
	abs. n	%	abs. n	%	
Normal sexual development (Tanner stage 5)	86	86	19	95	>0.05
Delay in sexual development (stage 4 accord- ing to Tanner)	14	14	1	5	>0.05

Menarche at the age of 13-14 years was in the majority of the examined patients; 54% of patients in the main group and 35% of the control group. The frequency of menarche up to 12 years old and over 15 years old in the study groups was found in 12% and 15% – in the main group and in 10% and 5% – in the control group.

With regard to finding out the late menarche, the subjects did not go to the doctor. Only 24 patients of the main group had a regular menstrual cycle from the moment of formation, in other cases violations were observed: irregularity – 43 (43%), painful menstruation – 61 (61%). The duration of the menstrual cycle was within the normal range in 18 (18%) adolescent girls in the main group and in 65% of those in the control group. The average cycle duration was 28 ± 2.4 days and 28 ± 1.3 days, respectively, for the groups. There were also identified violations in the quantitative parameters of menstrual function. The duration of the menstrual cycle in 58 (58%) girls was more than 35 days. Violation of the type of menorrhagia occurred in 56 (56%) cases of the main group, the duration of menstruation in this case ranged from 5 to 8 days. In the control group, this violation was noted only in 1 case (5%). Scanty menstrual flow was detected in 15 patients of the main group and in 2 cases in the control group. Bloody discharge from the genital tract before, in the middle and after menstruation was noted only among the patients of the main group (11%). Anamnesis data indicate the presence of algodismenorrhea in 61 (61%) adolescent girls in the main group and in 7 (35%) in the control group.

So what do we see in obese teenage girls? The age of the first menstruation in the subjects varied within the range of 12-14 years. Early menarche was observed in 12 (12%) obese girls, and 15 (15%) patients began to menstruate at the age of 14. Normal menstrual function was observed only in 18% of patients in the main group, irregular menstruation in 76%. Menstrual disorders manifested themselves in the form of hypomenorrhea in 15 (15%) patients, intermenstrual bleeding occurred in 76 (76%), the most frequent menstrual irregularities were hypermenorrhea or metrorrhagia in 56 (56%) cases.

During a gynecological examination, the external genital organs met the age-specific standard criteria. The analysis of gynecological health revealed a significant increase in the frequency of gynecological diseases and surgical interventions on the pelvic organs in girls with complicated puberty, compared with girls with a physiological course of puberty.

Obese girls are characterized by a high incidence of gynecological diseases, especially inflammatory ones. Uterine hypoplasia was observed in 12 (12%) girls of the main group, PCOS – in 16 (16%). The development of the mammary glands reflects the degree

of saturation of the body with both sex and steroid hormones. The revealed dysplasia of the mammary glands is the body's response to metabolic and hormonal disorders (Table 6).

Table 6 – Characteristics of gynecological diseases in the examined girls and adolescent girls

Diseases	Surveyed				p
	Main group (n=100)		Control group (n=20)		
	abs. n	%	abs. n	%	
Inflammatory diseases of the external genital organs	18	18	2	10	>0.05
Pelvic inflammatory disease	19	19	1	5	>0.05
Salpingo-oophoritis	21	21	1	5	>0.05
Endometritis	3	3	-	-	
Ovarian cysts	9	9	1	5	>0.05
Polycystic ovary syndrome	16	16	-	-	
Mastopathy	21	21	-	-	
Uterine hypoplasia	12	12	-	-	

Unfortunately, the listed disorders and diseases were revealed for the first time during our outpatient appointment, and therefore, the corresponding drug and non-drug correction was not carried out earlier.

Thus, the relevance of studying obesity in the present time is not questioned, since along with the development of socially significant diseases such as hypertension, atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus, etc., they play an important role in the development of various reproductive health disorders. On the other hand, the frequency of overweight and obesity among adolescents aged 14-17 is increasing every year and ranges from 10 to 36% [4, 10]. As a result of analysis of literature data and our own research, a link was revealed between obesity and menstrual irregularities. Our study once again confirmed that the correction of body weight leads to the normalization of the menstrual cycle, even without the use of additional therapy.

Conclusions

1. Adolescent girls aged 13-17 years old have a high incidence of somatic and reproductive diseases against the background of obesity. Both for girls of the main and control groups, the presence of 3-4 “bunch” of diseases is characteristic.
2. A link was revealed between obesity and menstrual irregularities.

3. The correction of body weight will lead to the normalization of the menstrual cycle, even without the use of additional therapy. **Perspectives of further research.** In the future, it is planned to continue research aimed at studying the correction of body weight by non-drug methods.

References

1. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Charalampidis P, Livadas S, et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur J Clin Invest*. 2013 Feb;43(2):183-9. PMID: 23278387. doi: 10.1111/eci.12030
2. Andreeva VO, Zaika VG, Tkachenko NV. Psychopathological disorders in the genesis of oligomenorrhea in obese adolescents. *Reproduct Health Children Adolesc*. 2017;2-3:63–72.
3. Cave MC, Hurt RT, Frazier TH, Matheson PJ, Garrison RN, McClain CJ, et al. McClain and Stephen Obesity, Inflammation, and the Potential Application of Pharmaconutrition. *Nutr Clin Pract*. 2008 Feb;23(1):16-34. PMID: 18203961. doi: 10.1177/011542650802300116
4. Centers for Disease Control and Prevention. About BMI of children and adolescents. Available from: https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/about_childrens_bmi.html
5. Chang G, Chen S.T. The musculoskeletal effects of obesity. *Curr Opin Pediatr*. 2009 Feb;21(1):65-70. PMID: 19242242. doi: 10.1097/MOP.0b013e328320a914
6. Danilack VA, Dore DD, Triche EW, Muri JH, Phipps MG, Savitz DA. The effect of labour induction in the risk of caesarean delivery: using propensity scores to control confounding by indication. *BJOG*. 2016 Aug;123(9):1521-9. PMID: 26411752. doi: 10.1111/1471-0528.13682
7. de Ridder CM, Thijssen JH, Bruning PF, Van den Brande JL, Zonderland ML, Erich WB. Body fat mass, body fat distribution and pubertal development : A longitudinal study of the physical and hormonal puberty of girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Aug;75(2):442-6. PMID: 1639945. doi: 10.1210/jcem.75.2.1639945
8. Donna M, Feriero M. Medical progress neonatal brain injury. *N Engl J Med*. 2004 Nov;351(19):1985–1995. PMID: 15525724. doi: 10.1056/NEJMra041996
9. Guo F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardiometabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jan;22(1):110-8. PMID: 23894121. PMID: PMC3866217. doi: 10.1002/oby.20585
10. Shadyab AH, Macera CA, Shaffer RA, Jain S, Gallo LC, Gass ML, et al. Ages at menarche and menopause and reproductive lifespan as predictors of exceptional longevity in women: the Women's Health Initiative. *Meno-pause*. 2017 Jan;24(1):35-44. PMID: 27465713. PMID: PMC5177476. doi: 10.1097/GME.0000000000000710

УДК 616-053.2

СОМАТИЧНЕ ТА РЕПРОДУКТИВНЕ ЗДОРОВ'Я У ПІДЛІТКІВ ДІВЧАТ З ОЖИРІННЯМ

Халілова Г. М.

Резюме. Мета. Вивчити соматичний та гінекологічний анамнез підлітків дівчат з ожирінням.

Матеріал та методи. В дослідженні прийняли участь 120 дівчат-підлітків віком від 13 до 17 років. Основна група включає 100 дівчат з ожирінням, 20 дівчат увійшли до контрольної групи без ожиріння. Формування менструальної функції дівчат 13-17 років оцінювалась на основі наступних даних: вік початку менархе, тривалість менструального циклу, кількість днів менструації, інтенсивність крововтрати, наявність больового синдрому. Ріст вимірювали на вертикальному ростомірі (перевіреному та допущеному до роботи). Визначення маси тіла здійснювалось за допомогою медичних ваг будь-якої модифікації з діапазоном вимірювання, що відповідає віковим характеристикам пацієнта. Для оцінки тяжкості ожиріння всім пацієнткам визначали індекс маси тіла відповідно до формули Brey (1978).

Результати. В опитаній основній групі соматичні захворювання були виявлені у значних кількостях. Необхідно відзначити важливий чинник як для дівчат основної, так і контрольної груп – наявність 3-4 захворювань. Для дівчат з ожирінням, характерна висока частота гінекологічних захворювань, особливо запального характеру. У дівчат основної групи гіпоплазія матки спостерігалась у 12 (12%), синдром полікістозних яєчників – у 16 (16%). Індекс Ферріман-Голуея у підлітків основної групи становив 9 (6.0-10.0), в контрольній групі – 6 (5.0-7.0). Кількість дівчат підлітків з підвищеними оволосінням тіла (індекс Ферріман-Голуея вище 8) в основній групі становив 77 (77%), що достовірно вище, ніж у контрольній (2 (10%)). У 24 хворих основної групи менструальний цикл був регулярним з моменту формування, в інших випадках були порушення: нерівномірність циклу – у 43 (43%), болісна менструація – у 61 (61%) дівчат. Тривалість менструального циклу була в межах норми у 18 (18%) підлітків дівчат основної групи, та у 65% контрольної групи. Тривалість середнього циклу становила $28 \pm 2,4$ дні і $28 \pm 1,3$ дні, відповідно за групами.

Висновки. Дане дослідження показало високу частоту соматичних та репродуктивних захворювань на тлі ожиріння у підлітків дівчат 13-17 років. В результаті дослідження було виявлено зв'язок між ожирінням та порушенням менструального циклу. Корекція маси тіла призведе до нормалізації менструального циклу навіть без використання додаткової терапії.

Ключові слова: соматичне здоров'я, репродуктивне здоров'я, підлітки, дівчата, ожиріння, менструальний цикл.

ORCID and contributionship:

Gunay Mirzajan Khalilova : 0000-0001-7521-1556 ^{A,B,C,D,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Gunay Mirzajan Khalilova

Azerbaijan Medical University

Obstetrics and Gynecology I Department

14, Anvar Gasimzada Str., Baku AZ1022, Azerbaijan Republic

e-mail: xelilova197979@icloud.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.197

UDC 616.21-053.2

Zaidov E. Ya.

THE PREVALENCE AND STRUCTURE OF ENT DISEASES IN CHILDREN

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the study was to analyze information on the structure and prevalence of ENT diseases in children.

Materials and methods. For the analysis of morbidity, the structure of diseases, long-term morbidity, its trends and periodicity were assessed. The intensity and dynamics of the epidemic process of diseases of the upper respiratory tract were studied. According to the developed questionnaire, an anamnesis was collected, the conditions and place of residence, the frequency of visits to medical institutions, the level of medical care provided, the presence of diseases of the ENT organs and other organs and systems of the body were clarified. A detailed statistical analysis of the structure and prevalence of diseases of the ENT organs was carried out according to the extract from the case histories of patients in the ENT departments of the clinical hospital during 2015-2019. The bulk of the examined children were aged 4-7 years (40.0%) and 8-14 years (60.0%).

Results and discussion. Angina and chronic tonsillitis can be a common reason for the high incidence of various forms of infectious heart disease and cardiomyopathies. The transnasal route of penetration provides the damaging effect of the new coronavirus infection (COVID-19) on the ENT organs.

In the study of the structure of the incidence of ENT organs for the period from 2015 to 2019 on the basis of specialized medical institutions and ENT departments, we found that the largest nosological group is diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses, an average of 55.7%, which corresponds to the data of international literary sources. In second place in terms of frequency of occurrence is ear pathology – an average of 37.5%. Diseases of the pharynx and larynx are in third place in terms of general ENT morbidity, on average 6.9%. In the structure of diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses, on average for 5 years, purulent diseases of the paranasal sinuses prevail: acute sinusitis 20.7% and chronic sinusitis 7.8%.

Conclusion. When studying the incidence of the upper respiratory tract and ear according to statistical data, reflecting the main indicators of the health of the child population of the country aged 4 to 14 years, it was found that diseases of the nose and paranasal sinuses have the largest share in the structure of the incidence of children. The share of chronic ear diseases in the structure of the total morbidity is $37.5 \pm 1.2\%$, while there is a tendency to increase in prevalence in the first four years.

Keywords: ENT diseases, children, ear diseases, prevalence.

Introduction. Chronic diseases of the ENT organs and their complications negatively affect the functional state of various organs and systems of the body and are characterized by a high frequency of occurrence among children, which cannot but affect the health indicators of the entire population [1, 2, 3, 4]. Specialists of different levels and directions of medical activity note a close etiopathogenetic interdependence of diseases of the upper respiratory tract and pharynx [5]. When conducting medical examinations when patients visit a medical institution, against the background of a high level of prevalence of viral diseases, which are not properly recorded, chronic diseases of the ear and throat are stated [6, 7].

Angina and chronic tonsillitis are an urgent problem for the child population, which can be a frequent cause of the high incidence of various forms of infectious heart disease and cardiomyopathies [8]. Rhinosinusitis is a frequent complication of respiratory viral infections, as one of the forms of upper respiratory tract infection, annually recorded in childhood, which is often encountered in everyday practice by specialists in this field [9, 10]. This pathological process against the background of inflammation of the paranasal sinuses, in indicators of which there is an annual increase, and which characterizes a group of acute or chronic inflammatory changes in the nasal cavity and paranasal sinuses, in the presence of favorable

conditions (violation of ventilation, drainage, inflammation and swelling of the mucous membrane of the nasal cavity and sinuses), as well as due to improper treatment tactics, it easily turns into maxillary sinusitis, frontal sinusitis and severe orbital complications, and in the presence of concomitant bacterial infection in this area, purulent inflammation may develop [11].

Inflammatory diseases of the external ear are a fairly common pathology that occurs throughout the world, but most often it is diagnosed among people who spend a long time in hot climates and high humidity [7, 12, 13, 14, 15]. Otitis externa is observed in all age and sex groups of the population, but its share is higher in adolescence and young age and slightly increases in elderly and senile people [16, 17]. At the same time, the frequency of occurrence of chronic forms of the disease significantly prevails over its acute form [18].

The purpose of the study was to analyze information on the structure and prevalence of ENT diseases in children.

Materials and methods. To analyze the morbidity, an assessment was made of the structure of diseases, long-term morbidity, its trends and frequency. The intensity and dynamics of the epidemic process of diseases of the upper respiratory tract were studied. According to the developed questionnaire, an anamnesis was collected, the conditions and place of residence, the frequency of visits to medical institutions, the level of medical care provided, the presence of diseases of the ENT organs and other organs and systems of the body were clarified.

A detailed statistical analysis of the structure and prevalence of diseases of the ENT organs was carried out according to the data of excerpts from the case histories of patients of the ENT departments of the clinical hospital in Baku (Azerbaijan) during 2015-2019. The majority of the examined children were aged 4-7 years (40.0%) and 8-14 years (60.0%). Characteristics of the patient contingent under study, information about demographic processes, annual calculations by sex and age allowed to obtain a general idea of the studied contingent of the population.

The determination of morbidity criteria for general and age-specific indicators was carried out according to the International Classification of Diseases, Injuries and Causes of Death of the 10th revision (ICD-10). Clinical examination was carried out according to the following scheme: clarification of complaints, collection of anamnesis, clinical examination with visual assessment in endoscopic examinations.

Mathematical data processing was carried out using the Microsoft Excel 2007 software package in the Windows XP operating environment. The arithmetic mean ($\bar{x}$), the mean error (m) were determined, the reliability of the compared values was determined by Student's t-test (t).

Results and discussion. The complex morpho-functional organization of the upper respiratory tract, a certain anatomical position in the body as the first barrier to the spread of infection, leads to the frequent occurrence of pathological processes of inflammatory origin in this area. The steady growth of chronic forms of inflammatory diseases of the ENT organs often leads to a frequent decrease in the quality of life, incapacitation and disability of patients.

One of the urgent and not fully resolved problems of pediatrics, despite the widespread introduction of modern endoscopic and allergological examination methods into clinical practice, is still the problem of differential diagnosis of allergic and infectious etiology of upper respiratory tract diseases. It is important to note here the growth of medical errors based on the prescription of various drugs that aggravate the allergic background and form drug intolerance, untimely diagnosis, not always justified surgical intervention and a variety of risk factors for the development of complications in the ENT organs, as well as infectious lesions of the lower respiratory tract and lungs.

When studying the structure of the morbidity of ENT organs for the period from 2015 to 2019, we found that the largest nosological group consists of lesions of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses, which corresponds to the data of scientific studies conducted by specialists from foreign countries [19].

Diseases of the ear were in second place, diseases of the pharynx, larynx and trachea were the least diagnosed.

Ear diseases of a purulent-septic nature, which are a common otorhinolaryngological pathology in both adults and children, can lead to persistent negative changes in the middle ear and hearing loss, and still remain widespread and significant for both the scientific medical community and in clinical otorhinolaryngological practice, as well as in the structure of appeals to general practitioners.

In the course of this work, a detailed visual assessment of the results of endoscopic oto-, rhino-, pharyngo-, laryngoscopic examinations was carried out. Analysis of the information obtained as a result of the study of information on the prevalence of acute and chronic forms of otorhinolaryngological pathologies in different years showed that in pediatric populations there were some characteristic features due to different indicators at different times. Thus, the indicators of the structure and prevalence of ear diseases at the initial stage of the research differed significantly from similar data revealed by the appealability among the child population in the following years. These differences were determined by such nosological forms of morbidity as purulent otitis media and exudative otitis.

According to a retrospective analysis in the structure of ear diseases in the pediatric population (**Table 1**), acute purulent otitis, which was diagnosed in 197 out of the total number of patients ($35.0 \pm 2.01\%$), occupied the first place in terms of frequency of occurrence. Exudative otitis media and acute catarrhal otitis media were diagnosed in children who sought medical help significantly more often than other forms. When determining the structure of ENT pathology, despite a pronounced increase in the number of sick children in some cases who applied and were hospitalized until 2020, the incidence of all nosological forms, except for cases of detection of children with

neurosensory diminished hearing, decreased by the end of observations.

In 2015-2016 there was an increase in cases of diseases of the ear and adnexum mastoideum up to $86.9 \pm 1.42\%$. At the same time, significant high rates were registered against the background of a decrease in the number of patients with traumatic otitis media and diminished hearing over the years. Among the examined children, hearing impairment was detected: in 2015 – in $2.4 \pm 1.66\%$, in 2017 – in $3.0 \pm 1.49\%$ and in 2019 – in $2.2 \pm 1.52\%$ of cases. In the structure of the general ENT morbidity, there is a tendency towards an increase in the prevalence of acute forms of inflammatory ear diseases.

Table 1 – The prevalence of ENT diseases in children during 2015–2019 (per 100 examined persons)

Disease	Observation period					Total
	2015 (n=150)	2016 (n=166)	2017 (n=200)	2018 (n=220)	2019 (n=100)	
Nasal cavities and paranasal sinuses	1505 $59.5 \pm 3.1\%$	166 $51.1 \pm 2.8\%$	200 $56.5 \pm 2.6\%$	220 $60.6 \pm 2.6\%$	100 $48.1 \pm 3.46\%$ $\chi^2_{5-1}=5.96$ $p=0.0147^*$ $\chi^2_{5-2}=8.37$ $p=0.0038^*$	836 $55.7 \pm 1.3\%$
Ear and adnexum mastoideum	84 $33.3 \pm 3.0\%$	135 $41.5 \pm 2.7\%$	132 $37.3 \pm 2.6\%$	120 $33.1 \pm 2.5\%$	92 $44.2 \pm 3.4\%$ $\chi^2_{5-1}=5.72$ $p=0.0168^*$ $\chi^2_{5-2}=6.97$ $p=0.0083^*$	563 $37.5 \pm 1.2\%$
Pharynx, larynx	18 $7.1 \pm 1.6\%$	24 $7.4 \pm 1.5\%$	22 $6.2 \pm 1.3\%$	23 $6.3 \pm 1.3\%$	16 $7.7 \pm 1.9\%$	103 $6.9 \pm 0.7\%$
Total	252 100%	325 100%	354 100%	363 100%	208 100%	1502 100%

Note: * – The differences are significant.

As follows from the data in **Table 2**, there was a significant increase in the number of children seeking treatment for otitis externa and ear canal furuncle.

The special place occupied by inflammatory diseases of the auricle and external auditory canal in the structure of ENT pathology can be explained by the variety of etiopathogenetic causative factors, among which it is necessary to highlight the deterioration of the environmental conditions, metabolic disorders, immune status, an increase in the number of diseases of allergic origin, errors and complications in the diagnosis and treatment of inflammatory pathology in the acute stage, untimely reference to a specialist, etc.

When studying the structure of the incidence of ENT organs for the period from 2015 to 2019 on the basis of specialized medical institutions and ENT departments, we found that the largest nosological group consists of diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses, an average of 55.7% , which corresponds to the data of international literature sources.

In second place in terms of frequency of occurrence there is ear pathology – an average of 37.5% . Diseases of the pharynx and larynx are in third place in terms of general ENT morbidity, an average of 6.9% .

In the structure of diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses, on average for 5 years, purulent diseases of the paranasal sinuses prevail: acute sinusitis 20.7% and chronic sinusitis 7.8% .

Thus, the analysis of statistical data indicates the need for a systematic study of the structure of morbidity, measures to improve medical care for patients with diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses, since it is for this otorhinolaryngological pathology in the dynamics a high percentage of prevalence remains.

Taking into account the fact that the ENT organs act as an entry gate for any respiratory infection, it is necessary to note the transnasal route of penetration and the negative damaging impact of a new coronavirus infection (COVID-19) on these organs simultaneously with its respiratory manifestations [20-25].

Table 2 – The prevalence of diseases of the ear and adnexum mastoideum in children (per 100 patients, $P \pm m$)

Disease	Observation period, years					Total (n=677)
	2015 (n=150)	2016 (n=166)	2017 (n=200)	2018 (n=220)	2019 (n=100)	
Acute serous otitis media	16 19.0±4.28	32 23.7±3.66	31 23.5±3.69	24 20.0±3.65	23 25.0±4.51	126 22.4±1.76
Acute purulent otitis media	32 38.1±5.30	47 34.8±4.10	43 32.6±4.08	42 35.0±4.35	33 35.9±5.00	197 35.0±2.01
Chronic purulent otitis media	6 7.1±2.81	4 3.0±1.46	7 5.3±1.95	4 3.3±1.64	4 4.3±2.13	25 4.4±0.87
Chronic serous otitis media	19 22.6±4.56	38 28.1±3.87	32 24.2±3.73	28 23.3±3.86	24 26.1±4.58	141 25.0±1.83
Total	73 86.9±3.68	121 89.6±2.62	113 85.6±3.06	98 81.7±3.53	84 91.3±2.94	489 86.9±1.42
Other ear diseases	2 2.4±1.66	4 3.0±1.46	4 3.0±1.49	9 7.5±2.40	2 2.2±1.52	21 3.7±0.80
Otitis externa	6 7.1±2.81	7 5.2±1.91	7 5.3±1.95	7 5.8±2.14	4 4.3±2.13	31 5.5±0.96
Others (traumatic otitis, foreign bodies)	3 3.6±2.02	3 2.2±1.27	8 6.1±2.08	6 5.0±1.99	2 2.2±1.52	22 3.9±0.82

Conclusion. When studying the incidence of the upper respiratory tract and ear according to statistical data, reflecting the main indicators of the health of the child population of the country aged 4 to 14 years, it was found that diseases of the nose and paranasal sinuses have the largest share in the structure of the morbidity of children.

The share of chronic ear diseases in the structure of the total morbidity is 37.5±1.2%, while there is a tendency to the increase in prevalence in the first four years.

Perspectives of further research. The data obtained in the study allow to optimize the organization of otolaryngological care within the country, and further studies of morbidity in comparison with those presented in this paper, – to evaluate the effectiveness of the proposed methods of influencing the level of morbidity. Further deepening of research in order to study the prevalence and structure of diseases by individual nosological forms allows to optimize the organization of the provision of specialized care to the child population.

References

- Galchenko MT, Subbotina MV, Shuvakina TN, Verkhoturova NA, Trishchenko YuK, Sinitsa MYu. Vliyaniye zagryazneniya atmosfornogo vozdukha na razvitiye patologii LOR organov u detey Irkutskoy oblasti [Influence of atmospheric air pollution on the development of pathology of ENT organs in children of the Irkutsk region]. *Vestnik Obshchestvennoy organizatsii Assotsiatsiya khirurgov Irkutskoy oblasti*. 2017;17:64-65. [Russian]
- Kryukov AI, Ivoylov AYU, Kulagina MI, Kravchuk AP. Ostryy tonsillit u detey: diagnostika prognosticheskoye znachenie, sovremennoye lecheniye [Acute tonsillitis in children: diagnosis, prognostic value, modern treatment]. *Meditsinskiy sovet*. 2015;3:56–59. [Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-56-59
- Mashkova TA, Sorokina MS, Mal'tsev AB. Faktory riska razvitiya abdominal'nykh oslozhneniy ostrogo i khronicheskogo tonsillita u detey [Risk factors for the development of abdominal complications of acute and chronic tonsillitis in children]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(4):75–81. [Russian]. doi: 10.18692/1810-4800-2019-4-75-81
- Getaneh A, Ayalew G, Belete D, Jemal M, Biset S. Bacterial Etiologies of Ear Infection and Their Antimicrobial Susceptibility Pattern at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia: A Six-Year Retrospective Study. *Infect Drug Resist*. 2021;14:4313-4322. PMID: 34707376. PMCID: PMC8542893. doi: 10.2147/IDR.S332348
- Jensen RG, Koch A, Homøe P. The risk of hearing loss in a population with a high prevalence of chronic suppurative otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(9):1530–1535. PMID: 23906989. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.06.025
- Subbotina MV, Borisenko GN, Bryukhanova SV, Naumova OA, Bitkov MA, Vasina AI, et al. Analiz obrashchayemosti detey s ostrym srednim otitom v kabinet ekstrennoy otolaringologicheskoy pomoshchi [Analysis of

the appealability of children with acute otitis media to the office of emergency otolaryngological care]. *Materialy mezhrregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii otorinolaringologov Sibiri i Dal'nego Vostoka s mezhdunarodnym uchastiyem Aktual'nyye voprosy otorinolaringologii. Pod obshchey redaktsiyey AA Blotskogo. Blagoveshchensk, 2020. 2020;18:14-16. [Russian]*

7. Maharjan M, Phuyal S, Shrestha M, Bajracharya R. Chronic otitis media and subsequent hearing loss in children from the Himalayan region residing in Buddhist Monastic schools of Nepal. *J Otol.* 2020;15(4):144–148. PMID: 33293915. PMCID: PMC7691833. doi: 10.1016/j.joto.2020.09.001
8. Kirasirova YEA, Piminidi OK, Lafutkina NV, Mamedov RF, Savchenko VA. Rol' patologii serdechnosudustoy sistemy v razvitii pareza vozvratnogo gortannogo nerva [The role of the pathology of the cardiovascular system in the development of paresis of the recurrent laryngeal nerve]. *Annaly khirurgii.* 2016;21(6):372–376. [Russian]
9. Akdis CA, Agache I, Eds. *Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis.* Zurich: EAACI; 2017. 452 p.
10. Cevc G. Differential diagnosis and proper treatment of acute rhinosinusitis: Guidance based on historical data analysis. *Allerg Rhinol.* 2017;8(2):e45–e52. PMID: 28583227. PMCID: PMC5468756. doi: 10.2500/ar.2017.8.0206
11. Ramazanov BA, Yerliyeva LT, Mustafina KK, Koloskova YEA. Mul'titsentrovoye issledovaniye rasprostranennosti nazofaringeal'nogo nositel'stva Streptococcus pneumoniae na otdel'nykh territoriyakh Respubliki Kazakhstan do i posle nachala protivopnevmokokkovoy vaktsinatsii [Multicenter study of the prevalence of nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae in certain areas of the Republic of Kazakhstan before and after the start of pneumococcal vaccination]. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2017;5-6(62):35-42. [Russian]
12. Djugal S, Boeger D, Buentzel J, Esser D, Hoffmann K, Jecker P, et al. Chronic vocal cord palsy in Thuringia, Germany: a population-based study on epidemiology and outcome. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2014;271(2):329–335. PMID: 23974329. doi: 10.1007/s00405-013-2655-1
13. Graydon K, Waterworth C, Miller H, Gunasekera H. Global burden of hearing impairment and ear disease. *J Laryngol Otol.* 2019;133(1):18-25. PMID: 30047343. Doi :10.1017/S0022215118001275
14. Raju MRK, Fareeduddin M. Prevalence of ear, nose and throat disorders in children at government district hospital Vizianagaram. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;6:497-500. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20200623
15. Sharma K, Bhattacharjya D, Barman H, Goswami SC. Common Ear, Nose, and Throat Problems in Pediatric Age Group Presenting to the Emergency Clinic: Prevalence and Management: A Hospital Based Study. *Indian J Clin Pract.* 2014;24(8):756-60.
16. Lindquist NR, Feng Z, Patro A, Mukerji SS. Age-related causes of emergency department visits after pediatric adenotonsillectomy at a tertiary pediatric referral center. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;127:109668. PMID: 31526936. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109668
17. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396(10258):1204–1222. PMID: 33069326. PMCID: PMC7567026. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
18. Tarantino V, Savaia V, D'Agostino R, Silvestri M, Ciprandi G. Bacteriotherapy for preventing recurrent upper respiratory infections in children: a real-world experience. *Otolaryngol Pol.* 2018;72(3):33-38. PMID: 29989557. doi: 10.5604/01.3001.0012.0482
19. Casselbrant ML, Mandel EM. Otitis Media in the Age of Antimicrobial Resistance. In: EM Mandel, CA Rosen, Eds. *Bailey's Head & Neck Surgery-Otolaryngology.* 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
20. Megrelishvili SM, Shcherbakova YAL, Sugarova SB, Kanina AD, Pykhteyeva AP. Nevrologicheskiye i otorinolaringologicheskiye proyavleniya pri COVID-19 [Neurological and otorhinolaryngological manifestations in COVID-19]. *Ros otorinolaringol.* 2021;20(4):72–78. [Russian]. doi: 10.18692/1810-4800-2021-4-72-78
21. Koumpa FS, Forde CT, Manjaly JG. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Reports.* 2020;13(11):e238419. PMID: 33051251. PMCID: PMC7554505. doi: 10.1136/bcr-2020-238419
22. Badr DT, Gaffin JM, Phipatanakul W. Pediatric Rhinosinusitis. *Curr Treat Options Allergy.* 2016;3(3):268-281. PMID: 28042527. PMCID: PMC5193235. doi: 10.1007/s40521-016-0096-y
23. Durgut O, Dikici O. The effect of adenoid hypertrophy on hearing thresholds in children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;124:116-119. PMID: 31176025. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.05.046
24. Khanam A, Akhtar G, Hossain F, Chowdhury NN, Rahman MA. Pattern of Otolaryngological Diseases among Paediatric Population Attending ENT OPD in a Tertiary Care Centre, Dhaka. *Delta Med College J.* 2017;5(1):30–34. doi: 10.3329/dmcj.v5i1.31434
25. Sayed Toutounchi SJ, Eydi M, Goltari SE, Ghaffari MR, Parvizian N. Vocal cord paralysis and its etiologies: a prospective study. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2014;6:47–50. doi: 10.5681/jcvtr.2014.009

УДК 616.21-053.2

ПОШИРЕНІСТЬ ТА СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНЬ ЛОР-ОРГАНІВ У ДІТЕЙ

Зайдов Е. Я.

Резюме. *Мета дослідження:* аналіз інформації про структуру та поширеність ЛОР-захворювань у дітей.

Матеріал та методи дослідження. Для проведення аналізу захворюваності проводилася оцінка структури захворювань, багаторічної захворюваності, її тенденції та періодичності. Вивчалась інтенсивність та динаміка епідемічного процесу захворювань верхніх дихальних шляхів.

Згідно з розробленим опитувальником збирався анамнез, з'ясовувались умови і місце проживання, частота відвідування медичних установ, рівень медичної допомоги, наявність захворювань ЛОР-органів і інших органів і систем у дітей. Детальний статистичний аналіз структури та поширеності захворювань ЛОР-органів проводився за даними з історій хвороби пацієнтів ЛОР-відділення клінічної лікарні за 2015-2019 роки. Основна частка обстежених дітей була у віці 4-7 років (40,0%) та 8-14 років (60,0%).

Результати. При дослідженні структури захворюваності ЛОР-органів за період з 2015 по 2019 роки на базі спеціалізованих медичних установ та ЛОР-відділень виявлено, що найбільшу нозологічну групу складають хвороби порожнини носа та приносових пазух, у середньому 55,7%, що відповідає даним міжнародних літературних джерел. На другому місці за частотою зустрічаємості займає патологія вуха - в середньому 37,5%. На третьому місці за загальною ЛОР-захворюваністю стоять хвороби глотки і гортані, в середньому 6,9%. У структурі захворювань порожнини носа та приносових пазух у середньому за 5 років переважають гнійні захворювання приносових пазух: гострі синусити 20,7% та хронічні синусити 7,8%.

Висновки. При вивченні частоти захворюваності верхніх дихальних шляхів та вуха за статистичними даними, що відображають основні показники здоров'я дитячого населення республіки Азербайджан у віці від 4 до 14 років, виявлено, що найбільшу частку у структурі захворюваності дітей мають хвороби носа та приносових синусів. Питома вага хронічних хвороб вуха у структурі загальної захворюваності становить 37,5±1,2%, при цьому, відзначається тенденція до збільшення поширеності у перші чотири роки.

Ключові слова: ЛОР-захворювання, діти, захворювання вуха, поширеність.

ORCID and contributionship:

Elmaddin Y. Zaidov : 0000-0002-7477-045X^{A,B,C,D,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Elmaddin Y. Zaidov

Azerbaijan Medical University

Epidemiology Department

164/39, MF Akhundov Str., Baku Az1065, Azerbaijan Republic

tel.: +380979990009, e-mail: dr.zaidov.ua@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

CHARACTERISTICS OF THE PHYSICAL AND MECHANICAL PROPERTIES OF SELF-ETCHING SELF-ADHESIVE CEMENTS FOR INDIRECT RESTORATIONS IN A COMPARATIVE ASPECT

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The purpose of the study was to carry out a comparative analysis of self-etching self-adhesive double-fixation cements for indirect restorations in terms of physical and mechanical properties.

Materials and methods. For comparison, in terms of physical and mechanical parameters, a self-etching self-adhesive composite cement for indirect restorations "Maxcem Elite", Kerr, California, USA was taken. "Maxcem Elite" refers to self-etching self-adhesive composite cements of double fixation, which has a number of positive qualities, such as high physical and mechanical properties, good aesthetic properties, radiopacity. We analyzed the following physical and mechanical parameters: the appearance of the paste, depth of hardening, mm, diametric strength, MPa, conical yield point according to Heppler, MPa, hardness according to Heppler, MPa, water absorption in 7 days, $\mu\text{g}/\text{mm}^3$, water solubility in 7 days $\mu\text{g}/\text{mm}^3$, adhesive strength, MPa, peel strength, MPa.

Results and discussion. According to the average test depth of hardening (mm) material "Maxcem Elite" is inferior to others: material Bifix QV by 14.9% and Relyx U 100 by 13.3%. This does not significantly affect the quality of the connection of the adhesive structure with the hard tissues of the tooth, especially due to the method we have developed for the preparation of abutment teeth in the manufacturing of adhesive pads.

On the other hand, according to the average value of the index of diametrical strength (MPa), the studied material "Maxcem Elite" is by 17.2% better than Bifix QV, and by 17.3% better than Relyx U 100.

Comparing these and other physical and mechanical properties of materials on average, one must bear in mind the random nature of these values. From the results of the study, it can be seen that the difference between the indicators of the Maxcem Elite material and analogues is confirmed at a very high level of significance.

The study of the level of water absorption indicates the probable absence of variability of the indica-

tor of the studied material in comparison with comparable analogs. The value of the water solubility index of all the composites under study practically does not differ from the value of "Maxcem Elite" (within $(2.5 \pm 0.1) \%$), and corresponds to the requirements of ISO 4046.

Conclusion. The research results show that the investigated composite material "Maxcem Elite" in the main parameters corresponds to analogs, in most of the indicators it combines their best characteristics. In it, the adhesive strength of the connection with the hard tissues of the tooth is noticeably enhanced and better peel strength makes it possible to profitably use this material "Maxcem Elite" for fixing the adhesive structures.

Keywords: bridge, self-etching self-adhesive cements, double-fixation cements, X-ray contrast, adhesive strength, peel strength.

Connection of the study with planned research works. This study is a fragment of the research work of the Department of Orthopedic Dentistry of the Bukovinian State Medical University "A multidisciplinary approach to the diagnosis, treatment and prevention of major dental diseases while maintaining the regenerative properties of tissues and restoring the prosthetic properties of anatomical structures in residents of Northern Bukovina" (state registration number 0116 U 002929) and "Etiopathogenetic aspects of the rehabilitation of the main dental diseases of the maxillofacial region" (state registration number 0121U109997).

Introduction. Recently, thanks to the rapid development of materials science and innovative technologies in dentistry, adhesive bridges have been widely used to restore the integrity of the dentition with small included defects, combining exceptional aesthetics, sufficiently high wear resistance, a gentle approach to abutment teeth, production speed and, according to the direct method, independence from the dental laboratory [1, 2, 3, 4]. Modern methods for

the manufacturing of these prostheses are provided for the preparation of abutment teeth, which is significantly different in volume from that in the case of traditional bridges and restoration of a missing tooth using photocomposite materials reinforced with fiberglass elements, which are enclosed in prepared cavities in abutment teeth adjacent to the defect [5]. However, as practical application shows, in functional terms, these constructions are slightly inferior to traditional bridges [6]. The reason for this is the insufficient area of the fixing elements or their irrational arrangement [7, 8].

One of the conditions for the long-term operation of these structures is their high strength and resistance to wear. To ensure such characteristics, it is necessary to plan the design of prostheses and rationally calculate the distribution of loads [8, 9, 10, 11]. Despite a series of studies in this direction, there are many unresolved issues regarding the formation of cavities in abutment teeth and fixation of the construction of adhesive bridges [12]. These disadvantages can certainly be eliminated by introducing and improving new designs of fixed prostheses, as well as by using new materials for their fixation [13, 14].

The purpose of the study was to carry out a comparative analysis of self-etching self-adhesive double-fixation cements for indirect restorations in terms of physical and mechanical properties.

Materials and methods. For comparison, in terms of physical and mechanical parameters, a self-etching self-adhesive composite cement for indirect restorations "Maxcem Elite", Kerr, California, USA was taken. "Maxcem Elite" refers to self-etching self-adhesive composite cements of double fixation, which has a number of positive qualities, such as high physical and mechanical properties, good aesthetic properties, radiopacity [15, 16].

To comprehensively check the positive characteristics of the self-etching self-adhesive compos-

ite cement for indirect restorations "Maxcem Elite", Kerr, California, USA, we examined its analogs "Bifix QV", VOCO, Cuxhaven, Germany, "Relyx U 100", 3M ESPE, Minnesota, USA. We analyzed the following physical and mechanical parameters: the appearance of the paste, depth of hardening, mm, diametric strength, MPa, conical yield point according to Heppler, MPa, hardness according to Heppler, MPa, water absorption in 7 days, $\mu\text{g}/\text{mm}^3$, water solubility in 7 days, $\mu\text{g}/\text{mm}^3$, adhesive strength, MPa, peel strength, MPa. The arithmetic mean of ten tests was taken as the test result with an accuracy of 0.1 MPa, if the difference between them did not exceed 5%. Measurements of property values were carried out on 75 samples (25 samples from each material) using the methods provided for by the international standards ISO 4049-2009, DSTU 31578-2012 and DSTU 31574-2012. The analysis and processing of the statistical data of the conducted studies was carried out on a personal computer using the application package Microsoft Office 2013.

Results and discussion. As shown by the results of the study (Table 1), all materials during the tests showed themselves as highly viscous, homogeneous pastes, in which there are no foreign impurities and inclusions. If the average value of a certain indicator for material with number k is equal to P_k , then the index I_k relative to the best average value is defined as (1.1) depending on whether the quality of the material directly depends on this indicator, or it falls with an increase in the indicator.

$$I_k = P_k / \max P_i \quad \text{or} \quad I_k = \min P_i / P_k \quad (1.1)$$

So, we see that according to the average test depth of hardening (mm) material "Maxcem Elite" is inferior to others: material Bifix QV by 14.9% and Relyx U 100 by 13.3%. This does not significantly affect the quality of the connection of the adhesive structure

Table 1 – Summary table of the main physical and mechanical parameters of the light-curing materials "Maxcem Elite TM" and its analogs

Indicator and its designations, units of measurement, clarification	Average and standard deviation for material		
	"Maxcem Elite TM ", Kerr, California, USA	"Bifix QV", VOCO, Cuxhaven, Germany	"Relyx U 100", 3M ESPE, Minnesota, USA
The appearance of the paste is highly	Viscous, homogeneous	Viscous, homogeneous	Viscous, homogeneous
Depth of hardening, mm, not less (H)	4.62±0.25*	5.4±0.27	5.3±0.26
Diametral strength, MPa (D)	47.34±2.64*	44.1±2.2	44.0±2.2
Heppler conical yield point, MPa, not less (C)	1514.72±80.3*	1476.5±73.8	1489.3±74.5
Heppler hardness, MPa, not less (S)	784.66±42.3	732.6±36.6	756±37.8
Water absorption in 7 days, $\mu\text{g}/\text{mm}^3$, not more (W)	7.34±0.32	7.6±0.38	7.2±0.36
Water solubility in 7 days, $\mu\text{g}/\text{mm}^3$, not more (U)	4.23±0.17*	3.2±0.16	3.1±0.16
Adhesive strength, MPa, not less (A)	17.31±0.54*	7.1±0.36	7.92±0.4
Peel strength, MPa, not less (R)	5.32±0.27*	4.6±0.23	5.0±0.25

Note: * – significant difference ($p < 0.05$) "Maxcem Elite TM" in comparison with the best analog.

with the hard tissues of the tooth, especially due to the method we have developed for the preparation of abutment teeth in the manufacture of adhesive pads. On the other hand, according to the average value of the index of diametrical strength (MPa), the studied material “Maxcem Elite” is by 17.2% better than Bifix QV, and by 17.3% better than Relyx U 100 [12].

Comparing these and other physical and mechanical properties of materials on average, one must bear in mind the random nature of these values. From (Table 2) it can be seen that the difference between the indicators of the material “Maxcem Elite” and analogs is confirmed at a very high level of significance.

Therefore, the level of reliability of these comparisons can only be asserted by conducting an appropriate statistical analysis. None of the samples that were analyzed was a sample with a normally distributed general population (according to the Kolmogorov-Smirnov test), therefore, in our calculations, we used the methods of nonparametric statistics.

Table 2 – Results of statistical analysis of comparisons of physical and mechanical properties of the material “Maxcem Elite™” and its analogs by the Mann-Whitney test

Indicators	Significance level p
$H_{\text{Maxcem Elite}}$ and H_{Relyx} (versus smallest value)	2.6×10^{-6}
$D_{\text{Maxcem Elite}}$ and D_{Bifix} (compared to the best value)	7.0×10^{-8}
$C_{\text{Maxcem Elite}}$ and C_{Relyx} (compared to the best value)	0.0011
$S_{\text{Maxcem Elite}}$ and S_{Relyx} (compared to the best value)	9.2×10^{-5}
$A_{\text{Maxcem Elite}}$ and A_{Relyx} (compared to the best value)	1.110^{-13}
$C_{\text{Maxcem Elite}}$ and C_{Relyx} (compared to the best value)	0.0011
$R_{\text{Maxcem Elite}}$ та R_{Relyx} (compared to the best value)	0.013

The results obtained relate to all comparisons of the material “Maxcem Elite” according to the indicators included in Table 2. For example, we came to the conclusion (Table 1) about a high reliable advantage in terms of Heppler conical yield point over the best of comparable materials Relyx U 100 ($C = 1489.3 \pm 74.5$ MPa). Since it is the best, the preference of the material “Maxcem Elite” over others can be asserted in no way at a lower level of reliability. Comparing the indicators of water absorption, water solubility and peel strength, the situation was the opposite [11].

The study of the level of water absorption indicates the probable absence of variability of the indicator of the studied material in comparison with comparable analogs. The value of the water solubility index of all the composites under study practically does

not differ from the value of “Maxcem Elite” (within $(2.5 \pm 0.1) \%$), and corresponds to the requirements of ISO 4046. These conclusions are also confirmed statistically, since none of the applied criteria were indicated for the presence of significant differences. Note that the last two indicators affect the stability of the glue line and the toxic effect on the human body [13].

Among the most important strength characteristics for fixing materials are the adhesive strength of the connection with the hard tissues of the tooth and the peel strength. In terms of adhesive strength of bonding to hard tissues, the undisputed leader was “Maxcem Elite”, which, by comparison of average measurement values, surpasses Bifix QV by 37.2%, and Relyx U 100 by 30%, and, according to Table 2 benefit significance is very high ($p < 0.001$). Relative to the peel strength index, which was approximately the same for “Maxcem Elite” (5.32 ± 0.27) MPa and Relyx U 100 (5.0 ± 0.25) MPa and better by 13.6% with respect to Bifix. But, as can be seen from the Table 2, the advantage of “Maxcem Elite” in relation to Relyx U 100 can be asserted at a satisfactory level of significance $p < 0.01$ [11].

The high level of adhesive strength of the connection with hard tissues of the tooth and the peel strength ensures the reliability and durability of the connection of the enamel-composite-metal system.

Thus, on the basis of laboratory tests and statistical analysis of their results, we substantiated the following conclusion.

Conclusion. The research results show that the investigated composite material “Maxcem Elite” in the main parameters corresponds to analogs, in most of the indicators it combines their best characteristics. In it, the adhesive strength of the connection with the hard tissues of the tooth is noticeably enhanced and better peel strength makes it possible to profitably use this material “Maxcem Elite” for fixing the adhesive structures.

Thus, based on the results of a comprehensive comparative characteristic of the physical and mechanical properties of the composite materials under study, it can be concluded that this material can be offered for clinical use, namely, for fixing bridges, is the method of choice in the treatment of small included defects in the dentition in the frontal area. Film thickness index (μm) according to laboratory tests of Relyx U100 and Bifix QV has a value lower than the standards recommended by ISO. “Maxcem Elite” corresponds to the minimum limit of indicators, which is (25.7 ± 2.9) microns.

The advantage of this type of polymerization is its reliability and it allows the physician to thoroughly remove the excess fixative material already at the gel stage before the final photopolymerization. Its second advantage is that there is no adhesive in the composition, which reduces the likelihood of toxic manifestations from the pulp and periodontal tissues. Full color

matching of “Maxcem Elite” material according to the Vita scale allows for prosthetics of bridges in the anterior part of the dentition without violating the norms of aesthetics.

Thus, “Maxcem Elite” is a material that combines high viscosity of the polymer matrix, low dispersion of the filler, which provides it with high plasticity. This allows a thin layer of material to be obtained between the adhesive pad and the hard tissues of the tooth. High bond strength with hard tooth tissues, which is 1.6 times higher than the requirements, in combination with a high level of peel strength, which is 1.52 times higher than the requirements, allows you to ob-

tain a reliable fixation with a metal surface, which is a prerequisite for using this type of prosthetics. The high value of the hardening depth (4.6 mm) expands the possibilities of using bridges with metal frameworks due to the full polymerization due to double fixation and mechanical retention.

Perspectives of further research. We are planning to substantiate the expediency of choosing a fixing material depending on the method of preparation of abutment teeth, structural materials of bridges with adhesive fixation, which will help the dentist to improve clinical efficiency and avoid possible complications.

References

1. Dvornikova TS. Volokonnoe armirovanie v povsednevnoj klinicheskoy praktike. Chast II. Sozdanie adgezivnyh mostovidnyh protezov [Fiber reinforcement in everyday clinical practice. Part II. Creation of adhesive bridges]. *Institut stomatologii*. 2009;4:38–41. [Russian]
2. Kaveckij VP. *Kliniko-laboratornoe obosnovanie primeneniya adgezivnyh volokonnykh konstrukcij v esteticheskoy stomatologii* [Clinical and laboratory substantiation of the use of adhesive fiber structures in aesthetic dentistry]. Abstr. PhD. (Med.). Minsk; 2013. 22 s. [Russian]
3. Kaveckij VP, Polyakov KM. *Adgezivnye mostovidnye protezy: uchebno-metodicheskoe posobie* [Adhesive bridges: teaching aid]. Minsk: BelMAPO; 2009. 14 p. [Russian]
4. Grigoreva EA, Bolonkin VP, Belousova LG, Hajkin MB, Shevchuk EN. Obosnovanie primeneniya novogo adgezivnogo mostovidnogo proteza pri vosstanovlenii malych defektov zubnyh ryadov [Rationale for the use of a new adhesive bridge prosthesis in the restoration of small defects in the dentition]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra RAN*. 2015;17(1–3):770–3. [Russian]
5. Parhamovich SN, Tyukova EA. Sovremennye podhody primeneniya volokonnykh armiruyushih sistem dlya adgezivnogo shinirovaniya i mikroprotezirovaniya [Modern approaches to the use of fiber reinforcement systems for adhesive splinting and microprosthetics]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2016;3:43–8. [Russian]
6. Kazeko LA, Boriseeva, OA, Baranovskaya MS. *Volokonnye sistemy v terapevticheskoy stomatologii: uchebno-metodicheskoe posobie* [Fiber systems in therapeutic dentistry: a teaching aid]. Minsk: BGMU; 2010. 24 p. [Russian]
7. Nikolaev YuM. Novoe pokolenie fiksiruyushih cementov v klinike ortopedicheskoy stomatologii [A new generation of luting cements in the clinic of orthopedic dentistry]. *Problemy stomatologii*. 2012;3:50–3. [Russian]
8. Mironov EA. Obosnovanie vybora fiksiruyushogo agenta dlya nepryamyh restavracij [Rationale for the choice of luting agent for indirect restorations]. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2014;4(5):756–9. [Russian]
9. Daiichiro Y, Akikazu Sh, Harunori G, Pekka KV, Akiyoshi Sh. Effects of Mechanical Properties of Adhesive Resin Cements on Stress Distribution in Fiber-Reinforced Composite Adhesive Fixed Partial Dentures. *Dent Mater J*. 2012;31(2):189–196. PMID: 22447051. doi: 10.4012/dmj.2011-104
10. Maxcem Elite™ Samoprotravlivayushij, samoadgezivnyj kompozitnyj cement dlya postoyannoj fiksacii [Maxcem Elite™ Self-etching, self-adhesive composite cement for permanent luting]. [Russian]. Available from: <https://www.kerrdental.com/ru-ru/>
11. Yanishen IV, German SA, Yarina IM, Sidorova OV, Sorohan MM. Porivnyalna ocinka fiziko-mehanichnih vlastivostej stomatologichnih cementiv dlya postijnoy fiksaciyi ortopedichnih konstrukcij [Comparative Evaluation of Mechanical and Physical Properties of Dental Cements for Permanent Fixation of Orthopedic Dentures]. *Ukrayinskij zhurnal medicini, biologiyi ta sportu*. 2018;6(15):240–4. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs03.06.240
12. Sorohan MM, Byelikov OB, Byelikova NI, Byelikova LO. Analiz fiziko-mehanichnih vlastivostej kompozitnogo materialu Maxcem Elite™ u porivnyalnomu aspekti z fiksuyuchimi materialami dlya nepryamyh restavracij [Analysis of physical and mechanical properties of composite material by Maxcem Elite™ in comparative aspect with fixing materials for indirect restorations]. Eurasian scientific congress. Abstracts of the 7th International scientific and practical conference. Barca Academy Publishing. Barcelona, Spain; 2020. 2020. p. 94–98. [Ukrainian]. Available from: <https://sci-conf.com.ua>.
13. Kuznecov RV. *Planuvannya opornih elementiv ta udoskonalennya metodiv fiksaciyi adgezivnih mostopodibnih proteziv* [Planning of support elements and improvement of methods of fixing adhesive bridges]. Abstr. PhD. (Med.). Poltava; 2006. 168 p. [Ukrainian]
14. Ferracane JL, Stansbury JW, Burke FJ Self-adhesive resin cements - chemistry, properties and clinical considerations. *J Oral Rehabil*. 2011;38(4):295–314. PMID: 21133983. doi: 10.1111/j.1365-2842.2010.02148.x

15. Makkenzi BL. Fiksatsiya nepryamoy restavratsii na tsement Maxcem Elite Chroma [Cementation of an indirect restoration with Maxcem Elite Chroma cement]. Dental Tribune. 2017 May 09. Available from: <https://ru.dental-tribune.com/clinical/> [Russian]
16. Muradov MA. Samoadgezivni kompozytni tsementy v praktytsi ortopedichnoyi stomatologiyi [Self-adhesive composite cement in the practice of orthopedic dentistry]. *Klinichna stomatologiya*. 2013;4:30–7. [Ukrainian]

УДК 616.314-74

ХАРАКТЕРИСТИКА ФІЗИКО-МЕХАНІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ САМОПРОТРАВЛЮЮЧИХ САМОАДГЕЗИВНИХ ЦЕМЕНТІВ ДЛЯ НЕПРЯМИХ РЕСТАВРАЦІЙ У ПОРІВНЯЛЬНОМУ АСПЕКТІ

Бєліков О. Б., Сорохан М. М.

Резюме. Метою дослідження було проведення порівняльного аналізу самопротравлюючих, самоадгезивних цементів подвійної фіксації для непрямих реставрацій за фізико-механічними властивостями.

Матеріал та методи. Для порівняння за фізико-механічними показниками був взятий самопротравлюючий самоадгезивний композитний цемент для непрямих реставрацій «Maxcem Elite», Kerr, California, USA. Були досліджені аналоги «Maxcem Elite» - Bifix QV, VOCO, Cuxhaven, Germany, Relyx U 100., 3M ESPE, 3M ESPE, Minnesota, USA. Проаналізовано фізико-механічні показники: зовнішній вигляд пасти, глибина затвердіння (мм), діаметральна міцність (МПа), кінцева межа плинності по Хепплеру (МПа), твердість по Хепплеру, МПа, водопоглинання за 7 діб (мкг/мм³), розчин у воді через 7 діб (мкг/мм³), адгезійна міцність (МПа), міцність на відрив (МПа).

Результати. За середньою глибиною затвердіння (мм) матеріал «Maxcem Elite» поступається іншим матеріалам Bifix QV на 14,9% і Relyx U 100 на 13,3%. Але це не впливає на якість з'єднання адгезивної конструкції з твердими тканинами зуба. За середнім значенням показника діаметральної міцності (МПа) досліджуваній матеріал «Maxcem Elite» на 17,2 % краще, ніж Bifix QV, і на 17,3 % краще, ніж Relyx U 100. Різниця між показниками матеріалу Maxcem Elite та аналогів підтверджується на дуже високому рівні значущості. При порівнянні показників водопоглинання, водорозчинності та міцності на відрив ситуація була протилежною. За адгезійною міцністю зчеплення з твердими тканинами беззаперечним лідером став «Maxcem Elite», який при порівнянні середніх показників вимірювань перевищує Bifix QV на 37,2 %, а Relyx U 100 на 30 %, причому значущість переваги рівня 2 дуже висока ($P < 0,0$). Показник міцності на відрив був приблизно однаковим для «Maxcem Elite» ($5,32 \pm 0,27$) МПа та Relyx U 100 ($5,0 \pm 0,25$) МПа, і краще на 13,6% по відношенню до Bifix QV.

Висновки. Композиційний матеріал «Maxcem Elite» за основними параметрами відповідає аналогам, по більшості показників поєднує їх кращі характеристики. У ньому помітно підвищена адгезійна міцність з'єднання із твердими тканинами зуба, а найкраща міцність на відрив дозволяє вигідно використати цей матеріал «Maxcem Elite» для фіксації адгезивних конструкцій.

Ключові слова: мостоподібний протез, самопротравлюючі самоадгезивні цемента, цемента подвійної фіксації, рентгеноконтрастність, адгезійна міцність, міцність на відрив.

ORCID and contributionship:

Oleksandr B. Belikov : 0000-0003-2058-2362 ^{A,B,D,E,F}

Nikolaj N. Sorokhan : 0000-0002-7331-6298 ^{B,C,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Oleksandr B. Belikov

Bukovinian State Medical University

Orthopedic Dentistry Department

2, Theatralna Sq., Chernivtsi 58002, Ukraine

tel: +38050 1969300, e-mail: belikovsasha@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО СПЕКТРУ РОТОВОЇ РІДИНИ ХВОРИХ ІЗ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Метою дослідження стало вивчення стану цитокінової регуляції ротової рідини хворих із генералізованим пародонтитом та метаболічним синдромом.

Матеріали та методи дослідження. Для даного дослідження було сформовано 3 групи обстеження. У основну групу увійшли 30 осіб, із генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому; 30 осіб, хворих на генералізований пародонтит, без соматичної патології, сформували групу порівняння. Отримані результати порівнювали з даними 20 практично здорових осіб із інтактним пародонтом, які увійшли у контрольну групу. Вміст прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, ФНП- α та протизапальних цитокінів IL-4, ТФР- β 1 у ротовій рідині осіб груп обстеження визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу.

Результати досліджень. Згідно результатів досліджень, у хворих на метаболічний синдром із патологією пародонта відзначали підвищення концентрації прозапального IL-1 β , що можна вважати імунною відповіддю на запальний процес у тканинах пародонта. Наступним етапом став початок цитокінового каскаду, якому притаманне посилення продукції IL-6 та ФНП- α – індукторів синтезу білків гострої фази. ФНП- α спричиняє зростання кількості вільних радикалів і може призвести до інтенсифікації процесів апоптозу. З огляду на те, що протизапальний IL-4 блокує індуковану експресію прозапальних IL-6 та ФНП- α , зниження його рівня у ротовій рідині можна вважати несприятливим чинником перебігу запально-дистрофічних уражень пародонта у хворих із синдромом Х. Враховуючи, що ТФР- β 1 є імуносупресивним фактором, зниження його концентрації вказує на дефіцит місцевих чинників імунного захисту у хворих із патологією пародонта на тлі метаболічного синдрому.

Висновки. У хворих на метаболічний синдром із патологією пародонта спостерігаються суттєві порушення цитокінової регуляції, які ускладнюються з віком: експресія прозапальних IL-1 β , IL-6, ФНП- α на тлі зниження протизапальних цитокінів IL-4 та ТФР- β 1. Такі зміни цитокінового гомеостазу вказують на хронічне запалення, недостатню ефективність регенеративних процесів у зубоутримуючих тканинах, та, як наслідок, призводять до важкого перебігу захворювань пародонта у осіб з метаболічним синдромом.

Ключові слова: метаболічний синдром, генералізований пародонтит, цитокіни, ротова рідина.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана наукова праця є фрагментом науково-дослідної теми кафедри терапевтичної стоматології Буковинського державного медичного університету «Розробка методів діагностики, терапевтичного лікування та реабілітації стоматологічних хворих», № державної реєстрації 0115U002765.

Вступ. Протягом останнього десятиріччя у світі невпинно зростає кількість хворих на метаболічний синдром або синдром Х, який називають «пандемією XXI сторіччя», при чому він уражає все більше осіб молодого віку [1, 2]. Метаболічний синдром являє собою синдромокомплекс, що складається з низки взаємопов'язаних метаболічних, гормональних та клінічних порушень, до яких належать ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, порушення вуглеводного обміну [3]. Наявність метаболічного синдрому, як стану з високим ризиком розвитку цукрового діабету, створює умови для формування запально-деструктивних уражень пародонта. Захворювання пародонта займають одне з провідних місць у структурі стоматологічної патології та являють собою медико-соціальну проблему [4, 5]. Це пов'язано із значною їх розповсюдженістю та недосконалістю ефективних лікувально-профілактичних схем. Пильна увага науковців у останні роки присвячена вивченню взаємозв'язку метаболічного синдрому та захворювань пародонта [6, 7].

Основним чинником виникнення захворювань пародонта є мікробний фактор [8]. Численні компоненти зубної біоплівки призводять до інфільтрації тканин пародонта клітинами запалення – макрофагами, поліморфно-ядерними лейкоцитами та лімфоцитами. Продукти життєдіяльності мікроорганізмів здатні активувати синтез та секрецію макрофагами і лейкоцитами широкого спектру молекул, одними з яких є цитокіни. Цитокіни – білки, що виступають у якості клітинних месенджерів і скеровують імунну відповідь організму, їм притаманна висока прозапальна та катаболітична активність. Однак високі рівні цитокінів провокують підвищення запальної відповідь, що порушує низку функцій

організму, зокрема, веде до пошкодження тканин пародонта [9].

Мета дослідження. Вивчити стан цитокінової регуляції ротової рідини хворих із генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому.

Матеріал та методи дослідження. Для даного дослідження було сформовано 3 групи обстеження. У основну групу увійшли 30 осіб, із генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому; 30 осіб, хворих на генералізований пародонтит, без соматичної патології, сформували групу порівняння. Отримані результати порівнювали з даними 20 практично здорових осіб із інтактним пародонтом, які увійшли у контрольну групу. Клінічні дослідження були проведені на базі університетської стоматологічної поліклініки Буковинського державного медичного університету.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Згідно даних **таблиці 1**, найменша кількість осіб у всіх групах спостереження припадала на молодший віковий інтервал 25-34 роки. Найбільший відсоток обстежених відповідав віковому діапазону 45-55 роки, як у основній групі, так і у порівняльній та контрольній групах.

Таблиця 1 – Вікові групи обстежених

Група обстежених		Вік (роки)			Всього
		25-34	35-44	45-55	
Основна група	абс.	6	11	15	30
	%	20,00	36,67	50,00	100
Група порівняння	абс.	4	10	16	30
	%	13,33	33,33	53,34	100
Контрольна група	абс.	2	8	10	20
	%	10,00	40,00	50,00	100

Збір ротової рідини для лабораторних досліджень цитокінового спектру проводили вранці натщесерце шляхом спльовування у мірні центрифужні пробірки об'ємом 5 мл. Вміст прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, ФНП- α та протизапальних цитокінів IL-4, ТФР- β 1 у ротовій рідині осіб груп обстеження визначали методом твердофазового імуноферментного аналізу. Вміст цитокінів виражали у пг/мл.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів досліджень проведена статистична

обробка отриманих даних з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою персонального комп'ютера Pentium II з застосуванням пакету статистичних програм «Statgraphic 2.3» і «Microsoft Excel 2000». Статистичну обробку отриманих результатів проводили, обчислюючи середню арифметичну величину (М), середнє квадратичне відхилення (Б), середню похибку (m). Ступінь достовірності (p) отриманих результатів визначали за t-критерієм [10].

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно результатів проведених досліджень, за середніми значеннями, найвищі показники прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, ФНП- α) спостережено у хворих із патологією пародонта на тлі метаболічного синдрому (**табл. 2**). Цифрове значення вмісту IL-1 β у ротовій рідині осіб основної групи складало 123,96 $\pm$ 25,92 пг/мл, що було вищим у 1,1 рази за аналогічний показник групи порівняння (112,31 $\pm$ 22,39 пг/мл, p <0,01), та у 1,4 рази – показник групи контролю (88,80 $\pm$ 19,80 пг/мл, p <0,01).

Таблиця 2 – Середні значення вмісту цитокінів у ротовій рідині осіб груп обстеження

Назва цитокіну	Основна група (n=30)	Порівняльна група (n=30)	Контрольна група (n=20)
IL-1 β , пг/мл	123,96 $\pm$ 25,92	112,31 $\pm$ 22,39*	88,80 $\pm$ 19,80*
IL-6, пг/мл	23,26 $\pm$ 5,23	17,68 $\pm$ 4,01*	11,82 $\pm$ 2,68**
ФНП- α , пг/мл	25,54 $\pm$ 5,66	19,62 $\pm$ 4,57*	13,03 $\pm$ 2,96**
IL-4, пг/мл	7,94 $\pm$ 1,57	10,30 $\pm$ 2,85*	15,26 $\pm$ 3,48**
ТФР- β 1, пг/мл	7,18 $\pm$ 1,19	8,46 $\pm$ 1,44*	11,89 $\pm$ 2,72*

Примітки: p – достовірна різниця значень по відношенню до осіб основної групи; * – p <0,01; ** – p <0,05.

Середнє значення вмісту IL-6 у ротовій рідині хворих із метаболічним синдромом (23,26 $\pm$ 5,23 пг/мл) перевищувало даний показник у осіб, не обтяжених соматичною патологією, у 1,3 рази (17,68 $\pm$ 4,01 пг/мл, p <0,01), різниця ж із здоровими особами виявилась більш суттєвою: показники відрізнялись у 2 рази (11,82 $\pm$ 2,68 пг/мл, p <0,05).

Цифровий показник вмісту ФНП- α у ротовій рідині осіб основної групи складав 25,54 $\pm$ 5,66 пг/мл, у групі порівняння – 19,62 $\pm$ 4,57 пг/мл. Найнижче середнє значення ФНП- α спостерігали у осіб групи контролю (13,03 $\pm$ 2,96 пг/мл), яке було меншим у 1,9 рази за дані основної групи із достовірністю p <0,05.

Протилежною була динаміка протизапальних цитокінів у ротовій рідині обстежених. Концентрація IL-4 у осіб із метаболічним синдромом

виявилася найнижчою і складала $7,94 \pm 1,57$ пг/мл. Тоді як у хворих групи порівняння даний показник був у 1,3 рази вищим ($10,30 \pm 2,85$ пг/мл, $p < 0,01$). Максимальне значення вмісту IL-4 виявили у ротовій рідині осіб групи контролю $15,26 \pm 3,48$ пг/мл. У хворих основної групи показник вмісту ТФР- β 1 у ротовій рідині $7,18 \pm 1,19$ пг/мл був у 1,2 рази меншим за аналогічний у групі порівняння ($8,46 \pm 1,44$ пг/мл, $p < 0,01$), та у 1,7 рази меншим за показник групи контролю ($11,89 \pm 2,72$ пг/мл, $p < 0,01$).

Одним з завдань даного дослідження було вивчення цитокінового гомеостазу ротової рідини у хворих на метаболічний синдром у віковому аспекті. Досліджено, що у всіх вікових групах хворих із генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому рівень прозапальних цитокінів у ротовій рідині достовірно вищий, ніж у осіб, не

обтяжених соматичною патологією, та здорових осіб (табл. 3). Так, у наймолодшій віковій групі 25-34 роки, вміст IL-1 β у ротовій рідині складав $107,65 \pm 22,36$ пг/мл, у осіб групи порівняння та групи контролю того ж віку даний показник дорівнював $96,33 \pm 20,78$ пг/мл та $82,45 \pm 19,23$ пг/мл відповідно. У віковому інтервалі 35-44 роки осіб основної групи спостерігали найвище значення IL-1 β у ротовій рідині ($125,72 \pm 25,49$ пг/мл), у групі порівняння даний показник був у 1,1 рази меншим ($114,56 \pm 23,42$ пг/мл, $p < 0,01$), у контрольній групі – у 1,4 рази меншим ($89,32 \pm 19,24$ пг/мл, $p < 0,01$). Із збільшенням віку до 45 – 54 років спостерігали зростання вмісту прозапального цитокіну IL-1 β у всіх групах обстеження, проте у основній групі тенденція була більш інтенсивною.

Таблиця 3 – Вміст цитокінів у ротовій рідині обстежених залежно від віку

Вік (роки)	Основна група					Група порівняння					Контрольна група				
	IL-1 β , пг/мл	IL-6, пг/мл	ФНП- α , пг/мл	IL-4, пг/мл	ТФР- β 1, пг/мл	IL-1 β , пг/мл	IL-6, пг/мл	ФНП- α , пг/мл	IL-4, пг/мл	ТФР- β 1, пг/мл	IL-1 β , пг/мл	IL-6, пг/мл	ФНП- α , пг/мл	IL-4, пг/мл	ТФР- β 1, пг/мл
25-34	$107,65 \pm 22,36$	$19,43 \pm 4,35$	$22,35 \pm 5,12$	$10,13 \pm 2,05$	$8,26 \pm 1,33$	$96,33 \pm 20,78^*$	$14,22 \pm 3,13^*$	$16,45 \pm 4,02^{**}$	$12,62 \pm 2,56^*$	$9,82 \pm 1,76^*$	$82,45 \pm 19,23^*$	$10,13 \pm 2,34^{**}$	$11,69 \pm 2,45^{**}$	$16,34 \pm 3,22^*$	$12,64 \pm 2,35^*$
35-44	$125,72 \pm 25,49^{\circ}$	$22,74 \pm 5,12^{\circ}$	$25,23 \pm 5,71^{\circ}$	$7,44 \pm 1,42^{\circ}$	$7,04 \pm 1,21^{\circ}$	$114,56 \pm 23,42^{\circ p}$	$17,46 \pm 4,07^{**\circ}$	$19,22 \pm 4,43^{\circ}$	$10,03 \pm 1,65^{\circ}$	$8,44 \pm 1,40^{\circ}$	$89,32 \pm 19,84^{\circ}$	$12,06 \pm 2,63^{**\circ}$	$12,54 \pm 2,87^{**\circ}$	$15,42 \pm 3,54^{\circ}$	$12,06 \pm 2,12^*$
45-54	$138,51 \pm 29,62^{\circ}$	$27,62 \pm 6,21^{\circ}$	$29,04 \pm 6,16^{\circ}$	$6,25 \pm 1,24^{\circ}$	$6,23 \pm 1,04^{\circ}$	$126,93 \pm 25,96^{\circ}$	$21,35 \pm 4,82^{\circ}$	$23,19 \pm 5,26^{\circ}$	$8,25 \pm 1,33^{\circ}$	$7,12 \pm 1,17^{\circ}$	$94,63 \pm 20,33^{\circ}$	$13,28 \pm 3,06^{**\circ}$	$14,86 \pm 3,55^{**\circ}$	$14,01 \pm 3,68^{**\circ}$	$10,98 \pm 1,97^{\circ}$
Середнє	$123,96 \pm 25,82$	$23,26 \pm 5,23$	$25,54 \pm 5,66^{\circ}$	$7,94 \pm 1,57$	$7,18 \pm 1,19$	$112,31 \pm 23,39^*$	$17,68 \pm 4,01^*$	$19,62 \pm 4,57^{\circ}$	$10,30 \pm 1,85^*$	$8,46 \pm 1,44^*$	$88,80 \pm 19,80^*$	$11,82 \pm 2,68^{**}$	$13,03 \pm 2,96^{**}$	$15,26 \pm 3,48^{**}$	$11,89 \pm 2,15^*$

Примітки: * $p < 0,01$; ** $p < 0,05$ – достовірна різниця значень відносно осіб основної групи; $^{\circ}p1 < 0,01$; $^{\circ}p1 < 0,05$ – достовірна різниця значень відносно показника осіб віком 25-34 роки.

Вміст IL-6 у ротовій рідині осіб основної групи віком 25-34 роки також був найвищим серед груп обстеження ($19,43 \pm 4,35$ пг/мл), у групі порівняння – у 1,4 рази меншим та складав $14,22 \pm 3,13$ пг/мл, $p < 0,01$. У контрольній групі у віковому діапазоні 25-34 цифрове значення IL-6 виявилось найменшим – $10,13 \pm 2,34$ пг/мл, $p < 0,01$. У середньому віковому інтервалі 35-44 роки вміст IL-6 у ротовій рідині хворих основної групи ($22,74 \pm 5,12$ пг/мл) у 1,3 рази перевищував аналогічний показник групи порівняння ($17,46 \pm 4,07$ пг/мл, $p < 0,05$), та у 1,9 рази – показник групи контролю ($12,06 \pm 2,63$ пг/мл, $p < 0,05$). Зі збільшенням віку до 45-54 роки у всіх групах обстеження спостерігали зростання вмісту прозапального інтерлейкіну IL-6 у ротовій рідині, проте у хворих із метаболічним синдромом підвищення було більш значущим.

Спостерігали підвищений рівень продукції прозапального ФНП- α як у хворих із патологією пародонта на тлі метаболічного синдрому, так і у хворих на генералізований пародонтит, не обтяжених соматичним захворюванням, проте вже у віці 25-34 роки показник ФНП- α у основній групі ($22,35 \pm 5,12$ пг/мл) перевищував показник групи порівняння у 1,4 рази, а показник групи контролю – у 1,9 рази, $p < 0,05$. У вікових інтервалах 35-44 та

45-54 роки цифрове значення вмісту прозапального ФНП- α у основній групі було найвищим, ніж у порівняльній та контрольній групах із достовірністю $p < 0,01$ та $p < 0,05$.

Стосовно протизапальних цитокінів, спостерігали іншу тенденцію. Концентрація протизапальних IL-4 та ТФР- β 1 у ротовій рідині хворих із генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому була зниженою у всіх вікових групах. Так, у віці 25-34 роки у осіб основної групи показник IL-4 складав $10,13 \pm 2,05$ пг/мл, зменшувався до цифрового значення $7,44 \pm 1,42$ пг/мл у віці 35-44 роки ($p < 0,01$), та сягав мінімального значення $6,23 \pm 1,04$ пг/мл у віковому діапазоні 45-54 роки ($p < 0,01$). У групі порівняння теж спостерігали зниження продукції IL-4: з показника $12,62 \pm 2,56$ пг/мл у віковому інтервалі 25-34 роки до $8,25 \pm 1,33$ пг/мл у віці 45-54 роки, $p < 0,01$. У групі контролю досліджували незначне зниження рівнів IL-4 у ротовій рідині з віком, проте цифрові значення даного протизапального цитокіну були достовірно вищими, ніж у основній групі та групі порівняння у всіх вікових інтервалах.

Показник протизапального ТФР- β 1 у ротовій рідині хворих основної групи був пониженим у всіх вікових категоріях: у віці 25-34 роки складав $8,26 \pm 1,33$ пг/мл, зменшуючись до ($7,04 \pm 1,21$ пг/мл,

$p < 0,01$) у віці 35-44 роки, та сягаючи мінімального значення у віковій категорії 45-54 роки ($6,23 \pm 1,04$ пг/мл, $p < 0,01$). У групі порівняння цифрові значення вмісту ТФР- $\beta 1$ у ротовій рідині були достовірно вищими за дані основної групи, хоча теж спостерігали їх зниження зі зростанням віку. У групі контролю досліджували найвищу концентрацію протизапального ТФР- $\beta 1$ у ротовій рідині: у віці 25-34 роки дорівнювала $12,64 \pm 2,35$ пг/мл, що було вище даних основної групи у 1,5 рази ($p < 0,01$); практично не змінюючись у віковому інтервалі 35-44 роки ($12,06 \pm 2,12$ пг/мл, $p > 0,05$) та перевищуючи показник основної групи у 1,7 рази ($p < 0,01$); у віковому діапазоні 45-54 роки показник ТФР- $\beta 1$ групи контролю $10,98 \pm 1,97$ пг/мл переважав аналогічний у основній групі у 1,8 рази ($p < 0,01$).

Таким чином, результати даного дослідження узгоджуються з висновками інших науковців, роботи яких присвячені даній мультидисциплінарній темі. Науковці Пиндус Т. А., Деньга О. В., Бубнов В. В. дослідили підвищену експресію прозапальних IL-1 β та IL-2 в слині хворих із пародонтитом та метаболічним синдромом, яку пропонують використовувати як предиктор ризику розвитку агресивного перебігу генералізованого пародонтиту у даної категорії хворих [11]. Chauhan A. та спі-

вавт. виявили достовірне підвищення рівня цитокіну ФНП- α у ротовій рідині хворих із генералізованим пародонтитом на тлі метаболічного синдрому. Вони вважають, що прозапальний ФНП- α у ротовій рідині може використовуватись як специфічний маркер перебігу пародонтиту при метаболічному синдромі [12].

Висновки. У хворих на метаболічний синдром із патологією пародонта спостерігаються суттєві порушення цитокінової регуляції, які ускладнюються з віком: експресія прозапальних IL-1 β , IL-6, ФНП- α на тлі зниження протизапальних цитокінів IL-4 та ТФР- $\beta 1$. Такі зміни цитокінового гомеостазу вказують на хронічне запалення, недостатню ефективність регенеративних процесів у зубоутримуючих тканинах, та, як наслідок, призводять до важкого перебігу захворювань пародонта у осіб з метаболічним синдромом.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується розробка індивідуалізованих схем для профілактики та лікування захворювань пародонта у осіб з метаболічним синдромом, згідно результатів проведених клінічних і лабораторних досліджень, та оцінка їх ефективності у найближчі та віддалені терміни спостереження.

References

1. Tkachenko VI, Bahro TO, Vydyborets NV, Bondar OK. Metabolichnyi syndrom: diahnozyka ta profilaktyka v praktytsi simeinoho likaria [Metabolic syndrome: diagnosis and prevention in the practice of a family doctor]. *Liky Ukrainy*. 2016;1-2:43-46. [Ukrainian]
2. Wang HH, Lee DK, Liu M, Portincasa P, Wang DQ. Novel Insights into the Pathogenesis and Management of the Metabolic Syndrome. *Wang Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 May;23(3):189–230. PMID: 32483543. PMCID: PMC7231748. doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.189
3. Gouveia ER, Gouveia BR, Marques A, Peralta M, França C, Lima A, et al. Predictors of Metabolic Syndrome in Adults and Older Adults from Amazonas, Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb;18(3):1303. PMID: 33535582. PMCID: PMC7908119. doi: 10.3390/ijerph18031303
4. Kuzenko YeV, Romaniuk AM. *Zapalni zakhvoriuvannia parodonta: patohenez ta morfohenez* [Inflammatory periodontal diseases: pathogenesis and morphogenesis]. Sumy: Sum derzh un-t; 2016. 136 s. [Ukrainian]
5. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal Disease: The Good, The Bad, and The Unknown. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:766944. PMID: 34950607. PMCID: PMC8688827. doi: 10.3389/fcimb.2021.766944
6. Pirih FQ, Monajemzadeh S, Singh N, Sinicola RS, Shin JM, Chen T, et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: The role of lipids, inflammatory cytokines, altered host response, and the microbiome. *Periodontol 2000*. 2021 Oct 87(1):50–75. PMID: 34463996. PMCID: PMC8457155. doi: 10.1111/prd.12379
7. Makkar H, Reynolds MA, Wadhawan A, Dagdag A, Merchant AT, Postolache TT. Periodontal, metabolic, and cardiovascular disease: Exploring the role of inflammation and mental health. *Pteridines*. 2018 Feb;29(1):124–163. PMID: 30705520. PMCID: PMC6350811. doi: 10.1515/pteridines-2018-0013
8. Chałas R, Wójcik-Chęcińska I, Woźniak MJ, Grzonka J, Świąszkowski W, Kurzydłowski KJ. Postepy [Dental plaque as a biofilm - a risk in oral cavity and methods to prevent]. *Hig Med Dosw*. 2015 Oct 13;69:1140-8. PMID: 26561840. doi: 10.5604/17322693.1173925. [Polish]
9. Ramani T, Auletta CS, Weinstock D, Mounho-Zamora B, Ryan PC, Salcedo TW, et al. Cytokines: The Good, the Bad, and the Deadly. *Int J Toxicol*. 2015 Jul-Aug;34(4):355-65. PMID: 26015504. doi: 10.1177/1091581815584918.
10. Vukolov EA. *Osnovy statystycheskoho analiza. Praktikum po statystycheskym metodam u yssledovaniiu operatsyi s yspolzovanyem paketov «Statistica», «Excel»* [Fundamentals of statistical analysis. Workshop on statistical methods and operations research using the packages "Statistica", "Excel"]. M: Forum; 2008. 464 s. [Russian]
11. Pyndus TA, Dienha OV, Bubnov VV. Aktivnost tsytokynov IL-1 β y IL-2 u patsyentov s khronycheskym heneralyzovannym parodontytom na fone metabolycheskoho syndroma [Activity of cytokines IL-1 β and IL-2 in patients with chronic generalized periodontitis against the background of metabolic syndrome]. *Scientific pages*. 2017;7:18-20. [Russian]

12. Chauhan A, Yadav SS, Dwivedi P, Lal N, Usman K, Khattri S. Correlation of serum and salivary cytokines level with clinical parameters in metabolic syndrome with periodontitis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(5):649-655. PMID: 26899213. PMCID: PMC6807090. doi: 10.1002/jcla.21917
13. Ramani T, Auletta CS, Weinstock D, Mounho-Zamora B, Ryan PC, Salcedo TW, et al. Cytokines: The Good, the Bad, and the Deadly. *Int J Toxicol.* 2015 Jul-Aug;34(4):355-65. PMID: 26015504. doi: 10.1177/1091581815584918

UDC 616.311.2-004+616.314.17-06:616:31-056.5-07

Investigation of the Cytokine Spectrum of Patients' Oral Fluid with Generalized Periodontitis and Metabolic Syndrome **Hlushchenko T. A.**

Abstract. *The purpose of the study was to study the state of cytokine regulation of oral fluid in patients with generalized periodontitis and metabolic syndrome.*

Materials and methods. For this study, 3 groups of surveys were formed. The main group included 30 people with generalized periodontitis on the background of metabolic syndrome; 30 people with generalized periodontitis, without somatic pathology, formed a comparison group. The obtained results were compared with the data of 20 practically healthy individuals with intact periodontium who were included in the control group. The content of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α and anti-inflammatory cytokines IL-4, TGF- β 1 in the oral fluid of the study groups was determined by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay.

Results and discussion. According to the research, on average, the highest levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α) were observed in patients with periodontal disease on the background of metabolic syndrome. We investigated increase in the concentration of proinflammatory IL-1 β . The average value of IL-6 in the oral fluid of patients with metabolic syndrome exceeded this figure in persons not burdened with somatic pathology by 1.3 times, the difference with healthy individuals was more significant: the indicators differed by 2 times. That can be considered an immune response to the inflammatory process in periodontal tissues. The next stage is the beginning of the cytokine cascade, which is characterized by increased production of IL-6 and TNF- α – inducers of acute phase protein synthesis. TNF- α causes an increase in the number of free radicals and can lead to intensification of apoptosis. Due to the fact that anti-inflammatory IL-4 blocks the induced expression of pro-inflammatory IL-6 and TNF- α , a decrease in its level in oral fluid can be considered an unfavorable factor in the course of inflammatory-dystrophic periodontal lesions in patients with syndrome X. Given that TGF- β 1 is an immunosuppressive factor, a decrease in its concentration indicates a deficiency of local factors of immune protection in patients with periodontal disease on the background of metabolic syndrome.

Conclusion. Patients with metabolic syndrome and periodontal disease have significant disorders of cytokine regulation, which are complicated by age: expression of proinflammatory IL-1 β , IL-6, TNF- α on the background of reduced anti-inflammatory cytokines IL-4 and TGF- β 1. Such changes in cytokine homeostasis indicate chronic inflammation, insufficient efficiency of regenerative processes in tooth-retaining tissues, and, as a consequence, lead to a more severe course of periodontal disease in people with metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, generalized periodontitis, cytokines, oral fluid.

ORCID and contributionship:

Tetiana A. Hlushchenko : 0000-0003-0103-685X ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tetiana A. Glushenko

Bukovinian State Medical University,
Therapeutic Dentistry Department
2, Theater Square, Chernivtsi 58002, Ukraine
tel: +38050 978 2416, e-mail: gta89@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.213

УДК 351.77:616.314-053.2+577.118

Клітинська О. В., Стішковський А. В., Зорівчак Т. І.,

Шетеля В. В., Дячук Й. В.

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ КАРІЕСУ У ДІТЕЙ 6–7 РОКІВ, ЯКІ ПОСТІЙНО ПРОЖИВАЮТЬ В УМОВАХ БІОГЕОХІМІЧНОГО ДЕФІЦИТУ ФТОРУ ТА ЙОДУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Мета. Оцінити ефективності ремінералізуючої профілактики карієсу зубів у дітей, які проживають в умовах біогеохімічно дефіцитних мікроелементозів у в період прорізування та мінералізації перших постійних молярів, шляхом запровадження лікувально-профілактичного комплексу.

Матеріали і методи дослідження. Відібрані 73 школяра перших класів загальноосвітніх шкіл міста Ужгорода з різним станом загального здоров'я. Контрольну групу порівняння склали 26 здорових дітей аналогічного віку. Були визначені показники поширеності, інтенсивності та активності карієсу (індекс кп+КПВ), зміни гігієнічних та пародонтальних індексів (I.G. Green, I.R. Vermillion, Федорова-Володкіної, РМА) в динаміці лікування (через 12 місяців) та проведені порівняння з показниками контрольної групи.

Результати. Через 12 місяців після застосування ЛПК спостерігалось покращення стоматологічного статусу, встановлено зниження поширеності ($p > 0,05$) інтенсивності ($p > 0,05$) карієсу, відсутні видалені постійні зуби, достовірно зменшилася кількість каріозних тимчасових та постійних зубів, зменшився відсоток декомпенсованого карієсу у всіх клінічних групах відносно показників до лікування у дітей всіх груп спостереження ($p < 0,05$). Середні значення індексу OHI-S у дітей покращилися і відповідали показникам задовільної гігієни у всіх групах, за індексом Федорова-Володкіної відповідали хорошій гігієні, нормалізувався індекс РМА, що свідчить про ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у дітей всіх клінічних груп.

Згідно результатів досліджень провідних науковців мінеральний склад твердих тканин зубів безпосередньо залежить від вмісту мікро- та макроелементів в біологічних середовищах, в плазмі крові, волоссі та ротовій рідині та корегується шляхом ендogenous надходження елементів з їжею. Останнім часом все більшої актуальності набуває питання обміну магнію в дитячому організмі. В результаті проведених досліджень встановлений взаємозв'язок вмісту магнію та стоматологічного статусу, з урахуванням коефіцієнта обтяженості соматичною патологією, що ускладнює всмоктування такого есенціального елемента як магній в

шлунково-кишковому тракті. Нормалізація вмісту магнію через 12 місяців призводить до покращення стану нервової системи та стоматологічного здоров'я у дітей 6-7 років, які постійно проживають в регіоні біогеохімічного дефіциту фтору та йоду.

Висновки. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей молодшого шкільного віку з високою достовірністю призводить до покращення рівня стоматологічного здоров'я.

Ключові слова: діти, молодший шкільний вік, біогеохімічний дефіцит фтору та йоду, поширеність, інтенсивність та активність карієсу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри стоматології дитячого віку ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Комплексне обґрунтування надання стоматологічної допомоги дітям, які проживають в умовах біогеохімічного дефіциту фтору та йоду», № державної реєстрації 0119U101329.

Вступ. Профілактика карієсу є основним напрямком розвитку дитячої стоматології, через високу поширеність карієсу зубів у дітей. Зважаючи на те, що зуби після прорізування найбільш вразливі для ураження карієсом набуває особливої актуальності пошук нових підходів до створення програм профілактики карієсу постійних зубів, особливо на етапі незрілої емалі [1-4].

Оскільки прорізування перших постійних молярів та стан незавершеної мінералізації співпадає з періодом підвищеного впливу стресу від адаптації організму дитини до школи, що знижує неспецифічну резистентність організму, проведення профілактичних заходів саме в цей період суттєво знижує ймовірність виникнення каріозних уражень у майбутньому.

Виникнення карієсу значною мірою обумовлюється і екологічними умовами, в яких мешкає дитина, а саме біогеохімічними дефіцитними мікроелементами (особливо фтору, йоду, кальцію, магнію та ін.). До таких природних зон належить Закарпатська область, як природне середовище, в якому мешкає людина [1-3]. Поширеність карієсу постійних зубів в 12 річних дітей даних

природній зоні становить $91,4 \pm 2,3\%$ при інтенсивності $11,3 \pm 0,1$ [1, 4].

При проведенні нами статистичних досліджень кластерів встановлено, що показники загального та іонізованого кальцію у ротовій рідині та вміст магнію і рівень тривожності у дітей є маркером (предиктором) виникнення та прогресування карієсу, ендогенна профілактика спрямована на нормалізацію вмісту магнію [2].

У дитячому та підлітковому віці, коли внаслідок інтенсивного розвитку дитини підвищені потреби у магнію не відповідають його надходженню з їжею та потребують додаткового вживання цього елементу.

Згідно досліджень, проведених дослідниками [4-7] методи корекції дефіциту магнію включають дієтичні заходи і фармакотерапію. Найчастіше відмічається аліментарний дефіцит магнію, отже ендогенна безлікарська профілактика повинна враховувати кількісний вміст речовини в продуктах харчування та його біодоступність.

Мета дослідження – оцінити ефективності ремінералізуючої профілактики карієсу зубів у дітей, які проживають в умовах біогеохімічно дефіцитних мікроелементозів у в період прорізування та мінералізації перших постійних молярів, шляхом запровадження лікувально-профілактичного комплексу.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення мети був оцінений стоматологічний статус 73 дитини, мешканці міста Ужгорода, які навчаються в перших класах загальноосвітніх шкіл. Були виділені три групи в залежності від коефіцієнта обтяженості загальносоматичною патологією. Групу 1 склали 28 дітей ($53,6\%$ – 15 хлопчиків та $46,4\%$ – 13 дівчаток), 6-7 років учнів загальноосвітніх шкіл міста Ужгород, в яких було верифіковано одну патологію (КОСП=1), до групи 2 входили 25 дітей ($48,0\%$ – 12 хлопчиків та $52,0\%$ – 13 дівчаток) з верифікованими двома патологіями (КОСП= 2), до 3 групи увійшли 20 дітей ($50,0\%$ – 10 хлопчиків та $50,0\%$ – 10 дівчаток), які мали три патології (КОСП=3), при значенні КОСП>3 не враховувалися. Контрольну групу порівняння склали 26 дітей аналогічного віку, мешканців міста Ужгород вільних від карієсу, тобто здорових дітей. Були визначені показники поширеності, інтенсивності та активності карієсу (індекс кп+КПВ) [8-10].

Обстеження та лікування дітей було проведено в стоматологічних кабінетах клінічної бази кафедри стоматології дитячого віку ДВНЗ «Ужгородський національний університет» в Ужгородській міській дитячій поліклініці (головний лікар – Лях Є. Й.). Всі діти відвідували загальноосвітні школи. Роботу розпочинали після отримання поінформованої згоди батьків дітей чи опікунів на

участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p.

Лікувально-профілактичний комплекс складав екзогенну безлікарську (раціональну індивідуальну гігієну порожнини рота з підбором засобів гігієни, паст з достатнім вмістом фторидів (ppm 1450) та щіток з суперм'якою щетиною); екзогенну лікарську (ремінералізуючу профілактику та при необхідності терапію твердих тканин зубів, герметизацію фісур у віковому аспекті) та ендогенну лікарську профілактику, прийом препаратів магнію (МагнеВ6).

Були проаналізовані показники поширеності, інтенсивності та активності карієсу (індекс кп+КПВ), зміни гігієнічних та пародонтальних індексів (зокрема індексів I.G. Green, I.R. Vermillion, Федорова-Володкіної та РМА) в динаміці лікування, зокрема, через 12 місяців [8-10].

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали з використанням методів математичної статистики з визначенням середнього значення, середнього квадратичного відхилення, похибки середньої величини, достовірності порівнюваних величин з визначенням параметричних показників, проаналізовано також парні і часткові кореляції Пірсона (r) із інтервалом достовірності (p), оснований на абсолютних даних. Усі обчислення проводилися на персональному комп'ютері з використанням ліцензованих програм "MS Excel 7" для операційної системи "Windows". та стандартного пакету програм «STATISTICA» v. 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Через 12 місяців після застосування ЛПК спостерігалось покращення стану стоматологічного статусу за показниками інтенсивності та активності карієсу, індексів гігієни та РМА (табл. 1).

Через 12 місяців після застосування ЛПК у дітей клінічних груп показники поширеності та інтенсивності карієсу знизилися, відносно початкових показників. Показники другої та третьої клінічних груп відрізнялися достовірно від показників у контрольній групі здорових дітей ($p < 0,05$). Так, поширеність карієсу стала нижчою у всіх групах (в першій – $88,6 \pm 5,60$; $78,6 \pm 3,40$; $p > 0,05$; в другій – $93,2 \pm 3,80$; $85,1 \pm 1,80$; $p > 0,05$; в третій – $96,4 \pm 1,98$; $89,6 \pm 1,23$; $p > 0,05$). Інтенсивність карієсу теж знизилась в усіх клінічних групах (в першій – $5,3 \pm 0,20$; $4,7 \pm 0,10$; $p > 0,05$; в другій – $8,6 \pm 0,23$; $6,4 \pm 0,31$;

Таблиця 1 – Поширеність та інтенсивність карієсу в клінічних групах в динаміці застосування ЛПК

Показники Клінічні групи	Поширеність карієсу (%)	Інтенсивність карієсу (КПВ+ кп)
До початку лікування		
Група 1 (n = 28)	88,6±5,60	5,3±0,20
Група 2 (n = 25)	93,2±3,80*	8,6±0,23*
Група 3 (n = 20)	96,4±1,98*	14,8±0,18*
Здорові діти (n = 26)	65,3±2,89	4,1±0,23
Через 12 місяців		
Група 1 (n = 28)	78,6±3,40	4,7±0,10
Група 2 (n = 25)	85,1±1,80*	6,4±0,31*
Група 3 (n = 20)	89,6±1,23*	11,2±1,81*
Здорові діти (n = 26)	64,1±1,91	4,2±0,43

Примітка: * – відмінності достовірні стосовно даних здорових дітей (p < 0,05).

p > 0,05; в третій – 14,8±0,18; 11,2±1,81; p > 0,05) (табл. 2).

Суттєвим досягненням застосування ЛПК є відсутність видалених постійних зубів у дітей всіх груп спостереження, достовірне зменшення кількості каріозних тимчасових та постійних зубів (p < 0,05), що свідчить про ефективність запропонованої схеми.

В першій групі достовірно знизилася кількість каріозних тимчасових (3,1±0,13; 0,2±0,01; p < 0,10) та каріозних постійних (0,6±0,12; 0,1±0,02; p < 0,10) зубів, та достовірно збільшилася кількість пломбованих тимчасових (0,8±0,04; 3,1±0,09; p < 0,05) та постійних (0,5±0,01; 1,0±0,11; p < 0,05) зубів.

В другій групі достовірно знизилася кількість каріозних тимчасових (3,7±0,05; 0,9±0,05; p < 0,05) та каріозних постійних (1,9±0,23; 0,3±0,01; p < 0,05) зубів, та достовірно збільшилася кількість пломбованих тимчасових (1,2±0,8; 1,7±0,8; p < 0,05) та постійних (1,2±0,01; 2,7±0,13; p < 0,05) зубів.

В третій групі пацієнтів з КОСП ≥ 3 також спостерігалася позитивна динаміка лікування, достовірно зменшилася кількість каріозних тимчасових (5,2±0,16; 0,9±0,01; p < 0,10) та каріозних постійних (3,4±0,12; 0,4±0,01; p < 0,05) зубів, та достовірно збільшилася кількість пломбованих тимчасових (2,6±0,16; 3,3±0,02; p < 0,05) та постійних (2,6±0,21; 5,6±0,90; p < 0,10) зубів (табл. 3).

Після застосування ЛПК при визначенні ефективності застосування в клінічній групі встановлено достовірне збільшення пацієнтів, в яких відсутній карієс (6,80±0,01; 16,42±0,09; p < 0,05), збільшення відсотка пацієнтів з компенсованим ступенем активності карієсу (15,10±0,51; 38,36±0,12; p < 0,05), та зниження відсотка субкомпенсованого (46,60±2,07; 34,25±0,10; p < 0,05) та декомпенсованого (31,50±1,08; 10,97±0,01; p < 0,05) перебігу (табл. 4).

Через 12 місяців застосування ЛПК у всіх групах зменшився відсоток декомпенсованого карієсу у всіх клінічних групах відносно показників до лікування, зокрема в першій (21,4±2,18; 3,8±2,18; p < 0,1); в другій (32,0±2,33; 12,0±0,80; p < 0,05); та в третій (45,0±3,1; 20,0±1,10; p < 0,05); та збільшився відсоток компенсованого карієсу, в першій групі (25,0±1,18; 53,5±1,18; p < 0,05); в другій (12,0±1,01; 40,0±1,91; p < 0,05); та в третій (5,0±0,01; 15,0±1,81; p < 0,05).

Таблиця 2 – Структура індексу інтенсивності карієсу у обстежених дітей в динаміці застосування ЛПК

Показники Клінічні групи	Структура КПВ+кп				
	к	п	К	П	В
До початку лікування					
Група 1 (n = 28)	3,1±0,13*	0,8±0,04*	0,6±0,12	0,5±0,01*	0,3±0,10
Група 2 (n = 25)	3,7±0,05*	1,1±0,8	1,9±0,23*	1,1±0,01*	0,8±0,07*
Група 3 (n = 20)	5,2±0,16*	2,6±0,16	3,4±0,12*	2,6±0,11*	1,0±0,02*
Здорові діти (n = 26)	1,1±0,01	2,1±0,14	0,4±0,01	0,2±0,01	0,3±0,02
Через 12 місяців					
Група 1 (n = 28)	0,2±0,01*	3,1±0,09	0,1±0,02	1,0±0,11	0,3±0,10
Група 2 (n = 25)	0,9±0,05*	1,7±0,8*	0,3±0,01*	2,7±0,13*	0,8±0,07*
Група 3 (n = 20)	0,9±0,01*	3,3±0,02	0,4±0,01*	5,6±0,90*	1,0±0,02*
Здорові діти (n = 26)	0,4±0,01	2,8±0,04	0,1±0,01	0,6±0,01	0,3±0,02

Примітки: * – відмінності достовірні стосовно даних здорових дітей (p < 0,05);

** – відмінності достовірні стосовно даних здорових дітей (p < 0,10).

Через 12 місяців від початку застосування ЛПК встановлено нормалізація гігієнічних та пародонтальних індексів (зокрема індексів I.G. Green, I.R. Vermilion, Федорова-Володкіної та РМА).

Якщо при первинному огляді середні значення індексу ОНІ-S у дітей першої групи становило 1,8±0,45 балів, що відповідає незадовільній гігієні; у дітей другої групи більше вдвічі 2,84±0,13 балів (p < 0,01), що відповідає поганий гігієні, а дітей третьої групи - в чотири рази (3,00±0,18 бали; p < 0,01), що відповідає поганий гігієні, ніж у дітей контрольної групи (1,2±0,35 балів – задовільна гігієна) (табл. 5).

Таблиця 3 – Перебіг карієсу у обстежених дітей

Стан твердих тканин зубів		Діти клінічних груп (73 особи)		Контрольна група (26 осіб)	
		абс.	%	абс.	%
До лікування					
Карієс відсутній		5	6,80±0,01	17	65,4±0,51
Перебіг карієсу	компенсований	11	15,10±0,51*	9	34,6±0,21
	субкомпенсований	34	46,60±2,07	-	-
	декомпенсований	23	31,5±1,08	-	-
Через 12 місяців					
Карієс відсутній		12	16,42±0,09	19	73,1±1,34
Перебіг карієсу	компенсований	28	38,36±0,12*	7	26,9±1,45
	субкомпенсований	25	34,25±0,10	-	-
	декомпенсований	8	10,97±0,01	-	-
Разом		73	100,0±0,00	26	100,0±0,00

Примітка: * – відмінності достовірні стосовно даних здорових дітей (p < 0,05).

Через 12 місяців середні значення індексу ОНІ-S у дітей покращилися і відповідали показникам задовільної гігієни у всіх групах (1,21±0,01; 1,51±0,01; 1,59±0,01; 1,1±0,01). Достовірні відмінності від показників до лікування встановлено у всіх клінічних групах (1,21±0,01; 2,84±0,13; p < 0,05) в першій; (1,51±0,01; 1,8±0,45; p < 0,05) в другій та (1,59±0,01; 3,00±0,18; p < 0,05) в третій.

Середнє значення індексу Федорова-Володкиної у дітей першої, другої та контрольної груп відповідали хорошій гігієні (1,24±0,01 бали; 1,42±0,05 бали; 1,38±0,06 балів; p < 0,05). У дітей третьої групи середні значення індексу відповідали задовільній гігієні, та достовірно відрізнялися від показників до лікування (1,62±0,01 бали; 3,53±0,21 бали; p < 0,05).

Нормалізація індексу РМА свідчить про ефективність запропонованого лікувально-профілактичного комплексу у дітей всіх клінічних груп (табл. 6).

У дітей усіх клінічних груп індекс РМА нормалізувався та достовірно відрізнявся від показників до лікування (9,9±0,04; 14,0±0,84; p < 0,05) в першій групі; (21,3±0,09; 45,0±1,20; p < 0,05) в другій групі; (24,5±1,01; 54,3±1,39; p < 0,05) в третій групі.

Таким чином, профілактика карієсу є основним напрямком розвитку дитячої стоматології, через високу поширеність карієсу зубів у дітей. Зважаючи на те, що зуби після прорізування найбільш вразливі для ураження карієсом набуває особливої актуальності пошук нових підходів до створення програм профілактики карієсу постійних зубів, особливо на етапі незрілої емалі [1-3]. Згідно результатів досліджень провідних науковців мінеральний склад твердих тканин зубів безпосередньо залежить

від вмісту мікро- та макроелементів в біологічних середовищах, в плазмі крові, волосі та ротовій рідині [4, 5, 7-9] та корегується шляхом ендogenous надходження елементів з їжею. Останнім часом все більшої актуальності набуває питання обміну магнію в дитячому організмі [5, 7-9]. Дослідженням впливу дефіциту магнію на стан серцево-судинної, нервової, травної та сполучної систем присвячені роботи багатьох авторів [4-6]. Дослідження, проведені нами встановили взаємозв'язок вмісту магнію та стоматологічного статусу, з урахуванням коефіцієнта обтяженості соматичною патологією, що ускладнює всмоктування такого есенціального елемента як магній в шлунково-кишковому тракті. Нормалізація вмісту магнію через 12 місяців призводить до покращення стану нервової системи та стоматологічного здоров'я у дітей 6-7 років, які постійно проживають в регіоні біогеохімічного дефіциту фтору та йоду.

Таблиця 4 – Показники активності карієсу у обстежених дітей

Ступінь активності карієсу	Група 1 (n = 28)		Група 2 (n = 25)		Група 3 (n = 20)		Здорові (n = 26)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
До лікування								
Карієс відсутній (n=5)	3	10,7±0,6*	1	4,0±0,01*	1	5,0±0,01*	17	65,4±0,51
Компенсований (n=11)	7	25,0±1,18	3	12,0±1,01	1	5,0±0,01*	9	34,6±0,21
Субкомпенсований (n=34)	12	42,9±1,23	13	52,0±3,61	9	45,0±3,1	-	-
Декомпенсований (n=23)	6	21,4±2,18	8	32,0±2,33	9	45,0±3,1	-	-
Через 12 місяців								
Карієс відсутній (n=12)	7	25,0±0,6* **	3	12,0±0,80* **	2	10,0±0,08***	19	73,1±1,34
Компенсований (n=28)	15	53,5±1,18* **	10	40,0±1,91* **	3	15,0±1,81* **	7	26,9±1,45
Субкомпенсований (n=25)	5	17,7±1,23**	9	36,0±3,61 **	11	55,0±1,92		
Декомпенсований (n=8)	1	3,8±2,18 **	3	12,0±0,80 **	4	20,0±1,10**		

Примітки: * – достовірність відмінностей у порівнянні з групою здорових дітей (p < 0,05); ** – відмінності достовірні стосовно показників до лікування (p < 0,05).

Таблиця 5 – Показники індексу I.G. Green, I.R. Vermillion OHI-S та Федорова- Володкіної у дітей клінічних груп та у здорових дітей

Індекси	Показники індексу I. G. Green, I. R. Vermillion OHI-S	Показники індексу Федорова-Володкіної
Клінічні групи		
До лікування		
Група 1 (n=28)	1,8±0,45	1,73±0,73
Група 2 (n=25)	2,84±0,13*	2,62±0,35*
Група 3 (n=20)	3,00±0,18*	3,53±0,21*
Здорові діти (n = 26)	1,2±0,35	1,42±0,16
Через 12 місяців		
Група 1 (n=28)	1,21±0,01**	1,24±0,01
Група 2 (n=25)	1,51±0,01**	1,42±0,05**
Група 3 (n=20)	1,59±0,01**	1,62±0,01**
Здорові діти (n = 26)	1,1±0,01	1,38±0,06

Примітки: * – достовірність відмінностей у порівнянні з групою здорових дітей ($p < 0,05$); ** – достовірні відмінності стосовно показників до лікування ($p < 0,05$).

Висновки. Застосування розробленого лікувально-профілактичного комплексу у дітей молодшого шкільного віку з високою достовірністю призводить до покращення рівня стоматологічного здоров'я.

Таблиця 6 – Показники індексу РМА у дітей клінічних груп та у здорових дітей

Групи дослідження	РМА, %
До лікування	
Група 1 (n = 28)	14,0±0,84
Група 2 (n = 25)	45,0±1,20*
Група 3 (n = 20)	54,3±1,39*
Здорові (n = 26)	9,4±0,06
Через 12 місяців	
Група 1 (n = 28)	9,9±0,04**
Група 2 (n = 25)	21,3±0,09 * **
Група 3 (n = 20)	24,5±1,01 * **
Здорові (n = 26)	9,5±0,02

Примітки: * – достовірність відмінностей у порівнянні з групою здорових дітей ($p < 0,05$); ** – достовірні відмінності стосовно показників до лікування ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення впливу магнію на стан здоров'я органів ротової порожнини покращить ефективність профілактики основних стоматологічних захворювань у дітей в період незрілої емалі та покращить рівень стоматологічного здоров'я, зокрема постійних зубів у дітей.

References

- Kaskova LF, Artemjev AV. Prognozyvannya poshirenosti kariesy v istorichnomy aspekti [Forecasting the breadth of caries in the historical aspect]. *World of Medicine and Biology*. 2012; 4:26–28. [Ukrainian]
- Klitinska OV, Gasyuk NV, Kostenko YY, Gurando V. Statistical model of caries formation and progression in children of preschool and early school age domiciled in biogeochemical deficiency of fluorine and iodine. *J Stomatol*. 2017;70(6):674-678. doi: 10.5604/01.3001.0010.7725
- Klitinska OV, Vasko AA, Borodach VO, Hasiuk NV, Kornienko LV, Tsukanov DV. Clinical and Laboratory Grounds for the Rational Selection of Filling Material for the Restoration of Deciduous Teeth. *Pesquisa Brasileira Odontopediatr Clin Integr*. 2018;18(1):e3949. doi: 10.4034/PBOCI.2018.181.52
- Kalachevoyu AG, Gromovoyu OA, Kerymkulovoyu NV. Narusheniya formirovaniya soedynitelnoy tkany u detey kak sledstviye defitsyta magniya [Disorders of connective tissue formation in children as a consequence of magnesium deficiency]. *Lechashchyy vrach*. 2012;3:59–64. [Russian]
- Marushko YuV, Asonov AO, Gyshchak TV. Rol magniyu v organizmi lyudyny ta vplyv zmenshenogo vmistu magniyu na yakist zhyttya ditey iz gastroezofagealnoy refluksnoy khvoroboyu. [The role of magnesium in the human body and the impact of reduced magnesium on the quality of life of children with gastroesophageal reflux disease]. *Sovremennaya pediatriya*. 2019;1(97):124-30. doi: 10.15574/SP.2019.97.124
- Zaher MM, Abdel-Salam M, Abdel-Salam R, Sabour R, Morsy AA, Gamal D. Serum magnesium level and vascular stiffness in children with chronic kidney disease on regular hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(2):233–40. PMID: 26997375. doi: 10.4103/1319-2442.178205
- Cherepyuk OM. Korektsiya porushen mineralnogo obminu u rotoviy ridyni ditey khvorykh na kariyes tymchasovykh zubiv [Correction of disorders of mineral metabolism in the oral fluid of children with caries of temporary teeth]. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2019;2(1):341-345. [Ukrainian]
- Khomenko LA. *Terapevticheskaya stomatologiya detskogo vozpasta* [Therapeutic dentistry of children]. Eds by Kiselnikova LP, Smolar NI. K: Book Plus; 2013. p. 64-85. [Russian]. doi: 10.1016/j.jchb.2012.11.003
- Savychuk NO. Innovatsiini pidkhody do profilaktyky kariiesu zubiv u ditei i vahitnykh zhinkov [Innovative approaches to the prevention of dental caries in children and pregnant women]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2013;5:46-50. [Ukrainian]
- Khomenko LO, Trachuk YuM. Stan stomatologichnoho zdorovia ta otsinka chynnykh ryzyku shchodo rozvytku kariiesu postiynykh zubiv [The state of dental health and assessment of risk factors for the development of caries of permanent teeth]. *Dentalnye tekhnologyy*. 2006;1-2:31-3. [Ukrainian]

UDC 351.77:616.314-053.2+577.118

Analysis of the Effectiveness of Caries Prevention in Children of 6-7 Years Old who Permanently Live in Conditions of Biogeochemical Deficiency of Fluoride and Iodine**Klitynska O. V., Stishkovskyy A. V., Zorivchak T. I., Shetelya V. V., Dyachuk J. V.**

Abstract. *The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of remineralizing prevention of dental caries in children living in conditions of biogeochemically deficient trace elements in the period of eruption and mineralization of the first permanent molars, by introducing a treatment and prevention complex.*

Materials and methods. 73 first-graders of Uzhhorod secondary schools with different general health conditions were selected. The control group consisted of 26 healthy children of the same age. Indicators of caries prevalence, intensity and activity (CP + CPV index), changes in hygienic and periodontal indices (I. G. Green, I. R. Vermillion, Fedorova-Volodkina, PMA) in the dynamics of treatment (after 12 months) were determined and compared with the control group.

Results and discussion. 12 months after the use of treatment and prevention complex there was an improvement in dental status, a decrease in the prevalence ($p > 0.05$), intensity ($p > 0.05$) of caries, no permanent teeth were removed, the number of carious temporary and permanent teeth significantly reduced, the percentage of decompensated caries decreased in all clinical groups relative to pre-treatment rates in children of all observation groups ($p < 0.05$). After using treatment and prevention complex in determining the effectiveness of the clinical group a significant increase in patients without caries (6.80 ± 0.01 ; 16.42 ± 0.09 ; $p < 0.05$), an increase in the percentage of patients with compensated degree of caries activity (15.10 ± 0.51 ; 38.36 ± 0.12 ; $p < 0.05$), and a decrease in the percentage of subcompensated (46.60 ± 2.07 ; 34.25 ± 0.10 ; $p < 0.05$) and decompensated (31.50 ± 1.08 ; 10.97 ± 0.01 ; $p < 0.05$) course were found. The average values of the OHI-S index in children improved and corresponded to the indicators of satisfactory hygiene in all groups, the Fedorov-Volodkina index corresponded to good hygiene, the PMA index normalized, which indicates the effectiveness of the proposed treatment and prevention complex in children of all clinical groups.

Conclusion. Our research has established the relationship between magnesium content and dental status, taking into account the burden of somatic pathology, which complicates the absorption of such essential element as magnesium in the gastrointestinal tract. Normalization of magnesium content after 12 months leads to improved nervous system and dental health in children of 6-7 years old, who live permanently in the region of biogeochemical deficiency of fluoride and iodine.

The use of the developed treatment and prevention complex in children of primary school age with high reliability leads to the improvement of the level of dental health.

Keywords: children, younger school age, stress level, biogeochemical deficiency of fluorine and iodine, prevalence and intensity of caries.

ORCID and contributionship:Oksana V. Klitynska : 0000-0001-9969-2833 ^{A, F}Andriy V. Stishkovskyy : orcid.org/0000-0003-2304-958X ^BTetiana I. Zorivchak : 0000-0001-5706-6850 ^DVolodymyr V. Shetelya : 0000-0001-6058-9708 ^CJoseph V. Dyachuk : orcid.org/0000-0003-3684-2413 ^E

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Oksana V. Klitynska**

Uzhhorod National University,

Pediatric Dentistry Department

3, Narodna Square, Uzhhorod 88000, Transcarpathion region, Ukraine

tel: +38(03122)3-33-41, e-mail: klitynskaoksana@i.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.219

УДК 616.314.163-08, 617.52-089:331.101.1

Ратушний Р. І.

ОЦІНКА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ІНДИВІДУАЛІЗОВАНИХ ПРОТОКОЛІВ КОРЕКЦІЇ ЕРГОНОМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ РОБОТИ ЛІКАРІВ-СТОМАТОЛОГІВ ПІД ЧАС ЕНДОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»,
Україна

Мета – провести оцінку клінічної ефективності індивідуалізованих протоколів корекції ергономічних параметрів роботи лікарів-стоматологів в ході проведення ендодонтичного лікування.

Методи: цільові методи дослідження Rapid Upper Limb Assessment – RULA (для області верхніх кінцівок) та Rapid Entire Body Assessment – REBA (для всього тіла лікаря-стоматолога), програмне забезпечення StatPlus Pro, рентгенологічне дослідження.

Результати. Результати проведеного ретроспективного аналізу науково-доказових джерел щодо перевірки принципів ергономіки під час виконуваної роботи за допомогою критеріїв RULA та REBA показують, що зміна дизайну ергономічних робочих систем автоматично призводить до покращення осанки працівників, зниження ризику захворювань опорно-рухового апарату та запобігання негативних наслідків для здоров'я в цілому. Під час проведення оцінки клінічної ефективності індивідуалізованих протоколів корекції ергономічних параметрів роботи лікарів-стоматологів спостерігаються специфічні відмінності при порівнянні результатів критеріїв RULA та REBA серед стоматологів групи дослідження та групи контролю. В результаті проведеного аналізу вдалось встановити, що у групі дослідження, в якій забезпечували реалізацію протоколу корекції ергономічних параметрів роботи лікарів-стоматологів в ході проведення ендодонтичних втручань по чітко встановленому алгоритму, відмічалась специфічна тенденція до зменшення абсолютної кількості зареєстрованих випадків помилок в процесі 12 місячного моніторингу: 129 випадків (32,25%) у момент 3 місячного контролю, 100 випадків (25,0%) у момент 6 місячного контролю, 86 випадків (21,50%) у момент 12місячного контролю. При порівнянні даних групи дослідження та групи контролю було встановлено, що впровадження індивідуалізованих протоколів корекції ергономічних складових в процесі ендодонтичного лікування сприяє зменшенню частоти розвитку допущених помилок та ускладнень у випадках лікування різців на 3,0% ($p > 0,05$), ікол – на 4,0% ($p > 0,05$), премолярів – на 8,25% ($p < 0,05$), молярів – на 20,25% ($p < 0,05$).

Висновки. Встановлено підвищення клінічної ефективності, якості проведеного лікування та його прогнозованості при використанні індивідуалізованих протоколів корекції ергономічних параметрів роботи

лікарів-стоматологів під час ендодонтичного лікування.

Ключові слова: ергономіка роботи, ендодонт, обтурація кореневих каналів, RULA, REBA.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ортопедичної стоматології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Клініко-лабораторне дослідження сучасних стоматологічних технологій та експертна оцінка якості методик лікування», № державної реєстрації 0118U004526.

Вступ. Ергономічний аспект роботи є одним з ключових у щоденній практиці лікаря-стоматолога. Дослідження робочого процесу та врахування всіх супутніх факторів (місце розташування приладів та необхідних матеріалів, виконання зайвих рухів, втомлюваність, алгоритм роботи і т.д.) дозволяє виявити недосконали й проблемні моменти, що в свою чергу можуть знижувати ефективність та якість проведеного лікування [1, 2, 3, 4]. Вплив особливостей ергономіки роботи лікарів-стоматологів на кінцевий результат ендодонтичного лікування обґрунтований наявністю доведених залежностей між показником якості забезпеченої стоматологічної реабілітації та складовими лікувального процесу, що є процесуально- та мануально-асоційованими [5, 6, 7, 8]. Поглиблене вивчення і розробка шляхів оптимізації основних ергономічних принципів роботи, спостереження за динамікою реалізації та при необхідності можливість їхньої корекції є актуальним науково-практичним питанням, що дозволяє підвищити рівень стоматологічної допомоги населенню.

Мета дослідження – провести оцінку клінічної ефективності індивідуалізованих протоколів корекції ергономічних параметрів роботи лікарів-стоматологів в ході проведення ендодонтичного лікування.

Матеріал та методи дослідження. Для оцінки кількісних та якісних параметрів оптимізації результатів проведеного ендодонтичного лікування в залежності від факту впровадження відповідних ергономічних рекомендацій, проводився комперативний аналіз частоти реєстрації помилок та ускладнень, що виникли в результаті виконання ендодонтичних втручань різного рівня складності у групі дослідження та групі контролю відповідно.

Для дослідження ефективності практичної імплементації індивідуалізованих протоколів корекції ергономічних параметрів були залучені 28 лікарів-стоматологів, розподіл котрих між групою дослідження та групою контролю проводився згідно з принципом рандомізації блоків з попередньо визначеним обсягом блоку (групи) та вказаним коефіцієнтом розподілу. Даний підхід до розподілу забезпечує необхідний баланс між двома порівнюваними групами, що в кінцевому результаті дозволяє констатувати факт наявності чи відсутності між ними відповідної статистично-підтвердженої різниці щодо окремих цільових досліджуваних показників. Враховуючи це, група дослідження та група контролю включали по 14 осіб.

У групі дослідження забезпечували реалізацію протоколу корекції ергономічних параметрів роботи лікарів-стоматологів в ході проведення ендодонтичних втручань по чітко встановленому алгоритму, а у групі контролю робота лікарів-стоматологів в процесі виконання ендодонтичних втручань не відрізнялася від звичних патернів лікування. Для кожної групи проводили аналіз показників частоти реєстрації помилок та ускладнень ендодонтичного лікування у певні встановлені контрольні періоди та контролювали особливості розподілу параметрів ергономічності провадження лікувального процесу. До ендодонтично-асоційованих ускладнень та помилок відносили: негомогенну обтурацію, недообтурацію, екструзіюпломбувального матеріалу, перерозширення ендодонтичного простору, сепарацію інструменту, транспозицію ділянки апексу, пропущений кореневий канал.

Для верифікації специфіки змін показників відповідності ергономічним параметрам лікарями-стоматологами групи дослідження та групи контролю проводився моніторинг їх перерозподілу у відповідності до критеріїв Rapid Upper Limb Assessment – RULA (для області верхніх кінцівок) та Rapid Entire Body Assessment – REBA (для всього тіла лікаря-стоматолога) у відповідні контрольні періоди.

Метод RULA дозволяє проаналізувати як вплив статичних, так і вплив повторювальних рухів в проекції кисті та пальців, що є основним при виконанні ендодонтичних маніпуляцій. Методологія реалізації передбачає спочатку проведення аналізу верхнього і нижнього положення рук, а також позицій зап'ясть та їх змін, після чого співставляють отриманий показник з врахуванням фактора м'язової сили, положення тулуба, шиї та ніг. Після того як дані про кожну досліджувану ділянку зібрані та оцінені, використовують спеціальну таблицю зі змінними факторами і за допомогою неї вираховують єдиний бал. Отриманий бал відображає рівень ризику захворювань опорно-рухового апарату [7, 8]. При оцінці параметрів-складових критеріїв RULA необхідно також враховувати чутливі та нечутливі зони осанки працівника [10].

По відношенню до загальної чисельності групи дослідження із 2 осіб із наявним клінічним досвідом проведення ендодонтичних маніпуляцій, 1 лікар-стоматолог (7,14%) проводив дані втручання в середньому до 3 годин на день та ще 1 лікар-стоматолог (7,14%) – в середньому 4 години на день; серед лікарів з обсягом клінічного досвіду виконання ендодонтичного лікування в 3-5 років, 1 стоматолог (7,14%) провадив даний тип втручань в середньому до 3 годин на день, 1 (7,14%) – 4 години на день, та ще 1 (7,14%) – більше 5 годин. З урахуванням кількості осіб, включених до групи дослідження, із 4 стоматологів з досвідом клінічної реалізації ендодонтичних маніпуляцій в 5-10 років, 1 особа (7,14%) виконання даного типу маніпуляцій протягом в середньому 4 годин на день, 1 особа (7,14%) – протягом в середньому 5 годин на день та ще 2 особи (14,29%) – протягом в середньому 5 годин на день.

У групі контролю з урахування загальної чисельності групи із 2 осіб із обсягом клінічного досвіду проведення ендодонтичного лікування різного рівня складності, 1 лікар-стоматолог (7,14%) проводив дані маніпуляції в середньому до 3 годин на день та ще 1 лікар-стоматолог (7,14%) – в середньому 5 годин на день. Із 4 лікарів, які забезпечували виконання ендодонтичних втручань уже протягом 3-5 років, 1 особа (7,14% по відношенню до загальної чисельності групи) провадила даний тип лікування в середньому протягом до 3 годин на день, 1 особа (7,14% по відношенню до загальної чисельності групи) – в середньому 5 годин на день, та ще 2 особи (14,29% по відношенню до загальної чисельності групи) – в середньому більше 5 годин на день. Враховуючи вихідну чисельність групи контролю із 4 осіб із наявним обсягом клінічної реалізації втручань ендодонтичного характеру в 5-10 років, розподіл лікарів-стоматологів у відповідності до середньої кількості годин реалізації ендодонтичних маніпуляцій протягом дня був рівномірним між категоріями до 3 годин, 4 години, 5 годин та більше 5 годин (по 1 особі/7,14%). Приймаючи до уваги сумарну кількість лікарів-стоматологів, включених до групи контролю, із 4 з наявним обсягом клінічного досвіду в 5-10 років, 2 осіб (14,29%) забезпечували проведення даного типу маніпуляцій в середньому протягом 4 годин на день, 1 особа (7,14%) – протягом 4 годин на день, та 1 особа (7,14%) – протягом більше 5 годин на день (**табл. 1**).

Алгоритм аналізу REBA передбачає поетапну оцінку положення шиї під час роботи, потім положення тулуба та ніг, за якими виставляється сумарний показник положення тіла. Після цього визначають верхнє та нижнє положення рук та положення зап'ясть і визначають сумарний показник REBA в балах. Кожний діапазон, що відповідає певній анатомічній ділянці, має свій відповідний бал і визначається специфічно з врахуванням кута нахилу, ступені згинання

Таблиця 1 – Результати оцінки критерію RULA

Оцінка	Рівень ризику захворювань опорно-рухового апарату
1-2 бала	Незначний ризик, прийнятне ергономічне положення
3-4 бала	Низький ризик, необхідність проведення подальших досліджень та потенційної корекції робочого положення
5-6 балів	Середній ризик, необхідність проведення подальших досліджень та корекції робочого положення в найближчий час
6 балів і більше	Високий ризик, необхідність проведення подальших досліджень та обов'язкова корекція робочого положення

або розгинання, та критерію «навантаження/сила». На основі отриманих сумарних балів визначається рівень категорії ризику, асоційований із впливом ергономічних особливостей роботи. Робочі пози, виміряні за допомогою REBA, мають п'ять рівнів категорій ризику (табл. 2) [8, 9, 10].

Таблиця 2 – Рівні категорії ризику REBA

Рівень дії	Показник REBA в балах	Рівень ризику	Дія (включаючи подальшу оцінку)
0	1	незначний	немає необхідності у впровадженні змін в алгоритм роботи, ризик підлягає повному нівелюванню
1	2-3	низький	є потреба у впровадженні змін в алгоритм роботи
2	4-7	середній	є потреба у проведенні подальших досліджень та імплементації змін в алгоритм роботи в найближчий час
3	8-10	високий	є потреба у проведенні подальших досліджень та імплементації змін в алгоритм роботи
4	11-15	дуже високий	є потреба в імплементації змін в алгоритм роботи негайно

Процес оцінки клінічної ефективності впровадження індивідуалізованих протоколів корекції ергономічних параметрів роботи лікарів-стоматологів в ході проведення ендодонтичного втручання проводився по чітко встановленому алгоритму згідно з попередньо розробленим дизайном, який передбачав реалізацію наступних етапів:

- 1) деталізована оцінка специфіки патерну роботи в ході виконання ендодонтичних втручань за даними отриманого відеомоніторингу та стратифікація таких на окремі складові дискретно-подійного моделювання повторюваних рухів індивідуально для кожного із лікарів групи вибірки;
- 2) трансфер індивідуальних ітерацій рухів, зареєстрованих в процесі стоматологічного лікування, у цифрове середовище програмного забезпечення як елементів комплексного динамічного кінематичного ланцюга;
- 3) ідентифікація критичних девіацій ергономічних складових згідно з основними критеріями оцінки систем REBA та RULA та верифікації частоти повторюваності таких у розрізі процесу лікування одного пацієнта та кількості пацієнто-годин протягом робочого дня;
- 4) розробка індивідуально-рекомендованих рекомендацій щодо необхідності корекцій ергономічних параметрів робочого процесу в ході проведення ендодонтичних втручань та перевірка можливості імплементації таких в структурі цифрової кінематичної моделі для оцінки взаємозв'язків змін, внесених на рівні однієї складової (термінальних відділів кінцівок, шиї, тулуба, поясу верхніх чи нижніх кінцівок) на положення тіла лікаря та можливість адаптації опорно-рухового апарату в цілому;
- 5) інформування лікарів-стоматологів щодо специфічних потреб в корекції окремих ергономічних параметрів робочого процесу, візуалізація специфіки фактичної реалізації таких, а також тренування і закріплення необхідних змін патерну роботи шляхом їх повторення на етапі доклінічної апробації;
- 6) перевірка рівня відповідності досягнутих змін ергономічних параметрів робочого процесу за даними відеомоніторингу рекомендованим та встановлення рівня зареєстрованих девіацій в цифровому середовищі;
- 7) кінцева доклінічна корекція досягнутих змін ергономічних особливостей проведення ендодонтичних втручань та закріплення таких шляхом індивідуальних тренувань та повторень;
- 8) впровадження ергономічно-адаптованих та індивідуально-орієнтованих патернів реалізації протоколів ендодонтичного лікування в клінічну практику;
- 9) моніторинг за рівнем дотримання рекомендованих та індивідуально-розпрацьованих рекомендацій щодо забезпечення належної ергономічності процесу ендодонтичного лікування та виявлення частоти і обсягу відхилень із використанням засобів відеореєстрації через встановлені контрольні періоди;
- 10) аналіз похідних відмічених девіацій та їх взаємозв'язків із особливостями проведення ендодонтичних втручань у кожній окремішій

клінічній ситуації для потенційної верифікації аналогічних змін;

- 11) клінічна корекція ергономічних параметрів роботи, виходячи із особливостей та частоти ідентифікації залишкових відхилень від розроблених рекомендацій у відповідності до критеріїв систем REBA та RULA.

Перевірка дотримання індивідуально-розроблених рекомендацій щодо корекції та оптимізації особливостей виконання ендодонтичних маніпуляцій проводився сукупно із реєстрацією обсягу зареєстрованої кількості ендодонтично-асоційованих відповідних помилок та ускладнень.

Для виявлення статистичних взаємозалежностей отримані в ході клініко-експериментального дослідження дані були обраховані за допомогою програмної платформи StatPlus Pro.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати проведеного ретроспективного аналізу науково-доказових джерел щодо перевірки принципів ергономіки під час виконуваної роботи за допомогою критеріїв RULA та REBA показують, що зміна дизайну ергономічних робочих систем автоматично призводить до покращення осанки працівників, зниження ризику захворювань опорно-рухового апарату та запобігання негативних наслідків для здоров'я в цілому [10, 11, 12]. Зміни базових рухів і оптимізація їх з точки зору ергономічної доцільності підвищують продуктивність працівників і якість виконаної роботи [12].

Аналіз отриманих даних, що стосувалися особливостей розподілу лікарів-стоматологів між групою дослідження та групою контролю, з урахуванням критеріїв віку, статті, наявного клінічного досвіду, середньої кількості годин проведення ендодонтичних маніпуляцій протягом дня (табл. 3) та факту використання

засобів для оптичного збільшення (рис. 1), дозволив резюмувати, що дані групи можна інтерпретувати в якості таких, між якими відсутні значущі рівні відмінностей щодо вищезгаданих критеріїв, і тому вони представляють собою адекватні вибірки для подальшого порівняння цільових параметрів, що стосуються результатів ендодонтичного лікування та особливостей змін ергономічних параметрів в ході реалізації ятрогенних маніпуляцій в структурі ендодонту.

У групі дослідження 5 лікарів-стоматологів (35,71%) проводили ендодонтичного лікування різного рівня складності з використанням операційного мікроскопу, 5 лікарів-стоматологів (35,71%) – з використанням біноклярів різного дизайну, та ще 4 стоматологи (28,57%) – без використання оптичного збільшення. У групі контролю 3 лікарів-стоматологів (21,43%) виконували ендодонтичні маніпуляції з використанням операційного мікроскопу, 4 лікарів-стоматологів (28,57%) – з використанням біноклярів, та ще 7 лікарів-стоматологів (50,0%) – без використання оптичного збільшення (рис. 1).

Під час проведення оцінки клінічної ефективності індивідуалізованих протоколів корекції ергономічних параметрів роботи лікарів-стоматологів спостерігаються специфічні відмінності при порівнянні результатів критеріїв RULA та REBA серед стоматологів групи дослідження та групи контролю. Уже через три місяці у групі контролю спостерігалася більша кількість лікарів, які характеризувалися невідповідністю основним принципам ергономіки роботи, встановленим критеріями RULA та REBA, і кількість таких незначно варіювала протягом 9 місячного та 12 місячного контролю, при цьому зберігаючи практично сталий середній рівень невідповідності. Лише незначна частина

лікарів групи контролю характеризувалася дотриманням базових принципів відповідності ергономічним основам роботи в ході проведення ендодонтичного лікування.

У групі дослідження, в якій забезпечували реалізацію корекції ергономічних параметрів роботи лікарів-стоматологів в ході проведення ендодонтичних втручань по чітко встановленому алгоритму, відмічалася повільно-прогресуюча тенденція до зростання кількості осіб, що потребували мінімальних, або ж зовсім не потребували подальших модифікацій патерну робочого процесу для його відповідності встановленим критеріям RULA та REBA, що свідчить про підвищення якості ведення стоматологічного прийому з точки зору ергономічних складових. Зменшення кількості лікарів-стоматологів, патерн роботи

Таблиця 3 – Розподіл лікарів-стоматологів в залежності від середньої кількості годин проведення ендодонтичних втручань на день

Кількість годин	До 3 годин	4 години	5 годин	Більше 5 годин
<i>Обсяг клінічного досвіду</i>	<i>Група дослідження</i>			
До 3 років	7,14% (1)	7,14% (1)	-	-
3-5 років	7,14% (1)	7,14% (1)	-	7,14% (1)
5-10 років	-	7,14% (1)	7,14% (1)	14,29% (2)
Більше 10 років	7,14% (1)	7,14% (1)	14,29% (2)	7,14% (1)
Всього	21,43% (3)	28,57% (4)	21,43% (3)	28,57% (4)
	<i>Група контролю</i>			
До 3 років	7,14% (1)	-	7,14% (1)	-
3-5 років	7,14% (1)	-	7,14% (1)	14,29% (2)
5-10 років	7,14% (1)	7,14% (1)	7,14% (1)	7,14% (1)
Більше 10 років	-	14,29% (2)	7,14% (1)	7,14% (1)
Всього	21,43% (3)	21,43% (3)	28,57% (4)	28,57% (4)

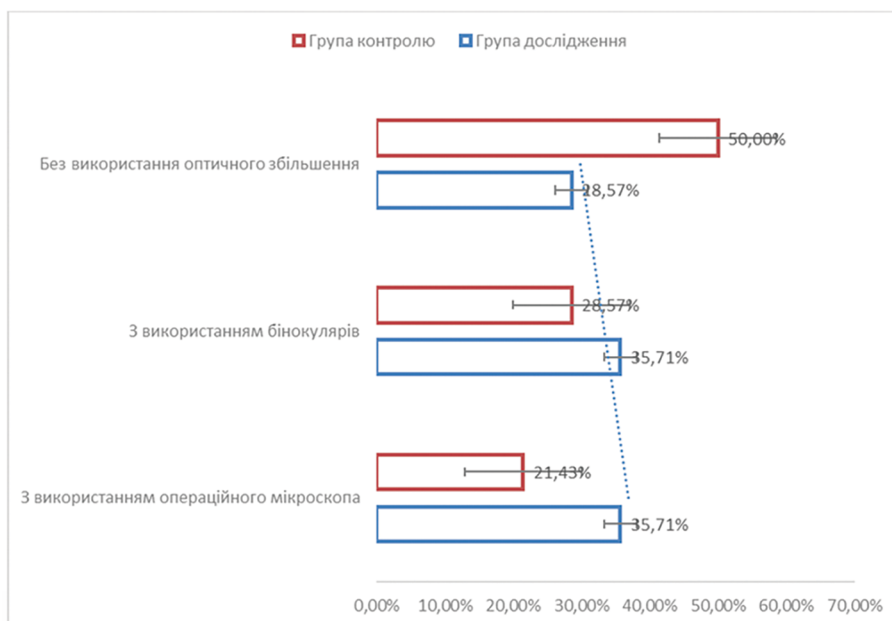


Рис. 1 – Розподіл лікарів-стоматологів групи дослідження та групи контролю в залежності від факту використання оптичного збільшення

яких не відповідав ергономічним критеріям, до мінімальної свідчить про можливість інтерпретації впровадженого протоколу оптимізації робочого процесу у якості звичного, що в свою чергу сприяє покращенню клінічних результатів лікування кореневих каналів. При цьому слід відмітити, що як і в групі дослідження, так і групі контролю відмічалися специфічні девіації параметрів-складових критеріїв RULA та REBA, що носили короткостроковий характер, та якими у розрізі проведення 12 місячного моніторингу можна було знівелювати. Частина таких девіацій, що стосуються ергономіки роботи під час лікування кореневих каналів, була викликана впливом суб'єктивно-асоційованих факторів, особливостями різних клінічних ситуацій, обсягом матеріально-технічного забезпечення та організацією роботи окремих стоматологічних кабінетів та окремих клінік.

З метою об'єктивізації показників частоти реєстрації помилок та ускладнень в ході проведення ендодонтичних маніпуляцій різного рівня складності для групи дослідження та групи контролю формували окремі анонімізовані бази прицільних знімків, отриманих на етапі ятрогенних втручань в структурі ендодонту та по завершенню obturaції ендодонту. Враховуючи підхід щодо формулювання мінімально-необхідної кількості рентгенограм, достатньої для проведення подальшого статистичного опрацювання

даних з отриманням результатів відповідного рівня значущості, в контрольні моменти часу (через 3, 6 та 12 місяців) із даних баз рандомізовано формували вибірки по 400 знімків, на основі яких порівнювали результати успішності проведеного ендодонтичного лікування за характерними критеріями. Такий підхід забезпечував вищий рівень об'єктивності оцінки отриманих даних та умови для формулювання обґрунтованих висновків, зважаючи на обсяг опрацьованих даних та рандомізований характер формулювання їх структурованого набору.

У контрольний період 12 місяців додатково проводився

деталізований аналіз характеру встановлених помилок та ускладнень у групі дослідження та контролю та стратифікації таких в залежності від їх зв'язку із етапом механічної та медикаментозної обробки кореневих каналів або ж з етапом obturaції ендодонтичного простору (рис. 2).

При порівнянні даних групи дослідження та групи контролю було встановлено, що впровадження індивідуалізованих протоколів корекції ергономічних складових в процесі ендодонтичного лікування сприяє зменшенню частоти розвитку допущених помилок та ускладнень у випадках лікування різців на 3,0% ($p > 0,05$), ікол – на 4,0% ($p > 0,05$), премолярів – на 8,25% ($p < 0,05$), молярів – на 20,25% ($p < 0,05$) (рис. 3).

В результаті проведеного аналізу вдалось встановити, що у групі дослідження, в якій забезпечували реалізацію протоколу корекції ергономічних

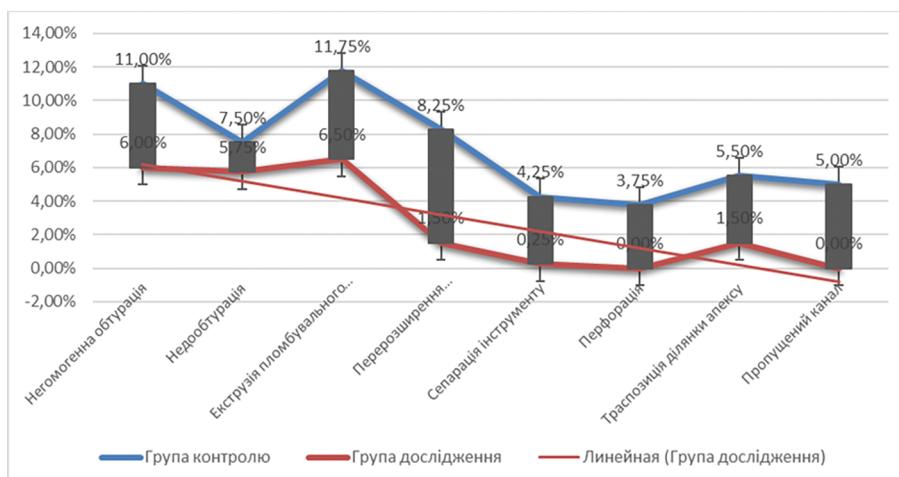


Рис. 2 – Аналіз показників поширеності ендодонтично-асоційованих ускладнень на момент 12 місячного контролю

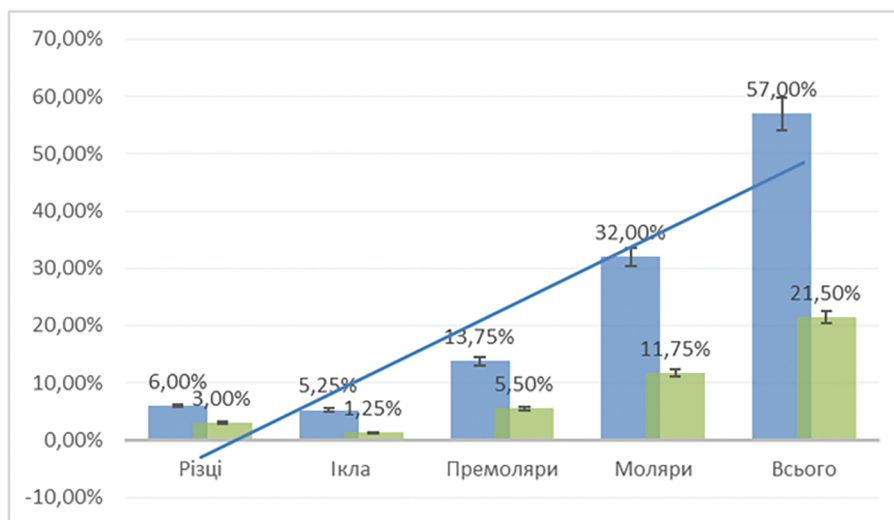


Рис. 3 – Аналіз показників поширеності ендодонтично-асоційованих ускладнень на момент 12 місячного контролю

параметрів роботи лікарів-стоматологів в ході проведення ендодонтичних втручань по чітко встановленому алгоритму, відмічалась специфічна тенденція до зменшення абсолютної кількості зареєстрованих випадків помилок в процесі 12 місячного моніторингу: 129 випадків (32,25%) у момент 3 місячного контролю, 100 випадків (25,0%) у момент 6 місячного контролю, 86 випадків (21,50%) у момент 12 місячного контролю. Статистично значима різниця була відмічена при порівнянні поширеності ускладнень у моменти 3 місячного та 6 місячного контролю ($p < 0,05$), а також у моменти 3 місячного та 12 місячного контролю ($p < 0,05$); в той же час статистичної різниці при порівнянні показників поширеності ендодонтично-асоційованих ускладнень у групі дослідження в момент 6 місячного контролю та 12 місячного контролю відмічено не було ($p > 0,05$).

Група контролю не характеризувалася наявністю статистично значимих змін по відношенню до показників поширеності ускладнень, допущених в ході реалізації ендодонтичних втручань у різні часові періоди: рівень таких у момент 3 місячного контролю складав 56,75%, у момент 6 місячного контролю – 55,50%, у момент 12 місячного контролю – 57,0%.

Група дослідження, в якій були впроваджені протоколи корекції та оптимізації ергономічних складових робочого процесу, характеризувалося статистично меншою частотою реєстрації ускладнень та помилок, що були зареєстровані в ході ендодонтичного лікування, у порівнянні із групою контролю. Крім того, у групі дослідження відмічалася специфічна тенденція до зменшення поширеності вищезгаданих типів ускладнень в залежності від тривалості реалізації запропонованого протоколу оптимізації ергономічних складових робочого процесу, що потенційно може свідчити про зростання його ефективності та значення у розрізі впливу на кінцевий результат клінічних втручань. Відмінності у групі дослідження та

групі контролю також включали особливості розподілу ускладнень залежно від природи їх виникнення: зокрема у групі дослідження порівняно більша кількість помилок була асоційована специфічно із етапом obturaції, в той час у групі контролю співвідношення кількості випадків ускладнень асоційованих із етапом obturaції та етапом механічної та медикаментозної обробки кореневих каналів було майже однаковим. Також у групі контролю у випадках ендодонтичного лікування молярів кількість помилок, допущених на етапі механічної

та медикаментозної обробки кореневих каналів, перевищувала кількість таких, допущених на етапі obturaції, в той же час такого специфічного розподілу у групі дослідження не відмічалось. Дані результати опосередковано можуть свідчити про значимість впливу протоколу корекції ергономічних складових робочого процесу в ході проведення ендодонтичних втручань на оптимізацію клінічних результатів лікування кореневих каналів лікарями-стоматологами та мінімізацію ризику виникнення ятрогенних помилок не етапах obturaції та механічної і медикаментозної обробки кореневих каналів. Також слід враховувати той факт, що скорочення абсолютної кількості зареєстрованих випадків ускладнень та помилок, асоційованих із реалізацією ендодонтичних втручань у групі дослідження, спостерігалось паралельно із зростанням у цій групі кількості лікарів, які досягали максимальної відповідності ергономічним критеріям RULA та REBA, та/або ж потребували лише мінімальної корекції відповідних складових. У групі ж контролю, навпаки, поступове зростання абсолютно кількості зареєстрованих ускладнень та помилок в ході проведення ендодонтичного лікування різного рівня складності, було пов'язаним із одночасними негативними змінами перерозподілу ергономічних критеріїв RULA та REBA (із зростанням частки лікарів-стоматологів, які входили до складу групи контролю, та характеризувалися невідповідністю основним принципам ергономічної організації роботи середнього, сильного та критичного ступенів вираженості). Такі залежності двостороннього типу були підтверджені відповідними коефіцієнтами кореляції, що для групи дослідження та групи контролю складали $r=0,75$ ($p < 0,05$) та $r=0,71$ ($p < 0,05$) відповідно, та були співмірними із результатами статистичного опрацювання даних, отриманих під час аналізу залежностей між поширеністю ендодонтично-асоційованих помилок та ускладнень

первинної когорти лікарів-стоматологів та особливостями ергономічними параметрами роботи останніх під час лікування кореневих каналів.

Моніторинг за рівнем дотримання рекомендованих та індивідуально-розпрацьованих рекомендацій щодо забезпечення належної ергономічності процесу ендодонтичного лікування рекомендовано проводити з періодичністю в 3, 6 та 12 місяців до моменту, доки відмічена частота реєстрації зареєстрованих девіацій не буде встановлена на клінічно-прийнятному рівні в діапазоні 5-10%. Частота проведення контрольних перевірок відповідності рекомендаціям щодо корекції ергономічних параметрів роботи залежить від частоти реєстрації зареєстрованих відхилень від таких рекомендацій після 1 року пролонгованого моніторингу: у випадках частоти реєстрації відхилень від рекомендацій понад 25% – корекцію та контроль за дотримання необхідних змін у патерні роботи слід проводити кожен місяць, при частоті реєстрації девіацій в межах 15–24% – корекцію та контроль слід проводити кожні 3 місяці, у разі частоти реєстрації девіацій в діапазоні 10–14% – кожні 6 місяців, у разі частоти ідентифікації відхилень до 10% – кожні 9–12 місяців. Зв'язок між необхідною частотою проведення контрольних перевірок за дотриманням індивідуально-розпрацьованих ергономічних рекомендацій та частотою реєстрації відповідних відхилень від таких в процесі проведення ендодонтичних втручань був встановлений на основі показників відносного ризику розвитку ендодонтично-асоційованих помилок та ускладнень у розрізі похідної функції часу, яка визначається для кожного лікаря за даними ретроспективного аналізу. При цьому також необхідно враховувати вплив вторинних по відношенню до дизайну даного дослідження факторів, а саме: складності проведення ендодонтичних втручань в залежності від його первинного чи вторинного характеру, а також морфологію ендодонту; особливостей матеріально-технічного забезпечення; наявності попередніх ятрогенних ускладнень (перелому інструмента, перфорації, дефіциту товщини стінок кореня); характеру попередньої обтурації у випадках проведення ревізії; наявності суміжних артефактів різної локалізації по типу штифтових конструкцій різного дизайну (у корональній, середній чи апікальній третинах кореня); можли-

востей забезпечення належної ізоляції та візуалізації робочого поля.

З метою досягнення необхідного результату покращення ефективності проведення ендодонтичних втручань додаткові процедури аудиту відповідності патерну роботи ергономічним критеріям повинні проводитися позапланово не менше трьох раз протягом року у дати відмінні від попередньо визначених контрольних перевірок. При цьому на частоту проведення контрольних перевірок не повинна впливати динаміка змін ергономічних параметрів, зареєстрована в період від одного аудиту до іншого, оскільки така може бути асоційована із суб'єктивною мотивацією лікаря, проте не характеризуватися системним характером. Відтак верифікація як мінімум трьох повторюваних регресійних тенденцій щодо зменшення частоти реєстрації відхилень по відношенню до дотримання індивідуально-розроблених ергономічних рекомендацій може бути інтерпретована як послідовна зміна системного характеру, що свідчить про позитивну перебудову патерну роботи лікаря-стоматолога під час реалізації ендодонтичних втручань різного рівня складності.

Висновки. Встановлено підвищення клінічної ефективності, якості проведеного лікування та його прогнозованості при використанні індивідуалізованих протоколів корекції ергономічних параметрів роботи лікарів-стоматологів під час ендодонтичного лікування.

Запропонований підхід до оптимізації ендодонтичного лікування з точки зору дотримання відповідних ергономічних критеріїв є індивідуально-специфічним, а систематизація загально-характерних особливостей, що були зареєстровані серед усієї вибірки, сприятиме розширенню цілісної системи вдосконалення якості та ефективності надання стоматологічної допомоги з огляду на значимість окремих ергономічних складових у її структурі.

Перспективи подальших досліджень. Актуалізація важливості ергономічних складових роботи лікарів-стоматологів в щоденній практичній діяльності та імплементація розроблених алгоритмів оптимізації ергономічних аспектів роботи лікарів-стоматологів та клінічної оцінки їх ефективності в навчальний та лікувальний процес.

References

1. Mulimani, P, Hoe V, Hayes M, Idiculla J, Abas A, Karanth L. Ergonomic interventions for preventing musculoskeletal disorders in dental care practitioners. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 15;10(10):CD011261. PMID: 30320459. PMCID: PMC6516890. doi: 10.1002/14651858.CD011261.pub2
2. Kostenko YeYa, Ratushnyi RI, Bohdan IM, Bilynskyi OYa, Kostenko SB. Dyskretno-podiine modeliuвання tryanhuliatsiinykh spivvidnoshen skladovykh robochoho protsesu likaria-stomatologa pry endodontychnykh manipuliatsiakh [Discrete-Event Simulation of the Triangular Relations of the Components of the working Process of a Dentist Doctor in Endodontic Manipulations]. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2021;3(31):269-76. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs06.03.269
3. Bos-Huijzer JJ, Bolderman FW. Ergonomic movement in dentistry. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2014;121(2):106.

4. Plessas A. The role of ergonomic saddle seats and magnification loupes in the prevention of musculoskeletal disorders. A systematic review. *Int J Dent Hyg*. 2018 Nov;16(4):430-40. PMID: 29318741. doi: 10.1111/idh.12327
5. Mulimani P, Hoe V, Hayes M, Idiculla J, Abas A, Karanth L. Ergonomic interventions for preventing musculoskeletal disorders in dental care practitioners. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug;8. doi: 10.1002/14651858.CD011261
6. Hayes M, Taylor J, Smith D. Predictors of work-related musculoskeletal disorders among dental hygienists. *Int J Dent Hygiene*. 2012;10(4):265-9. PMID: 22081978. doi: 10.1111/j.1601-5037.2011.00536.x
7. McAtamney L, Corlett EN. RULA: A survey method for investigation of work-related upper limb disorders. *Appl Ergonomics*. 1993;24(2):91-9. doi: 10.1016/0003-6870(93)90080-S
8. McAtamney L, Corlett N. Rapid upper limb assessment (RULA). In: *Handbook of human factors and ergonomics methods*. CRC Press; 2004. p. 86-96. doi: 10.1201/9780203489925-16
9. Al Madani D, Dababneh A. Rapid Entire Body Assessment: A Literature Review. *Am J Engineer Appl Sci*. 2016;9(1):107-118 doi: 10.3844/ajeassp.2016.107.118
10. Joshi M, Deshpande V. Identification of indifferent posture zones in RULA by sensitivity analysis. *Int J Ind Ergon*. 2021;83:103-23. doi: 10.1016/j.ergon.2021.103123
11. Hignett S, McAtamney L. Rapid Entire Body Assessment (REBA). *Appl Ergonomics*. 2000;31:201-5. doi: 10.1016/S0003-6870(99)00039-3
12. Yadi Y, Kurniawidjaja LM, Hapsari Susilowati I. Ergonomics Intervention Study of the RULA/REBA Method in Chemical Industries for MSDs' Risk Assessment. *Int Conference of Occupational Health and Safety (ICOHS-2017)*. 2018 Jun;2018:181-9. doi: 10.18502/kls.v4i5.2551

UDC 616.314.163-08, 617.52-089:331.101.1

Evaluation of Clinical Effectiveness of Individualized Protocols for Correction of Ergonomic Parameters of Dentists' Work during Endodontic Treatment

Ratushniy R. I.

Abstract. The purpose of the study is to evaluate the clinical effectiveness of individualized protocols for the correction of ergonomic parameters of dentists' work during endodontic treatment.

Materials and methods: target research methods Rapid Upper Limb Assessment (for the upper extremities) and Rapid Entire Body Assessment (for the whole body of the dentist), StatPlus Pro software, X-ray examination.

Results and discussion. The results of the retrospective analysis of scientific and evidence-based sources to verify the principles of ergonomics during the work performed using the Rapid Upper Limb Assessment and Rapid Entire Body Assessment criteria show that, changing the design of ergonomic work systems automatically improves the posture of workers, reduces the risk of diseases of the musculoskeletal system, and prevents negative consequences for overall health. During the evaluation of the clinical effectiveness of individualized protocols for the correction of ergonomic parameters of dentists' work, specific differences are observed when comparing the results of the Rapid Upper Limb Assessment and Rapid Entire Body Assessment criteria among dentists of the research group and the control group. As a result of the analysis it was established that in the research group, which ensured the implementation of the protocol for correcting ergonomic parameters of dentists during endodontic interventions according to a clearly defined algorithm, there was a specific trend to reduce the absolute number of registered errors in the 12-month monitoring period: 129 cases (32.25%) at the time of 3-month control, 100 cases (25.0%) at the time of 6-month control, 86 cases (21.50%) at the time of 12-month control. When comparing the data of the research group and the control group, it was found that the introduction of individualized protocols for the correction of ergonomic components in endodontic treatment reduces the incidence of errors and complications in the treatment of incisors by 3.0% ($p > 0.05$) 4.0% ($p > 0.05$), premolars – by 8.25% ($p < 0.05$), molars – by 20.25% ($p < 0.05$).

Conclusion. The increase of clinical efficiency, quality of the conducted treatment, and its predictability at the use of individualized protocols of correction of ergonomic parameters of work of dentists during endodontic treatment are established. The proposed approach to the optimization of endodontic treatment in terms of compliance with relevant ergonomic criteria is individual-specific, and the systematization of general characteristics, which were registered among the entire sample, will help expand the integrated system of improving the quality and efficiency of dental care in its structure.

Keywords: ergonomics of work, endodontist, root canal obturation, Rapid Upper Limb Assessment, Rapid Entire Body Assessment.

ORCID and contributionship:

Ruslan I. Ratushniy : 0000-0002-6645-5986 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Ruslan I. Ratushniy

Uzhhorod National University,

Orthopedic Dentistry Department

3, Narodna Square, Uzhhorod 88000, Transcarpathion region, Ukraine

tel: +380682033191, e-mail: rus.ratusu.rus@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.228

УДК 618.7:616-085

Аравіцька М. Г.¹, Дума З. В.¹, Шеремета Л. М.¹,

Данильченко С. І.², Біла А. А.²

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ОБМЕЖЕННЯ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ВНАСЛІДОК ПОЄДНАНОГО ПОПЕРЕКОВОГО ТА ТАЗОВОГО БОЛЮ У ЖІНОК З ДОРСОПАТІЯМИ ВАГІТНОСТІ У ПІСЛЯПОЛОГОВОМУ ПЕРІОДІ

¹ Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
Івано-Франківськ, Україна

² Чорноморський національний університет імені Петра Могили,
Миколаїв, Україна

Мета: оцінити ефективність розробленої програми фізичної терапії за динамікою клінічних показників, що характеризують обмеження життєдіяльності внаслідок синдрому поєднаного поперекового та тазового болю у жінок з дорсопатіями вагітності у післяпологовому періоді.

Матеріал та методи. Обстежено 29 жінок у післяпологовому періоді з поєднаним больовим синдромом у ділянці попереку та тазу, які були поділені на 2 групи. Контрольну групу склали 14 жінок, які корегували больовий синдром нестероїдними протизапальними препаратами перорально та локально. Групу порівняння склали 15 осіб, які пройшли розроблену програму фізичної терапії (терапевтичні вправи, масаж, PNF, кінезіотейпінг, освіта пацієнта). Визначали інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою в спокої та при рухах, ступінь обмеження життєдіяльності за Oswestry Disability Index, Pelvic Girdle Questionnaire, Pregnancy Mobility Index.

Результати. Проведене дослідження показало, що в обох досліджуваних групах після проведення корекції у спокої жінки фактично не відчували болю. Проте навантаження рухом виявило, що у контрольній жінки відзначали біль, хоча і слабкий. У той же час в групі жінок, які проходили активну функціональну реабілітацію, біль при рухах фактично не відмічався. Покращення життєдіяльності, обмежене внаслідок болю попереку, за Oswestry Disability Index в контрольній групі становило 17% у порівнянні із вихідним результатом, у групі порівняння – 60% ($p < 0,05$). Під впливом лікувально-реабілітаційних заходів відмічено статистично значуще у порівнянні з вихідним рівнем зменшення обмеження самообслуговування, зумовлене тазовим болем, за Pelvic Girdle Questionnaire – у жінок

контрольної групи воно становило 31,5%, в групі порівняння – 68%. Динаміка результатів Pregnancy Mobility Index показала статистично значуще покращення відносно вихідного результату в обох групах жінок за підшкалами щоденної домашньої мобільності (в контрольній групі – на 34,2%, в групі порівняння – на 51,4%), побутової активності (відповідно 21,2% та 52,9%), непобутової активності (відповідно 20,6% та 58%).

Висновки. Засоби фізичної терапії доцільно призначати у комплексному відновленні жінок з поперековим та тазовим болем у післяпологовому періоді для зменшення обмеження ступеня життєдіяльності.

Ключові слова: реабілітація, акушерство, вертеброгенний больовий синдром.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника «Використання немедикаментозних засобів і природних факторів для покращення фізичного розвитку, функціональної і фізичної підготовленості організму», № державної реєстрації 0110U001671.

Вступ. Вагітність викликає численні фізіологічні та анатомічні зміни в організмі жінки із залученням усіх систем (серцево-судинної, дихальної, ендокринної, сечовидільної, тощо), а також опорно-рухового апарату. Ці зміни компенсують підвищений метаболічний попит матері під час вагітності, потреби плода; дозволяють їм повноцінно підготуватися до пологів [1, 2]. Проте у багатьох жінок упродовж вагітності чи післяпологового періоду структурно-функціональні зміни опорно-рухового

апарату провокують біль у попереку та/ або тазу [3, 4].

Згідно з результатами Кокрейнівського огляду, більш ніж дві третини вагітних мають біль попереку (БП), а приблизно одна п'ята – тазовий біль (ТБ) [5]. Зазвичай неприємні відчуття починаються приблизно на 18-му тижні вагітності з піком між 24-м і 36-м тижнями [6]. Між 12-м та 18-м тижнями гестації поширеність больового синдрому становить близько 62%, при цьому у 33% вагітних це БП, у 11% – ТБ і у 18% – і те, й інше. Наприкінці гестації, приблизно на 35-му тижні, частота БП може досягати 71,3%, а ТБ - 64,7% [7].

Етіопатогенез ТБ та БП є складним та точно не визначеним. Збільшення маси тіла під час вагітності, її зв'язок зі зміною постави, зумовленої пристосуванням до збільшеного об'єму живота та грудей, призводить до перерозподілу характеру навантаження на суглоби та інші скелетно-м'язові структури, що спричиняє біль [1, 8]. З біомеханічної точки зору збільшення об'єму матки призводить до розтягування та ослаблення м'язів живота, викликаючи збільшення напруження поперекових м'язів. Також збільшений об'єм грудей і живота зміщує центр тяжкості вперед, викликаючи зміну постави з антеверсією тазу та посиленням поперекового лордозу, що призводить до збільшення навантаження на поперековий відділ хребта та крижово-клубові зв'язки. Підвищене осьове навантаження стискає міжхребцеві диски, витісняючи рідину з диска та зменшуючи його висоту, що також може сприяти виникненню БП [9]. З ендокринної точки зору, спостерігається слабкість зв'язок, пов'язана з підвищеним рівнем прогестерону, естрогену та релаксину, що робить кульшові суглоби та суглоби хребта менш стабільними [10]. З судинної точки, зору стискання великих судин черевної порожнини вагітною маткою викликає венозний застій та гіпоксемію, порушуючи метаболічну активність нервових структур, спричиняючи біль [1].

Обмеження життєдіяльності, безпосередньо пов'язане з інтенсивністю ТБ або БП та ступенем їх інвалідизації, їх величина жінок у період вагітності та у післяпологовий період подвоюються порівняно з іншими жінками. Жінки з ТБ і БП стикаються з труднощами у таких видах повсякденної діяльності як вставання, сидіння упродовж тривалого часу, ходьба на великі відстані, одягання, перенесення вантажів, догляд за дитиною, тощо [11, 12]. Недостатнє висвітлення стану корекції поєднання БП та ТБ засобами фізичної терапії зумовило актуальність представленої роботи.

Мета дослідження: оцінити ефективність розробленої програми фізичної терапії за динамікою клінічних показників, що характеризують обмеження життєдіяльності внаслідок синдрому по-

єднаного поперекового та тазового болю у жінок з дорсопатіями вагітності у післяпологовому періоді.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконано на базі кафедри фізичної терапії, ерготерапії Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника та медичної практики «Центр відновної медицини і реабілітації «Аравмед»» (м. Івано-Франківськ).

У дослідженні прийняли участь 29 жінок у післяпологовому періоді з поєднаним больовим синдромом у ділянці попереку та тазу.

Критерії включення у дослідження: пізній післяпологовий період після вагінального родорозрішення (звертання упродовж першого місяця після пологів); діагностовані епізоди дорсопатії упродовж вагітності; фізіологічний перебіг післяпологового періоду; інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: родорозрішення при багатоплідній вагітності; родорозрішення шляхом кесаревого розтину; ускладнений післяпологовий період; невідповідність критеріям включення.

Контрольну групу (КГ) склали 14 жінок (віком $25,7 \pm 1,6$ роки), корекція ознак БП та ТБ у яких відбувалась шляхом застосовування нестероїдних протизапальних препаратів перорально та у вигляді локальних апікацій на ділянки болю упродовж місяця.

Групу порівняння склали 15 жінок, корекція ознак ТБ та ПБ у яких відбувалась шляхом застосовування програми фізичної терапії, ефективність якої представлена у даному дослідженні. Розроблена програма активної функціональної фізичної терапії тривала 1 місяць і включала наступні засоби: кінезіотерапія (активні вправи для тулуба, спини, черевної порожнини, тазового дна, нижніх кінцівок спочатку у полегшених положеннях, потім зі збільшенням навантаження, опором та обтяженням; вправи для мобілізації та покращення гнучкості поперекового відділу хребта, кульшових суглобів), техніки Proprioceptive neuromuscular facilitation (PNF) (для діагоналей попереку, м'язів нижніх кінцівок (техніки «утримання-розслаблення», «динамічний реверс», «ритмічна ініціація»); для покращення самообслуговування – для верхньої частини тулуба та верхніх кінцівок), кінезіологічне тейпування (живота, спини, сідниць); масаж живота, спини, нижніх кінцівок; освіта жінок (роз'яснення ймовірних механізмів виникнення болю, зменшення відчуття катастрофізації та унікальності болю, навчання технік рухів, які б могли запобігати або зменшувати біль у побуті). Відновні втручання застосовувались тричі на тиждень. У процесі фізичної терапії послідовно досягали індивідуальних коротко- та довготривалих цілей реабілітації, які переважно були пов'язані саме з

обмеженням життєдіяльності в контексті догляду за дитиною.

Інтенсивність поєднаного ТБ та БП у жінок характеризували за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у спокої та під час рухів.

Обмеження життєдіяльності жінок оцінювали з позицій окремо тазового (Опитувальник Освестрі) та поперекового (опитувальник стану тазового пояса) болю, а також їх поєднання (індекс мобільності вагітних жінок).

Опитувальник Освестрі – The Oswestry Disability Index (ODI) – є одним з інструментів, рекомендованих міжнародним науковим співтовариством для оцінки порушень життєдіяльності у пацієнтів із болями у нижній частині спини. На основі характеристик найтипівіших порушень у ньому представлено 10 розділів, у кожному з яких міститься шість тверджень, що характеризують різну виразність того чи іншого порушення та відповідно оцінюються від 0 до 5 балів [13].

Порушення функціонування внаслідок ТБ проводили за опитувальником стану тазового пояса «The Pelvic Girdle Questionnaire» (PGQ), який є специфічним для жінок з болем у тазовому поясі та включає елементи, що відносяться до активності/участі та тілесних симптомів. Він складається зі звіту з 20 пунктів активності та 5 пунктів симптомів, що оцінюються за 4-бальною шкалою відповідей від 0 до 3 [14].

Комплексні зміни життєдіяльності оцінювали за індексом мобільності вагітних жінок – Pregnancy Mobility Index (PMI), призначеного для оцінювання обмеження життєдіяльності жінок з болями у спині та тазі впродовж вагітності та у післяпологовому періоді за шкалами щоденної домашньої мобільності, побутової активності, непобутової (зовнішньої) активності [15].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Протокол дослідження було обговорено та затверджено на засіданні комісії з біоетики Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, рішенням якої воно було схвалено. Всі учасниці були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення їх анонімності.

Обробка отриманих даних (розрахунок середнього арифметичного значення та середнього квадратичного відхилення; оцінка достовірності отриманих показників за критерієм Стюдента)

проводилася за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel 6.0. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

ТБ жінки характеризували як такий, що локалізувався між заднім гребенем клубової кістки та сидничною складкою, близько до крижово-клубових суглобів, міг іррадіювати у задню поверхню стегна. Також відмічався біль у ділянці лобкового симфізу, що виникав у поєднанні з ТБ або самостійно, міг іррадіювати передню поверхню стегна. Біль мав періодичний характер, найчастіше був викликаний тривалими позами, які виникали під час повсякденних завдань, таких як ходьба, сидіння або стояння.

БП жінки визначали як такий, що виникав між верхнім відділом остистого відростка останнього грудного хребця, знизу біля крижів і латеральних країв м'яза, що випрямляє хребет, міг іррадіювати в ногу. Біль посилювався при нахилі вперед, викликав обмеження рухів у попереку.

Значна поширеність дорсопатій вагітності, обмеженість методів їх корекції, неадекватне спостереження та ведення вагітних жінок із ТБ та БП може призвести до хронізації болю, подальшої інвалідизації упродовж післяпологового періоду [16, 17].

Під час первинного обстеження встановлено, що інтенсивність болю у ділянці попереку та тазу у післяпологовому періоді жінки з дорсопатіями вагітності оцінювали як помірно-слабкий у спокої та помірно-сильний під час рухів (табл. 1).

Таблиця 1 – Динаміка інтенсивності поєднаного БП та ТБ у жінок з дорсопатіями вагітності у післяпологовому періоді під впливом лікувально-реабілітаційних заходів

ВАШ, бали	Вихідні дані	Повторне обстеження
КГ		
у спокої	4,08±0,23	0,54±0,09°
під час рухів	6,15±0,15	2,67±0,12°
ГП		
у спокої	3,82±0,16	0,76±0,15°
під час рухів	5,61±0,35	1,13±0,07*°

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ГП; ° – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обстеженнях.

Наявність больового синдрому в ділянці попереку спричиняла значне обмеження під час життєдіяльності, що встановлено за ODI: у жінок КГ воно становило 70,25±4,34%, в ГП – 66,123±3,28% (рис. 1). Після пологів зростає потреба в діях, що підвищують інтенсивність БП, таких як піднімання

вантажів та їх перенесення, що фактично неможливо уникнути через догляд за новонародженим [12]. Вважається, що у той час як у більшості вагітних жінок спостерігається зменшення інтенсивності БП у перші шість місяців після пологів, деякі жінки будуть відчувати симптоми протягом тривалого часу, що зумовлює специфічну корекцію виявлених ознак [4, 18].

Вплив ТБ на життєдіяльність жінок також був значим: за PGQ він становив у жінок КГ $62,09 \pm 3,22\%$, в ГП – $69,13 \pm 4,08\%$, що свідчить про ускладнення виконання щоденної активності (рис. 2).

Результат індексу PMI підсумував результати обмеження життєдіяльності жінок з ТБ та ПБ, встановлені за ODI та PGQ, за всіма видами (щоденна домашня мобільність, побутова та непобутова активність) (табл. 2).

При первинному обмеженні групи жінок були статистично значуще однорідними за всіма досліджуваними показниками ($p > 0,05$), що дало можливість включення їх до подальшого дослідження.

Корекція дорсопатій вагітності є важким завданням через ризики, що медикаментозне лікування спричинить зміни у вагітній жінки та плода [1, 2]. Тому при пошуку ефективного знеболювання найчастіше використовуються немедикаментозні заходи [5, 17, 19]. Відповідно, після родорозрішення жінки намагаються скорегувати больовий синдром якнайшвидше, оскільки здійснюють догляд за дитиною, пов'язаний із збільшеною мобільністю та фізичним навантаженням, у той час як не всі медикаментозні засоби можуть застосовуватись через ризик потрапляння у грудне молоко [18]. Саме засоби фізичної терапії є безпечним максимально фізіологічним методом відновлення рухових та інших функцій, порушених внаслідок численних захворювань, травм, тощо [16, 18, 20].

Проведене дослідження показало, що в обох досліджуваних групах після проведеної корекції у

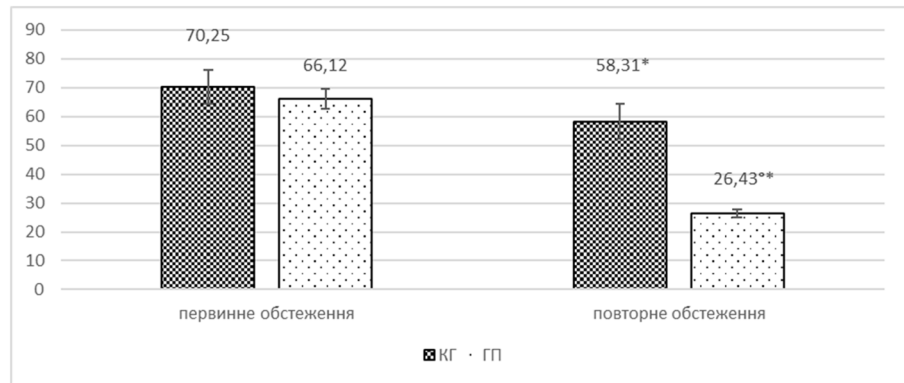


Рис. 1 – Динаміка обмеження життєдіяльності у післяпологовому періоді у жінок з БП та ТБ за ODI (%) під впливом лікувально-реабілітаційних заходів

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ГП; ° – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обмеженні).

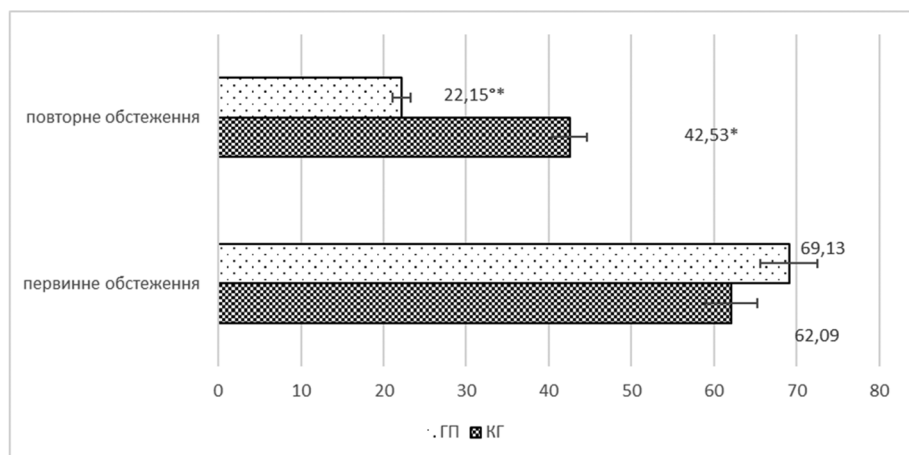


Рис. 2 – Динаміка обмеження життєдіяльності у післяпологовому періоді у жінок з БП та ТБ за PGQ (%) під впливом лікувально-реабілітаційних заходів

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ГП; ° – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обмеженні).

Таблиця 2 – Динаміка результатів PMI жінок з БП та ТБ під впливом лікувально-реабілітаційних заходів

Вид активності	Вихідні дані	Повторне обмеження
КГ		
щоденна домашня мобільність	$64,11 \pm 3,48$	$42,18 \pm 1,25^\circ$
побутова активність	$70,33 \pm 2,16$	$55,42 \pm 2,11^\circ$
непобутова активність	$63,30 \pm 4,15$	$50,27 \pm 1,42^\circ$
ГП		
щоденна домашня мобільність	$58,26 \pm 2,23$	$28,34 \pm 1,16^{**}$
побутова активність	$75,09 \pm 2,07$	$35,40 \pm 1,36^{**}$
непобутова активність	$69,51 \pm 3,26$	$29,16 \pm 0,29^{**}$

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ГП; ° – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами відносно вихідних даних.

спокої жінки фактично не відчували болю (табл. 1). Навантаження рухом виявило, що у КГ жінки відзначали біль, хоча і слабкий. У той же час у групі жінок, які проходили активну функціональну реабілітацію, біль при рухах фактично не відмічався.

Покращення життєдіяльності, обмежене наслідком болю попереку, за ODI в КГ становило 17% у порівнянні із вихідним результатом, ГП – 60% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Також під впливом лікувально-реабілітаційних заходів відмічено статистично значуще у порівнянні з вихідним рівнем зменшення обмеження самообслуговування, зумовлене ТБ: за PGQ – у жінок КГ воно становило 31,5%, в ГП – 68% (що підтверджує переваги активної функціональної корекції) (рис. 2).

Динаміка результатів PMI показала статистично значуще покращення відносно вихідного результату в обох групах жінок за підшкалами щоденної домашньої мобільності (в КГ – на 34,2%, в ГП – на 51,4%), побутової активності (в КГ – на 21,2%, в ГП – на 52,9%), непобутової активності (в КГ – на 20,6%, в ГП – на 58%) (табл. 2).

Висновки. Відновне втручання на основі функціональних фізичних терапевтичних вправ є високоефективним компонентом корекції дорсальної вагітності у післяпологовому періоді.

Застосування активних функціональних терапевтичних вправ у поєднанні із пасивними засобами фізичної терапії статистично значуще ($p < 0,05$) покращує стан життєдіяльності жінок з поєднаним тазовим болем та болем попереку у післяпологовому періоді у порівнянні із застосуванням консервативного медикаментозного лікування. Порівняність ефектів медикаментозної та фізіотерапевтичної корекції визначається за інтенсивністю больових відчуттів у спокої.

Засоби фізичної терапії доцільно призначати у комплексному відновленні жінок з поперековим та тазовим болем у післяпологовому періоді для зменшення обмеження ступеня життєдіяльності.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку – теоретичне обґрунтування та практична апробація програми фізичної терапії при дисфункції м'язів тазового дна жінок у післяпологовому періоді.

References

1. Talbot L, MacLennan K. Physiology of pregnancy. *Anaesth Intens Care Med*. 2016;17(7):341-5. doi: 10.1016/j.mpaic.2016.04.010
2. Borg-Stein J, Dugan SA. Musculoskeletal disorders of pregnancy, delivery and postpartum. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2007;18(3):459-76. ix. PMID: 17678762. doi: 10.1016/j.pmr.2007.05.005
3. Casagrande D, Gugala Z, Clark SM, Lindsey RW. Low Back Pain and Pelvic Girdle Pain in Pregnancy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2015;23(9):539-49. PMID: 26271756. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00248
4. Bergström C, Persson M, Mogren I. Sick leave and healthcare utilisation in women reporting pregnancy related low back pain and/or pelvic girdle pain at 14 months postpartum. *Chiropr Man Therap*. 2016;24:7. PMID: 26885363. PMCID: PMC4754933. doi: 10.1186/s12998-016-0088-9
5. Liddle SD, Pennick V. Interventions for preventing and treating pelvic and back pain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD001139. PMCID: PMC4937656. doi: 10.1002/14651858.CD001139.pub3
6. Kovacs FM, Garcia E, Royuela A, González L, Abaira V; Spanish Back Pain Research Network. Prevalence and factors associated with low back pain and pelvic girdle pain during pregnancy: a multicenter study conducted in the Spanish National Health Service. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(17):1516-33. PMID: 22333958. doi: 10.1097/BRS.0b013e31824dcb74
7. de Aragão Fábio Farias. Pregnancy-related lumbosacral pain. *BrJP (São Paulo)*. 2019;2(2):176-81. doi: 10.5935/2595-0118.20190031
8. Elden H, Gutke A, Kjellby-Wendt G, Fagevik-Olsen M, Ostgaard HC. Predictors and consequences of long-term pregnancy-related pelvic girdle pain: a longitudinal follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:276. PMID: 27406174. PMCID: PMC4941027. doi: 10.1186/s12891-016-1154-0
9. To WW, Wong MW. Factors associated with back pain symptoms in pregnancy and the persistence of pain 2 years after pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(12):1086-91. PMID: 14616251. doi: 10.1046/j.1600-0412.2003.00235.x
10. Dufour S, Vandyken B, Forget MJ, Vandyken C. Association between lumbopelvic pain and pelvic floor dysfunction in women: A cross sectional study. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;34:47-53. PMID: 29268147. doi: 10.1016/j.msksp.2017.12.001
11. Stuge B, Hilde G, Vøllestad N. Physical therapy for pregnancy-related low back and pelvic pain: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(11):983-90. PMID: 14616270. doi: 10.1034/j.1600-0412.2003.00125.x
12. Bishop A, Holden MA, Ogollah RO, Foster NE; EASE Back Study Team. Current management of pregnancy-related low back pain: a national cross-sectional survey of U.K. physiotherapists. *Physiotherapy*. 2016;102(1):78-85. PMID: 26050136. doi: 10.1016/j.physio.2015.02.003

13. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;15;25(22):2940-52; discussion 2952. PMID: 11074683. doi: 10.1097/00007632-200011150-00017
14. Stuge B, Garratt A, Jenssen H, Grotle M. The Pelvic Girdle Questionnaire: A Condition-Specific Instrument for Assessing Activity Limitations and Symptoms in People with Pelvic Girdle Pain. *Physical Therapy*. 2011;91(7):1096-1108. PMID: 21596959. doi: 10.2522/ptj.20100357
15. van de Pol G, de Leeuw JR, van Brummen HJ, Bruinse HW, Heintz AP, van der Vaart CH. The Pregnancy Mobility Index: a mobility scale during and after pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(7):786-91. PMID: 16817074. doi: 10.1080/00016340500456373
16. Unsgaard-Tøndel M, Vasseljen O, Woodhouse A, Morkved S. Exercises for Women with Persistent Pelvic and Low Back Pain after Pregnancy. *Glob J Health Sci*. 2016;8(9):54311. PMID: 27157173. PMCID: PMC5064056. doi: 10.5539/gjhs.v8n9p107
17. van Benten E, Pool J, Mens J, Pool-Goudzwaard A. Recommendations for physical therapists on the treatment of lumbopelvic pain during pregnancy: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2014;44(7):464-73, A1-15. PMID: 24816503. doi: 10.2519/jospt.2014.5098
18. Kuravska YuS. Vplyv zasobiv fizychnoyi terapiyi na oznaky dorsopatii u zhinok, yaki perenesly kesariv roztyt [Influence of means of physical therapy on signs of dorsopathies at women after cesarean section]. *Art of Medicine*. 2021;2(18):84-91. [Ukrainian]. doi: 10.21802/artm.2021.2.18.84
19. Aravitska M, Oliynyk B. Efektyvnist kompleksnoyi programy fizychnoyi reabilitatsiyi khvorykh z degeneratyvno-dystrofichnymy zakhvoryuvannyamy poperekovogo viddilu khrebtu z zastosuvannyamy profilaktora Yevminova [The effectiveness of a comprehensive program of physical rehabilitation of patients with degenerative-dystrophic diseases of the lumbar spine with the use of Evminov prophylactor]. *Visnyk Prykarpatskogo universytetu. Seriya «Fizychna kultura»*. 2015;21:133-139. [Ukrainian]
20. Aravitska M, Lazareva O. Pryntsypy stvorenniya ta vyznachenniya efektyvnosti systemy zakhodiv dlya podolannya reabilitatsynoho non-komplayensu patsiyentiv z ozhyrinniam [Principles of creating and determining the effectiveness of a system of measures to overcome the rehabilitation non-compliance of obese patients]. *Sportyvna medytsyna i fizychna reabilitatsiya*. 2019;2:51-58. [Ukrainian]. doi: 10.32652/spmed.2019.2.51-58

UDC 618.7:616-085

Effectiveness of Physical Therapy for the Correction of Limitation of Life Activity due to Combined Low Back Pain and Pelvic Girdle Pain in Women with Dorsopathy of Pregnancy in the Postpartum Period

Aravitska M. G., Duma Z. V., Sheremeta L. M., Danylchenko S. I., Bila A. A.

Abstract. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of the developed program of physical therapy in terms of the dynamics of clinical indicators characterizing the limitation of life activity due to the syndrome of combined lower back pain and pelvic girdle pain in women with dorsopathy of pregnancy in the postpartum period.

Materials and methods. 29 women in the postpartum period with combined pain syndrome in the lumbar region and pelvis were examined. They were divided into 2 groups. The control group consisted of 14 women who corrected pain with non-steroidal anti-inflammatory drugs orally and locally. The comparison group consisted of 15 women who underwent a developed program of physical therapy (therapeutic exercises, massage, proprioceptive neuromuscular facilitation, kinesio taping, patient education). The intensity of pain was determined on a visual analog scale at rest and on movements, the degree of disability was determined according to the Oswestry Disability Index, Pelvic Girdle Questionnaire, Pregnancy Mobility Index.

Results and discussion. The study showed that in both study groups, after the correction at rest, women actually did not experience pain. However, movement loading revealed that the women in the control group had pain, albeit mild. At the same time, in the group of women who underwent active functional rehabilitation, pain during movements was not actually noted.

Improvement in life activity, limited due to lower back pain, according to the Oswestry Disability Index in the control group was 17% compared with the initial result, in the comparison group – 60% ($p < 0.05$).

Under the influence of treatment and rehabilitation measures, a statistically significant decrease in the limitation of self-service caused by pelvic girdle pain, according to the Pelvic Girdle Questionnaire, was noted compared with the baseline: in women in the control group it was 31.5%, in the comparison group – 68%.

The dynamics of the results of the Pregnancy Mobility Index showed a statistically significant improvement relative to the initial result in both groups of women on the subscales of daily mobility (in the control group – by 34.2%, in the comparison group – by 51.4%), household activity (respectively 21.2 % and 52.9%), mobility outdoors (respectively 20.6% and 58%).

Conclusion. It is advisable to prescribe physical therapy means in the complex recovery of women with combined low back pain and pelvic girdle pain in the postpartum period to reduce the limitation of the degree of vital activity.

Keywords: rehabilitation, obstetrics, vertebrogenic pain syndrome.

ORCID and contributionship:

Mariia G. Aravitska : 0000-0003-2000-823X^{A,B,C,D,E,F}

Zinovii V. Duma : 0000-0002-1701-9635^{A,B,D,E,F}

Lidiya M. Sheremeta : 0000-0002-0334-4226^{C,D}

Svitlana I. Danylchenko : 0000-0001-5312-0231^{B,C,D}

Antonina A. Bila : 0000-0002-7978-384X^{C,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Mariia G. Aravitska

Vasyl Stefanyk Precarpathian National University
Department of Physical Therapy, Ergotherapy
57, Shevchenko Str., Ivano-Frankivsk 76018, Ukraine
tel: +38(03422)31574, e-mail: aravmed@i.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.235

УДК 616.12-039-089.8:615.825

Вітомський В. В.^{1,2}, Вітомська М. В.¹, Василенко Є. В.¹

РОЗРОБЛЕННЯ УКРАЇНСЬКИХ ВЕРСІЙ АНКЕТ ДЛЯ ОЦІНКИ ТЕРАПЕВТИЧНОГО АЛЬЯНСУ ТА ЗАДОВОЛЕНOSTІ ФІЗИЧНОЮ ТЕРАПІЄЮ НА ПІДСТАВІ ОПИТУВАНЬ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ

¹Національний університет фізичного виховання і спорту України,
Київ, Україна

²ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»,
Київ, Україна

Мета роботи – проведення міжкультурної адаптації анкет для оцінки терапевтичного альянсу, задоволеності фізичною терапією на українську мову та перевірки валідності і надійності цих версій інструментів.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 250 пацієнтів (32,4% – жінки; значення Ме (25%; 75%) віку 63 (56; 69) років), котрим виконувалось операція на серці на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (Київ), а також 10 працівників кафедри фізичної терапії та ерготерапії Національного університету фізичного виховання і спорту України. У роботі використано три інструменти. Опитувальник Оцінки терапевтичного альянсу (Working Alliance Inventory, WAI) для пацієнта, а саме форма SR Hatcher Client (WAI-SR-C). Для фахівців (фізичних терапевтів) використовувалася коротка форма Hatcher Therapist (WAI-SR-T), котра складається з 10 пунктів. Для перекладу на українську мову та адаптацію була взята адаптована Amriah P. K. та співавторами версія опитувальника Шкали оцінки задоволеності фізичною терапією (Scale patient satisfaction with physical therapy, SPSPT). Анкета включає 17 пунктів.

Результати. Запропоновані версії анкет пройшли усі етапи перекладу та міжкультурної адаптації, що відповідає міжнародним стандартам. До процесу була залучена достатня кількість перекладачів, редактор наукової літератури і група пацієнтів для проведення когнітивних інтерв'ю. Перевірка статистичних гіпотез для підтвердження змістовної валідності (у тому числі зовнішньої) встановила достатню релевантність та вичерпність питань усіх опитувальників, оскільки у всіх заповнених анкетах не спостерігалось незаповнених пунктів, а мінімальних та максимальних балів для загальної оцінки було менше 15%. Підтвердився також достатній рівень концептної валідності, оскільки не було встановлено відмінностей у загальних балах опитувальників між групами пацієнтів, котрі формувалися за статтю та віком. Водночас, перевірка дискримінантної валідності встановила, що пункти

усіх трьох анкет мають достатньо високу роздільну властивість, а інструменти мають високу дискримінантну валідність. Українські версії анкет володіють високими рівнями внутрішньої узгодженості, що вказує на їх надійність. Проведений аналіз результатів процедури тест-ретест підтвердив високу надійність анкет. У структурі кожного інструмента виокремлено три фактори.

Висновки. Розроблені українські версії анкет можна використовувати для оцінювання рівня терапевтичного альянсу та задоволеності пацієнта у сфері фізичної терапії та ерготерапії.

Ключові слова: фізична терапія, ерготерапія, терапевтичні вправи, терапевтичний альянс, задоволеність, кардіореабілітація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно плану НДР НУФВСУ «Організаційні та теоретико-методичні основи фізичної реабілітації осіб різних нозологічних, професійних та вікових груп», № державної реєстрації 0116U001609.

Вступ. Дослідження біопсихологічної моделі у сфері охорони здоров'я набуває все більшої актуальності [1]. Одними з найбільш важливих компонентів біопсихологічної моделі у фізичній терапії (ФТ) є терапевтичний альянс [2, 3] та задоволеність фізичною терапією [4]. Будь-яке лікування має специфічні та неспецифічні ефекти. Неспецифічні ефекти пов'язані зі середовищем лікування, характеристиками терапевта та задоволеністю пацієнта [5]. Незважаючи на те, що клінічно специфічні та неспецифічні ефекти діють разом, кількісна оцінка неспецифічних ефектів не була головним фокусом досліджень у реабілітації та фізичній терапії [6].

Терапевтичний альянс є частиною терапевтичних взаємовідносин і сприяє цим неспецифічним ефектам. Конструкція терапевтичного альянсу походить від теорії перенесення, котра була вперше запропонована Фрейдом. Ця теорія була додатково розвинута Bordin E.S. У ній терапевтичний альянс є спільною ознакою терапевтичних відносин і характеризується узгодженістю, що дає змогу пацієнту прийняти і сумлінно дотримуватися

терапії. До нього входить три домени: узгодження між пацієнтом і терапевтом щодо цілей лікування; домовленість між пацієнтом і терапевтом щодо завдань (для досягнення цілей); якість зв'язку/відносин між пацієнтом і терапевтом [7, 8, 9]. Терапевтичний альянс є конструкцією, котра включає у своє теоретичне визначення афективний зв'язок, колаборативний характер і домовленість про мету і завдання між терапевтами і пацієнтами [10]. Такі поняття, такі як емпатія [11] та довіра [12] також можуть входити до визначення терапевтичного альянсу і використовуватися для його оцінки. Концепція терапевтичного альянсу також досліджується у сфері фізичної терапії [13]. Підтвердження значимості, важливості такого альянсу у процесі фізичної терапії та його рівня накопичуються [14].

Оцінювання рівня задоволеності лікуванням є важливою частиною контролю сприйняття пацієнтами якості послуг у сфері охорони здоров'я [15], оскільки медична допомога стає все більш орієнтованою на пацієнтів [16]. Задоволеність допомогою у сфері охорони здоров'я є складною і багатовимірною концепцією [17]. Специфічні анкети розроблені для визначення рівня задоволеності пацієнтів в умовах стаціонарної терапії [18], амбулаторного консультування і відвідування лікаря [19], а також медичною допомогою, котра надається за договором страхування [20]. Значна кількість інструментів для оцінки підтверджує необхідність їх відповідності до конкретних умов і особливостей системи охорони здоров'я. До факторів, котрі впливають на рівень задоволеності пацієнтів відносять безпосередньо процес допомоги (час очікування візиту чи процедури, їх кількість, безперервність процесу, участь пацієнта у прийнятті рішень), результативність та очікування пацієнтів, організація системи (економічна складова, легкість доступу), характеристики взаємовідносин (відношення фахівця до пацієнта, прояви гуманності) і спілкування [21]. Оцінювання задоволеності надає конкретні, структуровані і об'єктивні відгуки фізичним терапевтам про послуги, котрі вони надають пацієнтам [22]. Проведення аналізу показників задоволеності допомагає більш конкретно визначити потреби пацієнтів та елементи системи фізичної терапії, котрі потребують покращення [23].

Враховуючи важливість дослідження біопсихологічних сторін процесу ФТ є необхідною розробка україномовних інструментів оцінки з валідним змістом для використання серед україномовного населення, котре проходить фізичну терапію.

Мета роботи – проведення міжкультурної адаптації анкет для оцінки терапевтичного альянсу, задоволеності фізичною терапією на українську мову та перевірки валідності і надійності цих версій інструментів.

Матеріал та методи дослідження.

Учасники. У дослідженні взяли участь 250 пацієнтів (32,4% – жінки; вік Me (25%; 75%) 63 (56; 69) років), котрим виконувалось операція на серці на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (Київ), а також 10 працівників кафедри фізичної терапії та ерготерапії Національного університету фізичного виховання і спорту України. Кожний учасник отримав інформацію про мету та завдання дослідження, надав інформовану згоду на участь у ньому.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Інструменти. У роботі використано три інструменти. Опитувальник Оцінки терапевтичного альянсу (Working Alliance Inventory, WAI) для пацієнта, а саме форма SR Hatcher Client (WAI-SR-C) [24], складається з 12 пунктів, котрі розділені на три групи/домени: «ціль» (goal items); «завдання» (task items); «взаємовідносини» (bond items). Для кожного питання застосовується 5-бальна шкала Лікерта, яка варіюється від 1 бала («рідко») до 5 («завжди»). Опитувальник був створений для оцінки елементів робочої співпраці у всіх формах відносин пов'язаних з допомогою [25, 26].

Для фахівців (фізичних терапевтів) використовувалася форма SR Hatcher Therapist (WAI-SR-T), котра складається з 10 пунктів. Для кожного питання застосовується аналогічна 5-бальна шкала. Більший бал відповідає кращому результату. Відзначимо, що після початку дослідження у новій роботі Hatcher R. L. та співавторів була розроблена анкета для фахівців з 12 пунктів (WAI-SR-T) [27], котра представлена на сайті розробника (<https://wai.proffhorvath.com/>), що може стати перспективою подальших досліджень.

Опитувальник шкали оцінки задоволеності фізичною терапією (Scale patient satisfaction with physical therapy, SPSPT) був розроблений і валідований Monnin D. та Perneger T. V. [28], а також затверджений Американською асоціацією фізичної терапії. Для перекладу на українську мову та адаптацію була взята адаптована версія опитувальника, котра представлена у роботі Ampiah P. K. та співавторів [21] та відповідала стаціонарним

умовам проведення ФТ. Анкета включає 17 пунктів. Відповіді були розподілені за 5-бальною шкалою Лікерта: категорично згоден – 5 балів, згоден – 4, не визначено – 3, не згоден – 2, категорично не згоден – 1 бал.

Переклад відбувався з залученням професійних перекладачів. Змістова валідність перевірялася викладачами Національного університету фізичного виховання та спорту України, а зовнішня валідність – пілотним анкетуванням. Усі кардіохірургічні пацієнти проходили однаковий протокол фізичної терапії щодо мобілізації та використання терапевтичних вправ у процедурі лікувальної гімнастики, котрий представлений у інших дослідженнях [29]. Заповнення опитувальників пацієнтами відбувалося на сьомий післяопераційний день, а для перевірки надійності повторне заповнення відбувалося у частки пацієнтів на дев'ятий післяопераційний день.

Статистичний аналіз.

Для проведення валідації та перевірки надійності були використані положення та досвід попередніх робіт [9, 30, 31].

Змістова валідність оцінювалася експертами. Зовнішня валідність оцінювалася шляхом попередньої апробації серед 10 пацієнтів. Окрім того, змістова валідність (у тому числі зовнішня) перевірялася наступними гіпотезами: 1 - пунктів без відповіді має бути <5%; 2 - мінімальних та максимальних балів для загальної оцінки має бути <15% респондентів. Не виконання цих пунктів можуть бути ознакою того, що питання є не релевантними або недостатньо вичерпними [9].

Перевірка концептної валідності (construct validity) перевірялася наступними гіпотезами: 1 – відмінності у загальних балах між жінками та чоловіками не є значимими; 2 – відмінності у загальних балах між двома віковими групами (нижче і вище середнього віку досліджуваної вибірки) не є значимими [9]. Концептна валідність визначена як «ступінь, до якої оцінки інструменту вимірювання узгоджуються з гіпотезами (наприклад, стосовно внутрішніх зв'язків), зв'язками з оцінками інших інструментів або відмінностями між групами» [9, 30]. Відзначимо, що для цього типу валідності ще використовують термін дискримінантна валідність (discriminant validity), яка досліджувалася шляхом розрахунку для кожного пункту анкет модифікованого t-критерію відповідно до алгоритму представленому у літературі [32].

Оцінювання надійності проводилося з використанням індексу α -Кронбаха (від 0,70 до 0,95) і за процедурою тест–ретест (60 пацієнтів заповнювали повторно опитувальники на 9 день після операції).

Структуру анкет досліджували за допомогою факторного аналізу, а адекватність даних попередньо перевірялася критерієм Кайзера-Мейєра-Олкіна (KMO) та тесту сферичності Бартлетта. Статистичний аналіз проводили з використанням програм SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 21).

Результати дослідження.

Переклад, культурна адаптація. Англійські версії опитувальників WAI-SR-C, WAI-SR-T, SPSP були перекладені на українську мову двома незалежними перекладачами. Для визначення єдиного варіанту анкет було проведено обговорення перекладів. Після цього був виконаний зворотній переклад третім перекладачем, а також проведено обговорення результатів зворотного перекладу та вихідних англійських версій анкет.

Змістовну валідність анкет оцінювали професіонали, а саме фахівці у сфері фізичної терапії та ерготерапії (n=10), котрі були набрані шляхом цілеспрямованого відбору з кафедри фізичної терапії та ерготерапії Національного університету фізичного виховання та спорту України. Відібрані фахівці були письмово проінформовані про конструкт терапевтичного альянсу, визначеного Бордіном [7, 8], та задоволеності пацієнта [33, 34, 35]. Після цього вони отримали англійські версії опитувальників та переклади. Фахівцям було запропоновано оцінити переклади на релевантність, придатність, конструкцію, мову та всеосяжність пунктів анкет для використання у рамках фізичної терапії та ерготерапії. Зверталася увага на те, що опитувальники мають бути придатними до застосування серед різних груп пацієнтів і спеціалістів у фізичній терапії та ерготерапії. Зокрема можливість заміни слів «фізичний терапевт» на «ерготерапевт», «фізична терапія» на «ерготерапія». Фахівці оцінили опитувальники у січні 2019 року та відзначили свої коментарі та пропозиції. Зауваження і пропозиції були обговорені між координаторами та сформульовані нові версії. Після повторного аналізу було досягнуто консенсусу між координаторами та фахівцями. Відзначимо, що на цьому етапі було відзначено необхідність заміни у WAI-SR-C слів «терапія» на «фізична терапія», «сесій» на «занять», а також необхідність використання «фізичний терапевт» замість місця для імені фізичного терапевта. Восьмий пункт був скорегований шляхом уточнення, що треба працювати «над собою» (це доповнення стосувалося і WAI-SR-T).

Зовнішня валідність. Після цього заключні (для даного етапу) анкети WAI-SR-C та SPSP були попередньо апробовані (лютий 2019) серед 10 пацієнтів (носії української мови; вік 45-65 років) ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»,

а опитувальник WAI-SR-T серед їх фізичних терапевтів. Спочатку їх просили прочитати та заповнити анкети та відмітити незрозумілі чи дивні формулювання, а під час індивідуальних інтерв'ю усі дискусійні питання, інтерпретації та труднощі у розумінні пунктів анкет уточнювали. Коментарі були зібрані та обговорені між авторами. Зокрема, на цьому етапі третій пункт WAI-SR-C був скорегований шляхом уточнення значення «подобався», котре було змінено на «подобався, як пацієнт». Корикування проводилися до досягнення консенсусу і формулювання остаточних версій опитувальників.

Анкета WAI-SR-C. Усі пункти анкети були заповнені респондентами. Мінімальних результатів для загального балу не спостерігалось, а максимальний встановлено у 10 респондентів (4%), що вказує на гарну змістовну валідність.

Показники загального балу WAI-SR-C не відрізнялися у чоловіків та жінок ($Z = -0,300$; $p = 0,764$). Показники $M \pm SD$ загального балу WAI-SR-C відповідно склали $48,48 \pm 7,63$ бала та $48,30 \pm 8,98$ бала, а значення Me (25%; 75%) склали 50 (44; 54) бала та 50 (42,5; 56) балів.

Загальна вибірка була розділена на дві групи за віком у молодшій групі налічувалося 127 (пацієнтів віком 63 роки та молодше), а у старшій групі 123 пацієнти. Показники загального балу WAI-SR-C не відрізнялися у молодшої та старшої групи ($Z = -0,101$; $p = 0,920$). Показники $M \pm SD$ загального балу WAI-SR-C відповідно склали $48,46 \pm 7,81$ бала та $48,38 \pm 8,36$ бала, а значення Me (25%; 75%) склали 50 (44; 54) бала та 50 (43; 55) балів.

Розрахунок модифікованого t-критерію для визначення дискримінантної валідності встановив, що значення t-критерію були більшими за 1,75 для усіх пунктів анкети: 1 – 14,98; 2 – 9,51; 3 – 9,05; 4 – 16,03; 5 – 9,09; 6 – 11,15; 7 – 15,27; 8 – 10,19; 9 – 14,71; 10 – 15,23; 11 – 15,54; 12 – 11,94. Відзначимо, що більше значення критерію відповідає кращій диференційній властивості пункту. Відповідно до отриманих результатів слід зробити висновок про те, що пункти, котрі аналізувалися, мають достатньо високою роздільною властивістю пункту. Аналіз усіх пунктів опитувальника вказує на високу дискримінантну валідність усього інструмента.

Перевірка надійності. Внутрішня узгодженість структурних елементів анкети WAI-SR-C була високою, а значення α -Кронбаха

становило 0,887. Кожний пункт анкети мав значний вплив на загальний результат. При почерговому виключенні окремих пунктів анкети значення α -Кронбаха поліпшувалося лише при виключенні третього пункту анкети до 0,892 (табл. 1), проте це збільшення не було достатньо великим для виключення третього пункту анкети. При виключенні інших пунктів значення α -Кронбаха не поліпшувалося і знаходилося у діапазоні від 0,871 до 0,884. Значення кореляції між окремими структурними частинами та загальним результатом варіювало від 0,513 (для 3 пункту анкети) до 0,750 (для пункту 1).

Показники $M \pm SD$ для віку у вибірці пацієнтів, котрі проходили повторне тестування склали $61,4 \pm 12,61$ років, а значення Me (25%; 75%) склали 64 (56; 70) років. Між результатами загального балу WAI-SR-C першого і повторного анкетування не було виявлено статистичних відмінностей ($Z = -0,279$; $p = 0,780$). Результати свідчать про високу надійність анкети (ρ Спірмена = 0,985, $p < 0,01$). Показники $M \pm SD$ загального балу WAI-SR-C при першому анкетуванні склали $49,50 \pm 6,87$ бала, а при повторному $49,48 \pm 7,03$ бала. Значення Me (25%; 75%) склали 51 (44,25; 55) балів при обох анкетуваннях.

Значення КМО та тест Бартлетта засвідчили, що дані можна використовувати для **факторного аналізу** (КМО = 0,908; $\chi^2 = 1261,318$, $df = 66$, $p < 0,001$). За результатами факторного аналізу у структурі анкети виділено три фактори (табл. 1), які сумарно пояснюють 63,896% від загальної дисперсії.

Питання, котрі стосувалися взаємної поваги; праці у напрямку взаємно узгоджених цілей; згоди

Таблиця 1 – Результати аналізу внутрішньої узгодженості та факторного аналізу анкети WAI-SR-C

Структурна частина анкети	Кореляція* між структурною частиною та загальним результатом	α -Кронбаха за умови виключення структурної частини	Результати факторного аналізу		
			Компоненти		
			I	II	III
1	0,650	0,882		0,813	
2	0,572	0,884		0,802	
3	0,513	0,892			0,881
4	0,752	0,873	0,477	0,434	0,413
5	0,654	0,874	0,782		
6	0,649	0,875	0,758		
7	0,640	0,879	0,631		0,507
8	0,609	0,879	0,719		
9	0,747	0,876	0,579		
10	0,726	0,871	0,655	0,455	
11	0,750	0,874	0,639		
12	0,641	0,876	0,700		

Примітка: * – коефіцієнт кореляції Спірмена при $p < 0,001$.

з тим, що для пацієнта важливо працювати над собою; правильності способу роботи з проблемою пацієнта мали найбільше значення у першому факторі. У другому факторі найбільше значення мали питання №1 та №2, котрі пов'язані з покращенням розуміння у пацієнта способу/шляху досягнення його цілей та з отриманням пацієнтом нових способів розгляду його проблеми у результаті занять ФТ. У третьому факторі найбільше значення мали питання №3 та №7, котрі пов'язані з тим, що пацієнт вважає, що подобається фізичному терапевту, та відчуттям того, що фізичний терапевт цінує пацієнта.

Анкета WAI-SR-T. Усі пункти анкети були заповнені респондентами. Мінімальних результатів для загального балу не спостерігалось, а максимальний встановлено у 21 анкеті (8,4%), що вказує на гарну змістовну валідність.

Показники загального балу WAI-SR-T не відрізнялися у чоловіків та жінок ($Z = -0,513$; $p = 0,608$). Показники $M \pm SD$ загального балу WAI-SR-T відповідно склали $45,53 \pm 4,21$ бала та $45,74 \pm 4,28$, а значення Me (25%; 75%) відповідно склали 47 (44; 48) балів та 47 (44; 49) балів.

Показники загального балу WAI-SR-T не відрізнялися у молодшої та старшої групи ($Z = -0,419$; $p = 0,675$). Показники $M \pm SD$ загального балу WAI-SR-T відповідно склали $45,64 \pm 4,37$ бала та $45,55 \pm 4,09$, а значення Me (25%; 75%) відповідно склали 47 (44; 49) балів та 47 (44; 48) балів.

Розрахунок модифікованого t-критерію для визначення дискримінантної валідності встановив, що значення t-критерію були більшими за 1,75 для усіх пунктів анкети: 1 – 9,78; 2 – 6,93; 3 – 10,37; 4 – 12,03; 5 – 6,09; 6 – 12,86; 7 – 7,10; 8 – 9,59; 9 – 7,60; 10 – 11,30.

Перевірка надійності. Внутрішня узгодженість структурних елементів анкети WAI для фізичних терапевтів була високою, а значення α -Кронбаха становило 0,876. Кожний пункт анкети мав значний вплив на загальний результат. При почерговому виключенні окремих пунктів анкети значення α -Кронбаха поліпшувалося лише при виключенні сьомого пункту анкети до 0,879 (табл. 2), проте це збільшення не було достатньо великим для виключення сьомого пункту анкети. При виключенні інших пунктів значення α -Кронбаха не поліпшувалося і знаходилося у діапазоні від 0,855 до 0,874. Значення

кореляції між окремими структурними частинами та загальним результатом варіювало від 0,414 (для 2 пункту анкети) до 0,750 (для пункту 10).

Між результатами загального балу WAI-SR-T першого і повторного анкетування не було виявлено статистично достовірних відмінностей ($Z = -0,189$; $p = 0,850$). Результати свідчать про високу надійність анкети (ρ Спірмена = 0,959, $p < 0,01$). Показники $M \pm SD$ загального балу WAI-SR-T при першому анкетуванні склали $44,33 \pm 5,03$ бала, а при повторному $44,32 \pm 4,95$ бала. Значення Me (25%; 75%) відповідно склали 46 (43; 47) балів та 45,5 (42,25; 47,75) бала.

Значення КМО та тест Бартлетта засвідчили, що дані можна використовувати для **факторного аналізу** (КМО = 0,903; $\chi^2 = 964,856$, $df = 45$, $p < 0,001$). За результатами факторного аналізу у структурі анкети виділено три фактори (табл. 2), які сумарно пояснюють 65,516% від У третьому факторі найбільше загальної дисперсії.

У першому факторі найбільше значення мали питання, котрі стосувалися встановлення гарного розуміння того, які зміни будуть корисні для пацієнта; спільного сприйняття цілей пацієнта; взаємного погодження у тому, що для пацієнта важливо працювати над собою. У другому факторі найбільше значення мали питання, котрі пов'язані з щирим піклуванням фізичного терапевта про добробут пацієнта та його цінуванням як особистості; співпрацю над досягненням взаємно узгоджених цілей; взаємної впевненості у корисності поточної діяльності у фізичній терапії. У третьому факторі найбільше значення мали питання №7 та №9, котрі пов'язані з взаємною повагою та повагою до пацієнта, навіть коли він робить те, що фізичний терапевт не схвалює.

Таблиця 2 – Результати аналізу внутрішньої узгодженості та факторного аналізу анкети WAI-SR-T

Структурна частина анкети	Кореляція* між структурною частиною та загальним результатом	α -Кронбаха за умови виключення структурної частини	Результати факторного аналізу		
			Компоненти		
			I	II	III
1	0,603	0,859	0,572	0,430	
2	0,414	0,872		0,860	
3	0,641	0,862	0,535	0,551	
4	0,654	0,861	0,609	0,531	
5	0,421	0,874		0,513	
6	0,698	0,858	0,828		
7	0,446	0,879			0,900
8	0,643	0,859	0,797		
9	0,539	0,861	0,584		0,455
10	0,704	0,855	0,715		

Примітка: * – коефіцієнт кореляції Спірмена при $p < 0,001$.

Опитувальник шкали оцінки задоволеності фізичною терапією. Усі пункти анкети були заповнені респондентами. Мінімальних результатів для загального балу не спостерігалось, а максимальний встановлено у 33 анкетах (13,2%), що вказує на гарну змістовну валідність.

Показники загального балу SPSPT не відрізнялися у чоловіків та жінок ($Z = -0,631$; $p = 0,528$). Показники $M \pm SD$ загального балу SPSPT відповідно склали $78,65 \pm 5,51$ бала та $78,73 \pm 6,23$, а значення Me (25%; 75%) відповідно склали 80 (75; 83) бала та 81 (75; 84) бали.

Показники загального балу SPSPT не відрізнялися у молодшої та старшої групи ($Z = -1,073$; $p = 0,283$). Показники $M \pm SD$ загального балу SPSPT відповідно склали $79,15 \pm 5,38$ бала та $78,19 \pm 6,08$, а при значення Me (25%; 75%) відповідно склали 80 (77; 84) бала та 80 (74; 83) бала.

Розрахунок модифікованого t-критерію для визначення дискримінантної валідності встановив, що значення t-критерію були більшими за 1,75 для усіх пунктів анкети: 1 – 10,00; 2 – 15,00; 3 – 13,48; 4 – 16,89; 5 – 10,96; 6 – 13,74; 7 – 8,72; 8 – 14,21; 9 – 14,07; 10 – 13,29; 11 – 13,47; 12 – 12,65; 13 – 11,87; 14 – 13,98; 15 – 14,73; 16 – 20,26; 17 – 14,00. Відзначимо, що більше значення критерію відповідає кращій диференційній властивості пункту. Відповідно до отриманих результатів слід зробити висновок про те, що пункти, котрі аналізувалися, мають достатньо високою роздільною властивістю пункту. Аналіз усіх пунктів опитувальника вказує на високу дискримінантну валідність усього інструмента.

Перевірка надійності. Внутрішня узгодженість структурних елементів анкети оцінки задоволеністю фізичною терапією була високою, а значення α -Кронбаха становило 0,918. Кожний пункт анкети мав значний вплив на загальний результат. При почерговому виключенні окремих пунктів анкети значення α -Кронбаха поліпшувалося лише при виключенні п'ятого пункту анкети до 0,919 (табл. 3), проте це збільшення не було достатньо великим для виключення цього пункту анкети. При виключенні інших пунктів значення α -Кронбаха не поліпшувалося і знаходилося у діапазоні від 0,912 до 0,916. Значення кореляції між окремими структурними частинами та за-

гальним результатом варіювало від 0,578 (для 7 пункту анкети) до 0,785 (для пункту 16).

Між результатами загального балу опитувальника SPSPT першого і повторного анкетування не було виявлено статистично достовірних відмінностей ($Z = -0,636$; $p = 0,525$). Результати свідчать про високу надійність анкети (ρ Спірмена = 0,879, $p < 0,01$). Показники $M \pm SD$ загального балу SPSPT при першому анкетуванні склали $78,73 \pm 6,43$ бала, а при повторному $78,83 \pm 6,43$ бала. Значення Me (25%; 75%) відповідно склали 81,5 (74; 84) бала та 82 (74,25; 84) бала.

Значення КМО та тест Бартлетта засвідчили, що дані можна використовувати для **факторного аналізу** (КМО = 0,925; $\chi^2 = 1881,054$, $df = 136$, $p < 0,001$). За результатами факторного аналізу у структурі анкети виділено три фактори (табл. 3), які сумарно пояснюють 56,368% від загальної дисперсії.

Питання, котрі стосувалися доброзичливості та ввічливості фізичних терапевтів, поваги до фізичних терапевтів, дослухання до пацієнта, відпрацювання часу фізичними терапевтами мали найбільше значення у першому факторі. У другому факторі найбільше значення мали питання, котрі пов'язані з відсутністю труднощів при проходженні фізичної терапії і дотриманні плану, відповідності можливостей пацієнта до фізичної терапії, наявності інтересу у фізичних терапевтів до

Таблиця 3 – Результати аналізу внутрішньої узгодженості та факторного аналізу анкети SPSPT

Структурна частина анкети	Кореляція* між структурною частиною та загальним результатом	α -Кронбаха за умови виключення структурної частини	Результати факторного аналізу		
			Компоненти		
			I	II	III
1	0,599	0,913	0,591		
2	0,638	0,913			0,605
3	0,642	0,916			0,789
4	0,661	0,912	0,436		0,576
5	0,583	0,919		0,565	0,449
6	0,678	0,913	0,519	0,518	
7	0,525	0,914	0,647		0,411
8	0,647	0,912	0,703		
9	0,648	0,913	0,649		
10	0,597	0,913	0,550		
11	0,679	0,912	0,434	0,475	
12	0,625	0,913	0,483		0,414
13	0,589	0,913	0,735		
14	0,625	0,913	0,525		
15	0,672	0,914	0,435	0,670	
16	0,763	0,912		0,685	
17	0,648	0,913		0,731	

Примітка: * – коефіцієнт кореляції Спірмена при $p < 0,001$.

особистості пацієнта. У третьому факторі найбільше значення мали питання, котрі пов'язані з тим, що фізичний терапевт мав матеріали та обладнання, необхідні для завершення надання допомоги, та завжди давав пацієнту відчувати правильність діагнозу.

Дискусія.

Запропоновані українські версії анкет (рис. 1, рис. 2, рис. 3) пройшли усі етапи перекладу та міжкультурної адаптації, що відповідає міжнародним стандартам. До процесу була залучена достатня кількість перекладачів, редактор наукової літератури і група пацієнтів для проведення когнітивних інтерв'ю.

Перевірка статистичних гіпотез для підтвердження змістовної валідності (у тому числі зовнішньої) встановила достатню релевантність та вичерпність питань усіх опитувальників, оскільки у всіх заповнених анкетах не спостерігалось незаповнених пунктів, а мінімальних та максимальних балів для загальної оцінки було менше 15%.

Щодо опитувальника WAI-SR-C, то одне з попередніх досліджень [9] у сфері реабілітації встановило гарні відсотки кількості максимальних та мінімальних результатів, що вказало на відсутність «ефекту стелі та підлоги», а інше наявність [36]. Проте час анкетування у дослідженнях відрізнявся (третій день та перший), що могло вплинути на виникнення «ефекту стелі та підлоги». У інших дослідженнях цей ефект не досліджувався, хоча високі середні бали та великі стандартні відхилення свідчать про наявність ефектів стелі [37, 38].

Підтвердився також достатній рівень концептної валідності, оскільки не було встановлено відмінностей у загальних балах опитувальників між групами пацієнтів, котрі формувалися за статтю та віком. Водночас, перевірка дискримінантної валідності встановила, що пункти усіх трьох анкет мають достатньо високу роздільну властивість, а інструменти мають високу дискримінантну валідність.

Щодо опитувальника WAI-SR-C, то одне з попередніх досліджень у сфері реабілітації також встановило відсутність різниці у результатах загальних балів опитувальника між групами пацієнтів, котрі формувалися за статтю та віком [9].

Українські версії анкет володіють високими рівнями внутрішньої узгодженості, що вказує на їх надійність. Щодо опитувальника WAI-SR-C, то одне з попередніх досліджень [9] у сфері реабілітації встановило сильну внутрішню узгодженість (α -Кронбаха = 0,927). Інші роботи також вказують на сильну внутрішню узгодженість (α -Кронбаха = 0,91) [38]. Можливе пояснення високої внутрішньої узгодженості полягає в тому, що різні компоненти опитувальника впливають один на одного і підсилюють один одного в умовах тера-

пії. Це пояснення узгоджується з точкою зору Бордіна, що розвиток терапевтичного альянсу вимагає одночасного узгодження трьох аспектів альянсу [39]. У інших дослідженнях надійність повторного тестування також була високою [38].

Водночас, дослідники з Бразилії при дослідженні опитувальників WAI-C та WAI-T для сфери реабілітації відзначили прийнятну надійність, проблеми з внутрішньою узгодженістю (α -Кронбаха <0,70 для всіх підшкал). Дещо кращі властивості виявив WAI-T [36]. З іншої сторони, дослідники з Японії встановили адекватну внутрішню узгодженість опитувальника WAI-S-C у сфері фізичної терапії (α -Кронбаха = 0,88), чудову надійність для кожного пункту і високий коефіцієнт внутрішньокласної кореляції [40].

Проведений аналіз результатів процедури тест-ретест підтвердив високу надійність анкет.

Результати факторного аналізу, котрі представлені у попередніх дослідженнях вказують на те, що у сфері психологічної допомоги факторні моделі/структури WAI-SR-C мають від прийнятного до гарного рівня відповідності запропонованій теоретичній моделі «ціль – завдання - відносини» [41]. Щодо опитувальника WAI-SR-T, то дослідники з Китаю відзначили, що оригінальна трифакторна модель не підходила в контексті Гонконгу, а однофакторна модель з 10 елементами була найкращим рішенням [42].

Отримані результати для WAI-SR-C частково узгоджуються з запропонованою теоретичною моделлю «ціль – завдання - відносини». Так, перший фактор зокрема включав пункти № 4, № 6, та № 8, а за теоретичною моделлю домен «ціль» включає пункти № 4, № 6, № 8 та № 11. Слід відзначити, що пункт №4 входив і до інших факторів, проте мав меншу силу (табл. 1). Так, другий фактор зокрема включав пункти № 1, № 2, та № 10, а за теоретичною моделлю домен «завдання» включає пункти № 1, № 2, № 10 та № 12. Слід відзначити, що пункт № 10 входив до першого фактору також і мав там дещо більшу силу. Третій фактор зокрема включав пункти № 3 та № 7, а за теоретичною моделлю домен «відносини» включає пункти № 3, № 5 № 7 та № 9. Слід відзначити, що пункт № 7 входив до першого фактору також і мав там дещо більшу силу.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Виявлено достатню змістовну (у тому числі зовнішньої) та концептну валідність інструментів, високу роздільну властивість усіх пунктів опитувальників, високий рівень внутрішньої узгодженості та надійності. У структурі кожного інструмента виокремлено три фактори. Планується впровадження розроблених українських версій анкет для оцінювання рівня терапевтичного альянсу та задоволеності пацієнта у практику фізичної терапії та ерготерапії.

Оцінка терапевтичного альянсу – коротка переглянута версія для пацієнта (WAI-SR-C)

Інструкції: Цю анкету було розроблено для оцінки терапевтичного альянсу між Вами та фізичним терапевтом. Нижче наведено список тверджень і запитань стосовно досвіду роботи з фізичним терапевтом під час фізичної терапії. Деякі пункти стосуються безпосередньо Вашого фізичного терапевта. Подумайте про свій особистий досвід проходження фізичної терапії та оберіть відповідь, що найкраще його описує.
ВАЖЛИВО!!! Будь ласка, приділіть час, щоб уважно розглянути кожний пункт.

1. У результаті занять фізичною терапією я більш чітко розумію, як я можу досягти поставлених цілей.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

2. Те, що я роблю під час фізичної терапії, дає мені новий погляд на мою проблему.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

3. Я вважаю, що подобаюся фізичному терапевту як пацієнт.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

4. Ми з фізичним терапевтом співпрацюємо над встановленням цілей для моєї фізичної терапії.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

5. Ми з фізичним терапевтом поважаємо один одного.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

6. Ми з фізичним терапевтом працюємо над досягненням взаємно узгоджених цілей.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

7. Я відчуваю, що фізичний терапевт цінує мене.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

8. Ми з фізичним терапевтом згодні з тим, що для мене важливо працювати над собою.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

9. Я відчуваю, що фізичний терапевт піклується про мене, навіть коли я роблю те, що він не схвалює.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

10. Я відчуваю, що мої заняття фізичною терапією допоможуть мені досягти моїх цілей.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

11. Ми з фізичним терапевтом встановили гарне розуміння тих змін, які були б корисними для мене.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

12. Я вважаю, що спосіб роботи з моєю проблемою правильний.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

Reprinted by permission of the Society for Psychotherapy Research © 2016.

Рис. 1 – Українська версія анкети Оцінки терапевтичного альянсу для пацієнта у сфері фізичної терапії / ерготерапії (WAI-SR-C)

Оцінка терапевтичного альянсу – коротка переглянута версія для фізичного терапевта (WAI-SR-T)

Інструкції: Нижче наведено речення, які стосуються того, що фізичний терапевт може думати або відчувати щодо свого пацієнта. Читаючи речення, подумки вставте ім'я Вашого пацієнта після слова «пацієнт». Якщо твердження описує те, що ви завжди відчуваєте (або думаєте), обведіть цифру 5; якщо це рідко Вас стосується, обведіть цифру 1. Використовуйте цифри між ними, щоб описати варіації між цими крайнощами. **ВАЖЛИВО!!!** Будь ласка, приділіть час, щоб уважно розглянути кожний пункт.

1. Ми з пацієнтом погоджуємося з кроками, необхідними для поліпшення його / її ситуації.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

2. Я щиро піклуюся про добробут пацієнта.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

3. Ми з пацієнтом працюємо над досягненням взаємно узгоджених цілей.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

4. Ми з пацієнтом впевнені у користі нашої поточної діяльності у фізичній терапії.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

5. Я ціную пацієнта як особистість.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

6. Ми з пацієнтом встановили гарне розуміння того, які зміни будуть корисними для нього/неї.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

7. Ми з пацієнтом поважаємо один одного.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

8. У нас із пацієнтом є спільне сприйняття його/її цілей.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

9. Я поважаю пацієнта навіть коли він / вона робить те, що я не схвалюю.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

10. Ми з пацієнтом погоджуємося, що для нього/неї важливо працювати над собою.

①	②	③	④	⑤
рідко	іноді	досить часто	дуже часто	завжди

Reprinted by permission of the Society for Psychotherapy Research © 2016.

Рис. 2 – Українська версія анкети Оцінки терапевтичного альянсу для фізичного терапевта / ерготерапевта (WAI-SR-T)

Опитувальник Шкали оцінки задоволеності фізичною терапією							
Інструкції: Цю анкету було розроблено з метою оцінки рівня Вашої задоволеності отриманою фізичною терапією. Нижче наведено перелік тверджень про можливий досвід, отриманий людьми під час фізичної терапії або з фізичним терапевтом. Деякі пункти стосуються безпосередньо Вашого фізичного терапевта. Подумайте про свій досвід фізичної терапії та оберіть відповідь, що найкраще його описує. ВАЖЛИВО!!! Будь ласка, приділіть час, щоб уважно розглянути кожний пункт.							
ПИТАННЯ		ВІДПОВІДІ	Абсолютно згодний	Згодний	Невизначений	Не погоджуюсь	Категорично не згоден
1	Фізичний терапевт доступно та зрозуміло пояснив причини моєї фізичної терапії						
2	Я думаю, що фізичний терапевт мав матеріали та обладнання, необхідні для надання мені допомоги						
3	Фізичний терапевт завжди давав мені відчувати, що його діагноз був правильний						
4	Фізичний терапевт був ретельним під час мого лікування та обстеження						
5	У мене був вільний доступ до необхідних мені фізичних терапевтів для відгуків та зворотного зв'язку щодо моїх процедур фізичної терапії						
6	Мені не довелося довго чекати зустрічі з фізичним терапевтом після призначення мені фізичної терапії						
7	Мої фізичні терапевти ставилися до мене дуже доброзичливо та ввічливо						
8	Ті, хто забезпечували мою фізичну терапію, завжди відпрацьовували свій час впродовж мого лікування						
9	Фізичні терапевти завжди дослухалися до того, що я їм казав (-ла)						
10	Я не сумнівався (-лася) у здібностях фізичних терапевтів, які лікували мене						
11	Я був впевненим, що отримую необхідну мені фізичну терапію, не зазнаючи фінансових труднощів						
12	Я був дуже задоволений отриманою фізичною терапією						
13	Фізичні терапевти, які лікували мене, викликали повагу						
14	Під час моєї фізичної терапії мені дозволяли сказати все, що я вважав важливим						
15	Фізичні терапевти, які лікували мене, мали справжній інтерес до мене як до особистості						
16	Мої можливості повністю відповідали фізичній терапії, яку я отримав (-ла)						
17	Зважаючи на рівень задоволеності, моє проходження фізичної терапії і дотримання плану пройшли без труднощів						

Рис. 3 – Українська версія анкети Шкали оцінки задоволеності фізичною терапією / ерготерапією (SPSPT)

References

1. Vitomskyi V, Al-Hawamdeh K, Vitomska M, Lazariyeva O, Haidai O. The effect of incentive spirometry on pulmonary function recovery and satisfaction with physical therapy of cardiac surgery patients. *Adv Rehab*. 2021;35(1):9-16. doi: 10.5114/areh.2020.102020
2. Vitomskyi V, Balazh M, Vitomska M, Lazariyeva O, Sokołowski D, Muszkieta R, et al. Effect of incentive spirometry and inspiratory muscle training on the formation of the therapeutic alliance between physical therapists and cardiac surgery patients. *J Phys Educ Sport*. 2021;21(4):1929-34.
3. Vitomskyi V, Balazh M, Vitomska M, Martseniuk I, Lazariyeva O. Assessment of the relationship between therapeutic alliance and pulmonary function recovery in cardiac surgery patients undergoing physical therapy. *Sport mont*. 2021;19(S2):165-9.
4. Vitomskyi VV. Vplyv respiratornoho komponentu na zadovolenist fizychnoiu terapiieiu pislia kardiokhirurhichnykh vtruchan [The Influence of Respiratory Component on Satisfaction with Physical Therapy after Cardiosurgical Interventions]. *Ukr ž med biol sport*. 2021;6(4):142-148. doi: 10.26693/jmbs06.04.142
5. Crow R, Gage H, Hampson S, Hart J, Kimber A, Thomas H. The role of expectancies in the placebo effect and their use in the delivery of health care: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 1999;3(3): 1-96. PMID: 10448203. doi: 10.3310/hta3030
6. Fuentes J, Armijo-Olivo S, Funabashi M, Miciak M, Dick B, Warren S, et al. Enhanced therapeutic alliance modulates pain intensity and muscle pain sensitivity in patients with chronic low back pain: An experimental controlled study. *Physical Therapy*. 2014;94:477-489. PMID: 24309616. doi: 10.2522/ptj.20130118
7. Bordin ES. Theory and Research on the Therapeutic Working Alliance: new Directions. In: Weiner IB, Series ed. *The Working Alliance: theory, Research, and Practice*. NY: Wiley; 1994. 13-37.
8. Bordin ES. The generalizability of the psychoanalytic concept of the working alliance. *Psychotherapy: Theory, Research and Practice*. 1979;16:252-260. doi: 10.1037/h0085885
9. Paap D, Schrier E, Dijkstra PU. Development and validation of the Working Alliance Inventory Dutch version for use in rehabilitation setting. *Physiother Theory Pract*. 2019 Dec;35(12):1292-1303. PMID: 29733745. doi: 10.1080/09593985.2018.1471112
10. Martin DJ, Garske JP, Davis MK. Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *J Consulting Clin Psychol*. 2000;68(3):438-450. PMID: 10883561. doi: 10.1037/0022-006X.68.3.438
11. Mercer SW, Maxwell M, Heaney D, Watt G. The consultation and relational empathy (CARE) measure: development and preliminary validation and reliability of an empathy-based consultation process measure. *Family practice*. 2004;21(6):699-705. PMID: 15528286. doi: 10.1093/fampra/cmh621
12. Hall MA, Zheng B, Dugan E, Camacho F, Kidd KE, Mishra A, et al. Measuring patients' trust in their primary care providers. *Med Care Res Rev*. 2002;59(3):293-318. PMID: 12205830. doi: 10.1177/1077558702059003004
13. Hall AM, Ferreira PH, Maher CG, Latimer J, Ferreira ML. The influence of the therapist-patient relationship on treatment outcome in physical rehabilitation: a systematic review. *Physical therapy*. 2010;90(8):1099-110. PMID: 20576715. doi: 10.2522/ptj.20090245
14. Lawford B, Bennell KL, Campbell PK, Kasza J, Hinman RS. Therapeutic alliance between physiotherapists and patients with knee osteoarthritis consulting via telephone: a longitudinal study. *Arthritis Care Res*. 2019;27:S303-4. doi: 10.1016/j.joca.2019.02.699
15. Cleary PD, McNeil BJ. Patient satisfaction as an indicator of quality care. *Inquiry*. 1988;25:25-36.
16. Hush JM, Cameron K, Mackey M. Patient satisfaction with musculoskeletal physical therapy care: a systematic review. *Phys Ther*. 2011;91(1):25-36. PMID: 21071504. doi: 10.2522/ptj.20100061
17. Hush JM, Lee H, Yung V, Adams R, Mackey M, Wand BM, et al. Intercultural comparison of patient satisfaction with physiotherapy care in Australia and Korea: an exploratory factor analysis. *J Man Manip Ther*. 2013;21(2):103-112. PMID: 24421620. PMCID: PMC3649357. doi: 10.1179/2042618613Y.0000000030
18. Hays RD, Larson C, Nelson EC, Batalden PB. Hospital quality trends: a short-form patient-based measure. *Med Care*. 1991;29:661-668. PMID: 2072771. doi: 10.1097/00005650-199107000-00006
19. Marshall GN, Hays RD, Sherbourne CD, Wells KB. The structure of patient satisfaction with outpatient medical care. *Psychol Assess*. 1993;5:477-483. doi: 10.1037/1040-3590.5.4.477
20. Ware JE Jr, Snyder MK, Wright WR, Davies AR. Defining and measuring patient satisfaction with medical care. *Eval Program Plann*. 1983;6:247-263. doi: 10.1016/0149-7189(83)90005-8
21. Ampiah PK, Ahenkorah J, Karikari M. Patients' Satisfaction With Inpatient Orthopedic Physiotherapy Services at a Tertiary Hospital in Ghana. *J Patient Experience*. 2019;6(3):238-246. PMID: 31535013. PMCID: PMC6739682. doi: 10.1177/2374373518793144
22. Casserley-Feeney SN, Phelan M, Duffy F, Roush S, Cairns MC, Hurley DA. Patient satisfaction with private physiotherapy for musculoskeletal pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:50. PMID: 18412974. PMCID: PMC2359748. doi: 10.1186/1471-2474-9-50

23. Hills R, Kitchen S. Satisfaction with outpatient physiotherapy: focus groups to explore the views of patients with acute and chronic musculoskeletal conditions. *Physiother Theory Pract.* 2007;23(1):1-20. PMID: 17454795. doi: 10.1080/09593980601023705
24. Hatcher RL, Gillaspay JA. Development and validation of a revised short version of the Working Alliance Inventory. *Psychother Res.* 2006;16(1):12-25. doi: 10.1080/10503300500352500
25. Horvath AO. Empirical validation of Bordin's pan theoretical model of the alliance: The Working Alliance Inventory perspective. In: Horvath AO, Greenberg LS, Eds. *The working alliance: Theory, research and practice.* NY: Wiley; 1994. p. 109-130.
26. Munder T, Wilmers F, Leonhart R, Linster HW, Barth J. Working Alliance Inventory-Short Revised (WAI-SR): psychometric properties in outpatients and inpatients. *Clin Psychol Psychother.* 2010;17(3):231-239. PMID: 20013760. doi: 10.1002/cpp.658
27. Hatcher RL, Lindqvist K, Falkenström F. Psychometric evaluation of the working alliance inventory-therapist version: Current and new short forms. *Psychother Res.* 2020;30(6):706-717. PMID: 31621525. doi: 10.1080/10503307.2019.1677964
28. Monnin D, Perneger TV. Scale to measure patient satisfaction with physical therapy. *Physical Ther.* 2002;82(7):682-691. PMID: 12088465. doi: 10.1093/ptj/82.7.682
29. Vitomskyi VV, Al-Hawamdeh KM, Vitomska MV, Gavreliuk SV. Porivniannia pokaznykiv terapevtychnoho aliansu za rezultatamy anketuvannya kardiokhirurhichnykh patsientiv ta yikh fizychnykh terapevtiv [Comparison of the Therapeutic Alliance Indicators according to the Results of the Survey of Cardiosurgical Patients and their Physical Therapists]. *Ukr Ž Med Biol Sport.* 2020;5(6):275-281. doi: 10.26693/jmbs05.06.275
30. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2010 Jul 1;63(7):737-745. PMID: 20494804. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.02.006
31. Pavlova IuO, Fedorovych OB, Perederiy AV, Tymruk-Skoropad KA. Rozroblennia ukraïnskoi versii indeksu nepovnospravnosti Osvestri - mizhkulturna adaptatsiia ta validyzatsiia instrumenta [Development of the Ukrainian Version of Oswestry Disability Index - Intercultural Adaptation and Validation of the Tool]. *UJMBS.* 2021;4(31):300-309. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs06.03.300
32. Dubina IN. *Matematicheskie osnovy empiricheskikh social'no-ekonomicheskikh issledovanij: uchebnoe posobie* [Mathematical foundations of empirical socio-economic research: textbook]. Barnaul: Publishing house Alt University; 2006. 263 p. [Russian]
33. Möller-Leimkühler AM, Dunkel R, Müller P, Pukies G, de Fazio S, Lehmann E. Is patient satisfaction a unidimensional construct? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002 Feb;252(1):19-23. PMID: 12056577. doi: 10.1007/s004060200003
34. Baker R, Whitfield M. Measuring patient satisfaction: a test of construct validity. *BMJ Quality Safety.* 1992 Jun 1;1(2):104-109. PMID: 10172105. PMCID: PMC1054973. doi: 10.1136/qshc.1.2.104
35. Chahal H, Mehta S. Modeling patient satisfaction construct in the Indian health care context. *Int J Pharmaceut Healthcare Marketing.* 2013 Mar 29;7(1):75-92. doi: 10.1108/17506121311315445
36. Araujo AC, Filho RN, Oliveira CB, Ferreira PH, Pinto RZ. Measurement properties of the Brazilian version of the Working Alliance Inventory (patient and therapist short-forms) and Session Rating Scale for low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2017;30(4):879-887. PMID: 28282795. doi: 10.3233/BMR-160563
37. Babatunde F, MacDermid J, MacIntyre N. Characteristics of therapeutic alliance in musculoskeletal physiotherapy and occupational therapy practice: a scoping review of the literature. *BMC Health Serv Res.* 2017 May 30;17(1):375. PMID: 28558746. PMCID: PMC5450083. doi: 10.1186/s12913-017-2311-3
38. Paap D, Dijkstra PU. Working Alliance Inventory-Short Form Revised. *J Physiother.* 2017 Apr;63(2):118. PMID: 28336298. doi: 10.1016/j.jphys.2017.01.001
39. Stinckens N, Ulburghs A, Claes L. De werkalliantie als sleutelement in het therapiegebeuren. Meting met behulp van de WAV-12: de Nederlandse vertaling van de Working Alliance Inventory. *Tijdschr Klin Psychol.* 2009;39:44-60.
40. Takasaki H, Miki T, Hall T. Development of the Working Alliance Inventory-Short Form Japanese version through factor analysis and test-retest reliability. *Physiother Theor Pract.* 2020;36(3):444-449. PMID: 29913071. doi: 10.1080/09593985.2018.1487492
41. Munder T, Wilmers F, Leonhart R, Linster HW, Barth J. Working Alliance Inventory-Short Revised (WAI-SR): psychometric properties in outpatients and inpatients. *Clin Psychol Psychother.* 2010 May;17(3):231-9. PMID: 20013760. doi: 10.1002/cpp.658
42. Hsu S, Yu CK. A Hong Kong study of working alliance inventory short form-therapist. *Asia Pacific J Counsel Psychother.* 2017 Jul 3;8(2):87-100. doi: 10.1080/21507686.2017.1313285

UDC 616.12-039-089.8:615.825

Development of Ukrainian Versions of the Working Alliance Inventory and Scale to Measure Patient Satisfaction with Physical Therapy on the Basis of Surveys of Cardiosurgical Patients

Vitomskyi V. V., Vitomska M. V., Vasylenko Ye. V.

Abstract. *The purpose of the study is to conduct intercultural adaptation of the questionnaires for the assessment of the therapeutic alliance, satisfaction with physical therapy in the Ukrainian language and verification of the validity and reliability of these versions of the tools.*

Materials and methods. The study involved 250 patients (32.4% – women; Me (25%; 75%) values of age 63 (56; 69) years) who underwent heart surgery on the basis of the State Institution “Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine” (Kyiv), as well as 10 employees of the Department of Physical Therapy and Occupational Therapy of the National University of Physical Education and Sport of Ukraine. Three tools were used in the work. The first one was the Working Alliance Inventory for the patient, namely the SR Hatcher Client form (WAI-SR-C). The Hatcher Therapist form (WAI-S-T), which consists of 10 items, was used for specialists (physical therapists). An adapted version questionnaire of the Scale patient satisfaction with physical therapy (SPSPT) adapted by Ampiah P. K. and co-authors was taken for translation into Ukrainian. The questionnaire includes 17 items.

Results and discussion. The proposed versions of the questionnaires went through all stages of translation and intercultural adaptation, which meets international standards. A sufficient number of translators, a science editor and a group of patients were involved in the process to conduct cognitive interviews. The test of statistical hypotheses to confirm the content validity (including face validity) found sufficient relevance and completeness of the questions of all questionnaires, as all completed questionnaires did not contain blank items, and the minimum and maximum scores (floor and ceiling effects) for the overall score were less than 15%. A sufficient level of construct validity was also confirmed, as no differences were found in the overall scores of the questionnaires between the groups of patients who were formed by sex and age. At the same time, the verification of discriminant validity found that the items of all three questionnaires have a sufficiently high resolution property, and the instruments have a high discriminant validity. Ukrainian versions of the questionnaires have high levels of internal consistency, which indicates their reliability. The analysis of the results of the test-retest procedure confirmed the high reliability of the questionnaires. There are three factors in the structure of each tool.

Conclusion. The developed Ukrainian versions of the questionnaires can be used to assess the level of therapeutic alliance and patient satisfaction in the field of physical therapy and occupational therapy.

Keywords: physical therapy, occupational therapy, therapeutic exercises, therapeutic alliance, satisfaction, cardiac rehabilitation.

ORCID and contributionship:

Volodymyr V. Vitomskyi : 0000-0002-4582-6004^{A,F}Maryna V. Vitomska : 0000-0002-5163-3954^{B,D,E}Yevhen V. Vasylenko : 0000-0002-8798-481X^{B,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Volodymyr V. Vitomskyi

National University of on Physical Education and Sport,
Physical Therapy and Occupational Therapy Department
1, Fizkultury St., Kyiv 03150, Ukraine
tel: +380442876405, e-mail: vitomskiyvova@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.248

УДК 612.13:616.008.1,6,9+055+059

Коритко З. І.¹, Майструк М. І.², Гайдук О. А.³,
Примачок Л. Л.⁴, Чорненька Г. В.¹, Матвіїв В. І.¹

ОСОБЛИВОСТІ ФІЗИЧНОГО СТАНУ І ЗДОРОВ'Я ТА ПЛАНУВАННЯ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ЧОЛОВІКІВ ДРУГОГО ЗРІЛОГО ВІКУ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

¹ Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна

² Хмельницький національний університет, Україна

³ Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна

⁴ КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, Рівне, Україна

З метою планування заходів з відновлення здоров'я чоловіків другого зрілого віку хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з цукровим діабетом, виникла необхідність у вивченні особливостей їхнього фізичного стану, функціональних можливостей організму та резервів для врахування їх у складанні індивідуальних програм з фізичної реабілітації.

Матеріал та методи. Обстежено дві групи чоловіків: основна група віком $51,2 \pm 4,8$ роки ($n=30$) хворих на артеріальну гіпертензію, асоційовану з цукровим діабетом, та контрольна група здорових чоловіків віком $49,8 \pm 5,1$ роки ($n=20$). Досліджено рівень здоров'я за оцінкою ступеня депресії за шкалою PHQ-9; показники морфо-функціонального стану організму (індекс маси тіла, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск) та його резервів за показниками індексу Робінсона, коефіцієнту економичності кровообігу, адаптаційного потенціалу. У всіх обстежуваних досліджено особливість параметрів крові за показниками вуглеводного обміну (глюкоза, ммоль/л; глікований гемоглобін (HbA1c,%); інсулін, мкОд/мл; індекс НОМА, Од) та ліпідного спектру (холестерин, ммоль/л; рівень тригліцеридів, ммоль/л; ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ммоль/л; ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ммоль/л; ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ммоль/л; індекс атерогенності (ІА), од); а також проведено оцінку ризику передчасної смерті від серцево-судинних катастроф за індексом SCORE.

Результати. У хворих на артеріальну гіпертензію і цукровий діабет, у порівнянні із їх здоровими однолітками, виявлений вищий рівень депресії за шкалою PHQ-9 (на 98,1%, $p < 0,01$), знижені адаптаційні можливості та резерви серцево-судинної системи, що підтверджувалося підвищенням рівня показників індексу Робінсона (на 42,8%, $p < 0,001$) і коефіцієнту економичності кровообігу (на 62,7%, $p < 0,01$). У чоловіків основної групи у порівнянні із здоровими чоловіками контрольної групи порушені параметри вуглеводного обміну

та показники ліпідного спектру і виявлений підвищений ризик кардіоваскулярних ускладнень та передчасної смерті за величиною індексу SCORE (на 341,4%, $p < 0,01$).

Висновки. Виявлені особливості впливу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету на окремі параметри фізичного стану і здоров'я у чоловіків другого зрілого віку зробить можливим врахувати їх при розробці програми з фізичної реабілітації та зробити акцент на їх корекції.

Ключові слова: фізична терапія, вуглеводний обмін, ліпідограма, серцево-судинна система.

Дана робота є ініціативним дослідженням.

Вступ. Відомо, що на даний час хронічні неінфекційні захворювання є найбільш поширеною причиною смерті у світі, серед яких найчастіше зустрічаються цукровий діабет (ЦД) та артеріальна гіпертензія (АГ), які значно погіршують якість життя хворого та в подальшому є летальними. Зачасту, дані захворювання є коморбідними. У більшій половині випадків ЦД індукує розвиток АГ [1], а разом з тим, захворювання на АГ досить часто може бути першою клінічною ознакою ЦД. Однак, при поєднанні АГ і ЦД 2 типу відмічається комплекс не лише гемодинамічних змін, характерних для АГ, а й спостерігаються специфічні для ЦД порушення вуглеводного та ліпідного обміну. При ЦД 2 типу АГ є частиною метаболічного синдрому (МС), який проявляється наявністю резистентності до інсуліну, гіперінсулінемією, дисліпидемією, аномаліями системи згортання крові і ожирінням, яке часто передуює розвитку ЦД і, крім того, сприяє більш ранньому розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [2, 3].

Рушійними для виникнення АГ при ЦД є його ускладнення діабетичною нефропатією, значними метаболічними порушеннями та порушеннями вуглеводного обміну, що сприяє розвитку ожиріння, склерозу судин, макро- та мікроангіопатіям та серцево-судинної (СС) патології [4].

Близько 90% хворих ЦД страждають на діабет 2 типу, тобто, переважно, це доросле населення світу. Зокрема АГ, на фоні ускладнень, що прогресують в організмі пацієнта, діагностується через 10-15 років від часу маніфестації ЦД – тобто припадає на другий зрілий чи похилий віковий періоди [5]. У таких хворих, які переважно ведуть малорухомий та ощадний для організму спосіб життя, який змінюється періодами високої, інколи надграничної фізичної активності для неадаптованого організму, можуть призвести до гострих патологічних станів – різних форм гострої цереброваскулярної хвороби чи гострої ІХС та смерті [6].

Зазначені ускладнення якісно впливають на спосіб життя пацієнта і ведуть до гіподинамії та подальшого прогресування патологій, тому одним із актуальних медико-соціальних питань є пошук способів запобігання розвитку та протидії прогресуванню АГ, асоційованої з ЦД та їх ускладненням, в тому числі й засобами фізичної реабілітації (ФР).

Оскільки, у складному процесі реабілітації має брати участь мультидисциплінарна команда фахівців, від узгодженої роботи якої залежить успіх відновлення здоров'я пацієнта, то для складання індивідуальної програми ФР необхідно мати морфофункціональний профіль пацієнта, для виокремлення проблем у його здоров'ї, яким слід приділити особливу увагу для корекції.

Метою дослідження стало вивчення особливостей фізичного стану, функціональних можливостей організму та резервів чоловіків другого зрілого віку хворих на АГ, асоційовану з ЦД для врахування їх у складанні індивідуальних програм з фізичної реабілітації.

Матеріал та методи дослідження. До досліджень залучено дві групи чоловіків: основна група (ОГ) віком $51,2 \pm 4,8$ років ($n=30$) хворих на АГ, асоційовану з ЦД та контрольна група (КГ) здорових чоловіків віком $49,8 \pm 5,1$ років ($n=20$). Дослідження проводились на базі ендокринологічного відділення Львівського клінічного центру ендокринології та Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру, на базі кафедри легкої атлетики Львівського державного університету фізичної культури імені Івана Боберського та у реабілітаційному відділенні Хмельницького обласного госпіталю ветеранів війни.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Усі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів досліджен-

ня та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критеріями включення в дослідження були: наявність встановленого діагнозу «гіпертензія» (I-II ступеня) і «цукровий діабет» другого типу, вік від 36 до 60 років, інформована згода пацієнта. Критеріями виключення з дослідження були: вік (менше ніж 36 і понад 60 років), наявність інших діагностованих соматичних захворювань, психічні та поведінкові розлади внаслідок зловживання алкогольними та наркотичними засобами.

Досліджено рівень здоров'я за оцінкою ступеня депресії за шкалою PHQ-9 [7]; показники фізичного стану (ФС) організму (індекс маси тіла [8], частота серцевих скорочень, артеріальний тиск) та його резервів за показниками індексу Робінсона (ІР, у.о.), коефіцієнту економічності кровообігу (КЕК, у.о.); адаптаційного потенціалу (АП, у.о.) [9]. За допомогою автоматичного гематологічного аналізатора у всіх обстежуваних досліджено особливості параметрів крові за показниками вуглеводного обміну (глюкоза, ммоль/л; глікований гемоглобін (HbA1c,%); інсулін, мкОд/мл; індекс НОМА, Од) [10] та показниками ліпідного профілю (холестерин, ммоль/л; рівень тригліцеридів, ммоль/л; ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ммоль/л; ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ммоль/л; ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ммоль/л; індекс атерогенності (ІА), од) [8,11]. Крім того, також проведено оцінку ризику передчасної смерті від СС катастроф за індексом SCORE [12].

Комп'ютерне опрацювання результатів досліджень проводили з використанням MS Excel 2007 та статистичної програми SPSS 11.5 з визначенням значущості різниці за критеріями Вілкоксона та Мана-Уїтні.

Результати дослідження. Морфологічні та функціональні особливості обстежених груп подано у **табл. 1**, а відмінності між показниками, які характеризують морфо-функціональний стан (%) у чоловіків ОГ у порівнянні КГ представлені на **рис. 1**.

Таблиця 1 – Особливості морфо-функціональних показників хворих на АГ і ЦД ($M \pm m$)

Показники	ОГ (n = 30)	КГ (n = 20)	t	p
Вік хворих, роки	51,2±4,8	49,8±5,1	0,200	0,842
Маса тіла, кг	76,38±11,17	81,9±8,9	0,386	0,700
Зріст, см	173,8±6,71	176±4,8	0,267	0,790
ІМТ, кг/м ²	25,29±3,2	27,4±2,2	0,543	0,589
САТ, мм рт.ст.	162,2±8,6	130±4,9	3,253	0,002
ДАТ, мм рт.ст.	91,2±8,1	80±9,6	0,892	0,375
ЧСС, ск./хв.	80,2±7,3	70±7,5	0,975	0,333

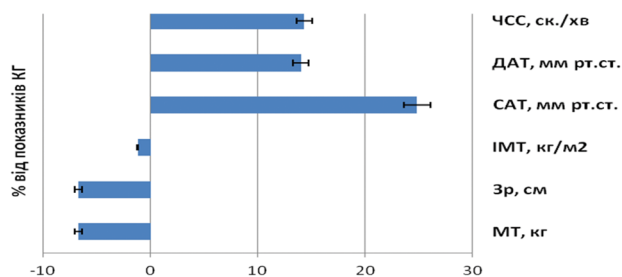


Рис. 1 – Відмінність показників морфо-функціонально-го стану між досліджуваними ОГ і КГ (%)

Чоловіки другого зрілого віку, хворі на АГ і ЦБ, на момент обстеження не відрізнялися за морфологічними показниками від здорових чоловіків КГ. У них майже не було зайвої ваги, оскільки ІМТ ледь перевищував допустимі норми (18,5-24,9 кг/м²) і в чоловіків ОГ (25,29±3,2 кг/м²), і в чоловіків КГ (27,4±2,2 кг/м²). Чоловіки ОГ, у порівнянні з КГ, мали тенденцію до зростання величини ЧСС (на 14,3%) і ДАТ (на 14%) ($p > 0,05$), але суттєво відрізнялися лише за величиною САТ (на 24,8%, $p < 0,01$), оскільки у них діагностовано помірну гіпертензію (II ступінь).

Разом з тим, у чоловіків ОГ були знижені резерви СС системи, про що свідчили високі показники ІР, які були значно збільшені відносно показників у КГ (на 42,86,3%, $p < 0,01$). Так само про перевантаження у системі кровообігу (перевтома, надмірна робота серця тощо) у досліджуваних ОГ свідчив підвищений КЕК (на 62,7%, $p < 0,01$) (табл. 2, рис. 2.).

Таблиця 2 – Особливості показників ФС, рівня депресії та ризику передчасної смерті від СС катастроф хворих на АГ і ЦД (М±m)

Показники	ОГ (n = 30)	КГ (n = 20)	t	p
ІР, ум.од.	130,08±3,1	91,1±11,06	3,394	0,001
КЕК, ум.од.	5694,2±320,1	3500±586,3	3,285	0,002
АП, ум.од.	2,99±0,31	2,78±0,41	0,447	0,656
РНQ-19, бали	14,38±2,07	7,26±1,1	2,785	0,007
SCORE, %	7,37±2,01	1,67±0,8	2,635	0,010

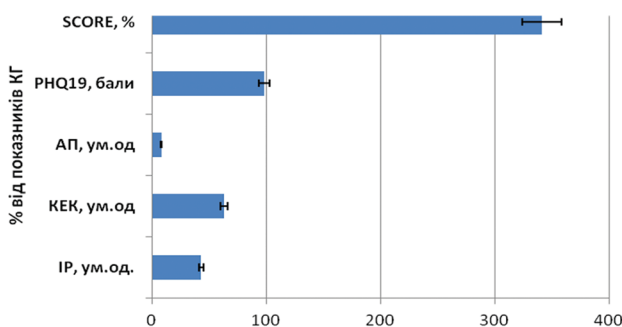


Рис. 2 – Відмінність показників ФС, рівня депресії та ризику передчасної смерті від СС катастроф між досліджуваними ОГ і КГ (%)

Слід відзначити, що помірна АГ у представників ОГ серйозно не вплинула здатність організму адаптуватися до змін середовища, оскільки величина АП у чоловіків, хворих на АГ і ЦД, не відрізнялася від вікової норми для здорових чоловіків. Величина АП у обох групах вказувала на «напругу механізмів адаптації», які корегуються оздоровчими та профілактичними заходами.

Показники здоров'я пацієнтів обох груп за шкалою депресії РНQ-19 та параметри оцінки ризику передчасної смерті від серцево-судинних катастроф за індексом SCORE (табл. 2., рис. 2) свідчили про значно вищий рівень депресії у чоловіків ОГ, у порівнянні з КГ (на 98,1%, $p < 0,01$) та вищу у 4,5 рази небезпеку передчасної смерті від СС катастроф у найближчі 10 років.

Встановлено, що чоловіки, хворі на АГ і ЦД, на момент обстеження мали середній рівень депресії (10–14 балів) за шкалою депресії РНQ-19, який вже переходив у окремих хворих у середньотяжкий рівень. Слід відзначити, що і у здорових чоловіків КГ цієї вікової категорії також було діагностовано легкий ступінь депресії (5–9 балів).

Особливо значні відмінності були відмічені у досліджуваних груп за показниками вуглеводного та ліпідного обміну (табл. 3, рис. 3). Усі показники, які характеризують ці види метаболізму у хворих на АГ і ЦД, суттєво відрізнялися від референтних даних для здорових людей і свідчили про серйозні порушення у них вуглеводного та жирового обміну.

Таблиця 3 – Особливості показників вуглеводного обміну та ліпідного профілю у хворих на АГ і ЦД (М±m)

Показники	ОГ (n = 30)	КГ (n = 20)	t	p
Глюкоза, ммоль/л	12,8±2,7	5,68±1,2	2,410	0,018
НbA1c, %	14,7±3,8	5,4±2,1	2,142	0,035
Інсулін, мкОд/мл	28,6±6,5	12,2±4,8	2,030	0,046
Індекс НОМА	16,3±4,2	4,09±2,9	2,392	0,019
Холестерин, ммоль/л	8,91±2,15	5,62±1,02	1,409	0,163
ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,17	1,67±0,21	2,295	0,025
ЛПНЩ, ммоль/л	4,78±0,41	3,78±0,29	1,991	0,050
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,78±0,12	0,67±0,09	0,733	0,466
Тригліцериди, ммоль/л	3,72±0,16	1,37±1,15	2,024	0,047
ІА, од	7,74±2,11	2,37±1,67	1,999	0,049

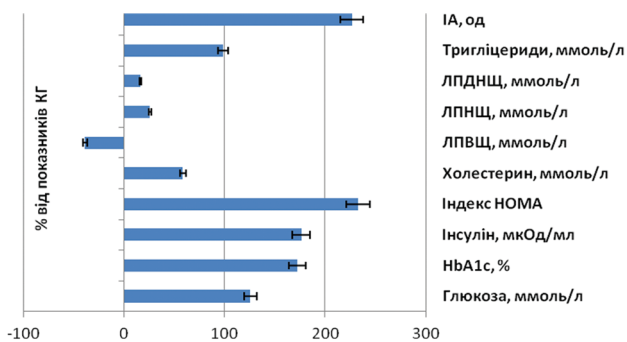


Рис. 3 – Відмінність показників вуглеводного обміну та ліпідного профілю між досліджуваними ОГ і КГ (%)

Разом з тим, попри те, що у чоловіків КГ групи окремі показники вуглеводного обміну та ліпідного профілю (рівень інсуліну, індекс НОМА, рівень холестерину та ЛПНЩ) також відрізнялися від референтних даних для здорових людей, відмінності від норми за цими та всіма іншими показниками у чоловіків КГ були значно менші, ніж у чоловіків ОГ, які хворіли на АГ, асоційовану з ЦД.

Обговорення результатів дослідження. Результати роботи показали доцільність складання вихідного профілю хворих (за показниками ФС та резервів організму, а також особливостей обміну речовин) для розробки реабілітаційної програми не керуючись лише відмінністю цих показників від норми (референтних даних), а зважаючи на відмінності цих параметрів від осіб такого ж віку, які ведуть активний спосіб життя і вважають себе здоровими. Такий підхід дає можливість врахувати параметри, які окреслюють вікові проблеми і не є характерними лише для осіб з маніфестованими захворюваннями, зокрема АГ і ЦД. Так, у здорових чоловіків КГ, які ведуть здоровий спосіб життя (оскільки на момент обстеження були початківцями у секції оздоровчої ходьби), було виявлено підвищений рівень інсуліну та індексу НОМА, що свідчить про наявність у них толерантності до глюкози і потенційної небезпеки розвитку МС та загрози в майбутньому появи ЦД, хоча на момент обстеження рівень НbA1c у них свідчив про відсутність коливань у крові концентрації глюкози в останні три місяці (табл. 3) [11, 13]. Вище оптимального рівня у них була також концентрація холестерину та ЛПНЩ, що не можна було пояснити лише порушеннями у харчуванні, оскільки рівень тригліцеридів, ЛПВЩ та показники індексу атерогенності у чоловіків КГ були в нормі і не свідчили про підвищений ризик розвитку СС патології, що було підтверджено низьким індексом SCORE [12].

Попри те, що у чоловіків КГ не було діагностовано АГ, величина ІР і АП свідчила про знижений енергопотенціал серця і резерви СС системи у здорових чоловіків другого зрілого віку [14, 15].

Особливо неочікувано було отримати дані, що у здорових чоловіків, які фізично активні, і як видно із біохімічних досліджень, ведуть здоровий спосіб життя з адекватним харчуванням, виявлено легкий ступінь депресії [11]. Все це дало підставу вважати окремі відмінності у досліджуваних параметрах від референтних значень, знайдені чоловіків КГ, віковою «нормою» (чи особливістю) і не використовувати їх як маркери у відслідкуванні ефективності реабілітаційного втручання.

У зв'язку з цим, очевидно, що при складанні реабілітаційної програми слід звернути увагу на нормалізацію показників артеріального тиску (АТ) і рівня глюкози та інсуліну, а також ліпідного спектру, у чому мають об'єднати свої зусилля фізичний терапевт і дієтолог, оскільки показники ліпідограми свідчать про порушення у харчуванні у хворих на АГ і ЦД. До дозування фізичних навантажень (ФН) при АГ треба підходити дуже обережно, чітко відслідковуючи обсяг та тривалість ФН з використанням критеріїв адекватності ФН до функціональних можливостей організму [16], тому доцільна консультація фізіолога-реабілітолога. Адекватно дозовані ФН дадуть можливість знизити у хворих чоловіків на АГ і ЦД не лише показники АТ, нормалізувати параметри ліпідного спектру і вуглеводного обміну, а й суттєво знизити ризик передчасної смерті від СС катастроф, оскільки адекватно підібрані ФН знизять рівень індексу SCORE, в розрахунок, якого входить ще й рівень загального холестерину [12, 16]. До складання реабілітаційної програми треба долучити також психолога, оскільки середній і середньо важкий рівень депресії хворим складно подолати лише за допомогою активізації рухової активності (РА) і ФН, оскільки легкий ступінь депресії характерний для цієї вікової норми чоловіків, які ведуть здоровий спосіб життя і мають достатній, на їх переконання, обсяг РА [7].

Очевидно, що складний процес зменшення проявів захворювання і відновлення здоров'я у чоловіків другого зрілого віку, хворих на АГ, асоційовану з ЦД, має відбуватися за участю мультидисциплінарної команди фахівців: кардіолога, ендокринолога, фізичного терапевта, фізіолога, дієтолога та психолога, врахування рекомендацій яких дасть можливість суттєво покращити ФС хворих і знизити ризик передчасної смерті від СС патологій.

Висновки. Виявлені особливості впливу артеріальної гіпертензії та цукрового діабету на окремі параметри фізичного стану і здоров'я у чоловіків другого зрілого віку зробить можливим врахувати їх при розробці програми з фізичної реабілітації та зацентрувати увагу на їх корекції.

У моніторингу ефективності фізичної реабілітації слід відслідковувати не лише показники, які характерні для основного захворювання, але й

інші маркерні параметри (енергопотенціал серця та економізацію кровообігу, індекс SCORE), а також звертати увагу на рівень депресії, від зниження проявів якої значно підвищується ефективність процесу відновлення здоров'я пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з розробкою та впровадженням реабілітаційної програми для чоловіків другого зрілого віку хворих на гіпертензію, асоційовану з цукровим діабетом.

References

- Correia JC, Lachat S, Lagger G, Chappuis F, Golay A, Beran D; COHESION Project. Interventions targeting hypertension and diabetes mellitus at community and primary healthcare level in low- and middle-income countries: a scoping review. *BMC Public Health*. 2019;19: 1542. PMID: 31752801. PMCID: PMC6873661. doi: 10.1186/s12889-019-7842-6
- Mankovskyy BN. Rasprostranennost arterialnoy gypertenzyi u kontrol AD u bolnykh SD 2 tipa [Prevalence of arterial hypertension and blood pressure control in patients with type 2 diabetes]. *Liky Ukrayiny*. 2011;6(152):17-8. [Russian]
- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian J Cardiol*. 2018;34(5):575–84. PMID: 29459239. PMCID: PMC5953551. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005
- Koval SM, Pershyna KS, Starchenko TG. Kombinovana terapiya khvorykh na gipertonichnu khvorobu v poednanni iz tsukrovym diabetom 2 tipu [Combination therapy for patients with hypertension in combination with type 2 diabetes mellitus]. *Ukr Terapevt Zh*. 2013;1:24-7. [Ukrainian]
- Pavlou DI, Paschou SA, Anagnostis P, Spartalis M, Spartalis E, Vryonidou A, et al. Hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: Targets and management. *Maturitas*. 2018;112:71–7. PMID: 29704920. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.03.013
- Mahlovanyy AV, Hrynovets VS, Kuninets OB, Chervinska LO, Hrynovets IS, Mahlovana GM, et al. *Principles of physical rehabilitation in medicine*. Lviv; 2019. 70 p.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613. PMID: 11556941. PMCID: PMC1495268. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
- About Adult BMI [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html
- Korytko Z. *Medyko-biologichni osnovy rukhovoyi aktyvnosti: navch posib*. [Medico-biological bases of motor activity: textbook. way] Lviv: LDUFK im Ivana Boberskogo; 2020. 223 s. [Ukrainian]
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-9. PMID: 10938049. PMCID: PMC27455. doi: 10.1136/bmj.321.7258.412
- Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FERHDL). *Clin Biochem*. 2001;34:583–8. doi: 10.1016/S0009-9120(01)00263-6
- Shkala SCORE [SCORE scale] [Internet]. [Russian] . Available from: <https://www.cardioc.ru/patsientam/shkala-score.php>
- Chyzhova VP. Prediabetichni porushennya vuglevodnogo obminu: peredumovy i mekhanizmy rozvytku, zv'yazok z chynnykamy kardiovaskulyarnogo ryzyku, shlyakhy korektsiyi [Prediabetic disorders of carbohydrate metabolism: preconditions and mechanisms of development, connection with cardiovascular risk factors, ways of correction]: Abstr. Dr. Sci. (Med.). K; 2019. 47 s. [Ukrainian]
- Leskiv IYa, Korytko ZI, Mysakovets OO. Adaptatsiynyy potentsial ta funktsionalni rezervy krovoobigu studentiv z riznym vydom rukhovoyi aktyvnosti [Adaptive potential and functional reserves of blood circulation of students with different types of motor activity]. *Eksperymentalna ta klinichna fiziologiya i biokhimiya*. 2013;3:77–84. [Ukrainian]
- Korytko Z, Kulitka E, Bas O, Chornenka H, Zahidnyy V, Yakubovskiy T. Adequacy criteria of physical loadings and their use in sports, physical education, and physical rehabilitation. *Physical Edu, Sport Health Culture Modern Society*. 2020;2(50):68-77. doi: 10.29038/2220-7481-2020-02-68-77
- Sirenko YuM. Tsilovyy riven arterialnogo tysku u khvorykh na TsD 2 tipu: otsinka naukovykh dokaziv [Target blood pressure in patients with type 2 diabetes: evaluation of scientific evidence]. *Ukrayinskyy kardiologichnyy zhurnal*. 2012;6:27-32. [Ukrainian]

UDC 612.13:616.008.1,6,9+055+059

Features of Physical Condition and Health and Planning of Physical Rehabilitation of Male Patients of the Second Age of Maturity with Hypertension Associated with Diabetes Mellitus

Korytko Z. I., Maistruk M. I., Haiduk O. A., Prymachok L. L., Chornenka H. V., Matviyiv V. I.

Abstract. *The purpose of the study.* In order to plan physical therapy measures to restore the health of men of the second age of maturity with hypertension associated with diabetes mellitus, there is a need to study the peculiarities of their physical condition, functional capabilities of the body and reserves to take them into account in developing individual physical rehabilitation programs.

Materials and methods. Two groups of men were examined. The first group of men was the main group aged 51.2 ± 4.8 years ($n = 30$). They had hypertension associated with diabetes mellitus. The second group was the control group of healthy men aged 49.8 ± 5.1 years ($n = 20$). The level of health was assessed by assessing the degree of depression on the PHQ-9 scale. Indicators of morpho-functional state of the organism (body mass index, heart rate, blood pressure) were determined. Parameters have been calculated to characterize the reserves of the cardiovascular system. For this purpose, the indicators of the Robinson index, coefficient of economy of blood circulation and adaptive capacity were calculated. In all subjects, the peculiarity of blood parameters in terms of carbohydrate metabolism (glucose, mmol/l; glycated hemoglobin (HbA1c, %); insulin, mcU/ml; HOMA index, U) and lipid spectrum (cholesterol, mmol/l; triglyceride level, mmol/l; high density lipoproteins, mmol/l; low-density lipoproteins, mmol/l; very-low-density lipoproteins, mmol/l; atherogenic index, U) was studied. The risk of premature death from cardiovascular system accidents was assessed according to the SCORE index.

Results and discussion. Patients with hypertension and diabetes mellitus, compared with their healthy peers, showed a higher level of depression on the PHQ-9 scale (98.1%, $p < 0.01$), reduced adaptive capacity and reserves of the cardiovascular system, which was confirmed by an increase of the level of indicators of the Robinson index (by 42.8%, $p < 0.001$) and coefficient of economy of blood circulation (by 62.7%, $p < 0.01$). In men of the main group, the parameters of hydrocarbon metabolism and lipid spectrum are disturbed. There was an increased risk of cardiovascular complications and premature death by the value of the SCORE index (by 341.4%, $p < 0.01$) compared with healthy men in the control group. This approach to research has made it possible to take into account parameters that outline age-related problems and are not unique to people with overt hypertension and diabetes.

Conclusion. The identified features of the impact of hypertension and diabetes mellitus on certain parameters of physical condition and health in men of the second age of maturity will make it possible to take them into account when developing a program of physical rehabilitation and emphasize their correction.

Keywords: physical therapy, hydrocarbon metabolism, lipid profile, cardiovascular system.

ORCID and contributionship:

Zoryana I. Korytko : 0000-0002-7262-4723 ^{A,D,E,F}

Mykola I. Maistruk : 0000-0003-4406-2310 ^{B,E,F}

Olena A. Haiduk : 0000-0003-4406-2310 ^{B,E,F}

Liudmyla L. Prymachok : 0000-0002-6591-5223 ^{B,C}

Halyna V. Chornenka : 0000-0001-5522-4210 ^{B,C}

Vasyl I. Matviiv : 0000-0001-9418-0388 ^C

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Zoryana I. Korytko

Ivan Boberskyi Lviv State University of Physical Culture,
Anatomy and Physiology Department
11, Kostyushka St., Lviv 79000, Ukraine
tel: +380506717715, e-mail: korytko@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.254

УДК: 796:616. 12-008. 331.1-085

Ляшенко В. П.¹, Одинець Т. Є.², Лукашов С. М.¹

ВПЛИВ ПРОГРАМИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОЛІПШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК СЕРЕДЬОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

¹ Науково-консультативний діагностичний медичний центр «Головний біль», Дніпро, Україна

² Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія, Запоріжжя, Україна

Мета: визначити ефективність програми фізичної терапії жінок, хворих на артеріальну гіпертензію, на показники функціонального стану серцево-судинної системи.

Матеріали і методи дослідження. У роботі представлено аналіз та узагальнення сучасної науково-методичної літератури вітчизняних і зарубіжних авторів за даними мережі Інтернет та ресурсу PubMed. Застосовувалась велика група медико-біологічних методів: тест 6-ти хвилинної ходьби, тонометрія, реєстрація електрокардіограми, електроенцефалограми та варіабельності серцевого ритму.

Результати та висновки. На підставі аналізу літературних джерел було встановлено, що у проблемі фізичної терапії осіб з артеріальною гіпертензією залишається низка невирішених питань щодо їх застосування для ефективного відновлення функцій і підвищення адаптаційних можливостей. Програма фізичної терапії жінок, хворих на артеріальну гіпертензію була розроблена з урахуванням даних про етіологію та патогенез хвороби, а також даних попереднього обстеження. Саме тому засоби терапії підбирали відповідно до їх впливу на механізми регуляції артеріального тиску.

Після проведення фізичної терапії за запропонованою програмою показник 6-хвилинного тесту у жінок основної групи вірогідно ($p < 0,05$) збільшився і становив $512,52 \pm 14,30$ метрів, що на $105,05$ метрів більше. У жінок групи порівняння цей показник виріс на $50,5$ метрів. Статистично значуще ($p < 0,05$) знизився систолічний і діастолічний тиск до $128,2 \pm 8,9$ мм рт. ст і $82,3 \pm 4,1$ відповідно. У жінок групи порівняння ці зниження не були статистично значущими. Співвідношення активності симпатичного до парасимпатичного відділів за показниками варіабельності ритму серця змінилось у жінок основної групи з $1,7 \pm 0,11$ до $0,53 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), за рахунок зниження симпатичної і підвищення парасимпатичної активності, що також проявлялось в скороченні інтервалу QT ЕКГ. У жінок групи порівняння співвідношення активності симпатичного до парасимпатичного відділу змінилось з $1,7 \pm 0,18$ до $1,04 \pm 0,06$ ($p < 0,05$).

Після проведення фізичної терапії в 100% випадку у жінок основної групи знизилась потужність і в 85% частота α -ритму ЕЕГ, що свідчило про зниження збудливості і підвищення енергоємності центральних процесів. У жінок групи порівняння ці показники становили 74% і 60% відповідно.

Висновки. Отримані дані вказують на доцільність обраних засобів та методів фізичної терапії для жінок середнього віку, хворих на артеріальну гіпертензію.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, фізична терапія, електрокардіографія, варіабельність серцевого ритму, електроенцефалографія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконана відповідно до теми науково-дослідної роботи комунального закладу вищої освіти «Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія» Запорізької обласної ради «Інклюзивний підхід до фізичної реабілітації на сучасному етапі розвитку системи охорони здоров'я в Україні», № державної реєстрації 0117U003039.

Вступ. Згідно зі статистичними даними МОЗ в Україні зареєстровано близько 10 млн хворих на артеріальну гіпертензію. Дослідження ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» показали, що артеріальний тиск вище 140/90 мм рт. ст. мають близько 44 % дорослого населення України [1, 2, 3]. Саме тому артеріальна гіпертензія являє собою важливу медико-соціальну проблему, для вирішення якої була розроблена та реалізована Національна програма із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. На жаль, пріоритетними в програмі були визнані медикаментозні методи корекції підвищеного артеріального тиску. Виходячи з пандемічної ситуації з приводу поширеності артеріальної гіпертензії серед населення у світі та, зокрема, в Україні, виникає необхідність комплексного підходу для корегування функціонального стану пацієнтів з артеріальною гіпертензією з використанням немедикаментозних методів відновного лікування, а саме фізичної терапії. Кілька десятиліть тому існувала думка, що для жінок,

особливо старшого віку, допустимі більш високі цифри артеріального тиску (АТ), і корегувати їх необов'язково, що пояснює брак рандомізованих досліджень за участю жінок. Останнім часом ця думка кардинально змінилась: учені дійшли висновку, що підвищений АТ як фактор кардіоваскулярного ризику має вагоме значення і для чоловіків, і для жінок [4, 5, 6, 7]. Особливо це стосується жінок клімактеричного віку [7]. Для них було встановлено позитивний і статистично значущий взаємозв'язок між фізичною працездатністю та АТ, на який впливають як історія серцево-судинних захворювань так і прийом антигіпертензивних препаратів [8].

Також, на сьогодні відсутні науково обґрунтовані показання щодо кількості і спрямованості засобів фізичної терапії жінок середнього віку, хворих на артеріальну гіпертензію. Дані наукової літератури показують широкий діапазон дії фізичної терапії на патофізіологічні механізми АГ, у той час як лікарські препарати впливають лише на окремі ланки складного патогенезу АГ. Фізична терапія підвищує загальну резистентність організму, толерантність до фізичних навантажень, тренувань, стимулює збільшення і розширення капілярної сітки у м'язах, сприяє нормалізації перебігу фізіологічних процесів ендокринної і нервової систем [1, 3, 8, 9]. Саме цим зумовлений пошук ефективних немедикаментозних методів профілактики та терапії жінок середнього віку, хворих на артеріальну гіпертензію.

Мета роботи – визначити ефективність програми фізичної терапії жінок, хворих на артеріальну гіпертензію, на показники функціонального стану серцево-судинної системи.

Завдання дослідження:

1. Визначити проблемне поле фізичної терапії жінок, хворих на артеріальну гіпертензію.
2. Розробити програму фізичної терапії жінок, хворих на артеріальну гіпертензію.
3. Визначити ефективність програми фізичної терапії на показники тесту 6-ти хвилинної ходьби, тонометрії, електрокардіограми, електроенцефалограми та варіабельності серцевого ритму.

Матеріал та методи дослідження. У роботі представлено аналіз та узагальнення сучасної науково-методичної літератури вітчизняних і зарубіжних авторів за даними мережі Інтернет та ресурсу PubMed. Застосовувалась велика група медико-біологічних методів: тест 6-ти хвилинної ходьби, тонометрія, реєстрація електрокардіограми (ЕКГ), електроенцефалограми (ЕЕГ) та варіабельності серцевого ритму (ВСР).

Дослідження проводилось на базі Науково-консультативного і діагностичного медичного цен-

тру «Головний біль», м. Дніпро в період з лютого 2021 року по серпень 2021 року. В експерименті брали участь 24 жінки, хворих на артеріальну гіпертензію I-го ступеня. За віком та стадією захворювання методом випадкової вибірки було сформовано основну групу (ОГ) та групу порівняння (ГП) по 12 осіб у кожній. Середній вік досліджуваних становив в ОГ $50,27 \pm 0,79$ років, у ГП – $51,23 \pm 0,69$ років.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

У дослідження не включали осіб із декомпенсованими захворюваннями печінки, нирок, серцевою недостатністю IV функціонального класу, пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда чи гостре порушення мозкового кровообігу, з декомпенсованим цукровим діабетом, якщо ці патології були наведені в анамнезі пацієнтів, а також із рівнем офісного систолічного тиску (САТ) 180 мм.рт.ст. і вище, або діастолічного тиску (ДАТ) 110 мм.рт.ст. і вище та хворих із значними психічними розладами.

Обстеження пацієнток основної групи та групи порівняння проводили двічі – до і після закінчення курсу реабілітації. Основна група займалася фізичною терапією за розробленою програмою, група порівняння – за стандартною схемою лікувальної гімнастики. Жінки займалися відповідними програмами фізичної реабілітації по 1 годині три рази на тиждень протягом чотирьох місяців. Розроблена програма представлена у **таблиці 1**.

Отримані результати оброблялись параметричними методами. Застосовувався метод парних порівнянь, по кожному показнику розраховували середні значення ($\bar{x}$) і стандартну помилку середнього (m). Прийнятий рівень статистичної значущості висновків – 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Клінічні та інструментальні дослідження жінок після проходження програми фізичної терапії виявили суттєві відмінності у функціональному стані основної групи та групи порівняння.

Критеріями ефективності комплексної програми фізичної терапії в даному дослідженні були: нормалізація артеріального тиску; покращення функціонального стану; позитивна динаміка показників ЕЕГ, ЕКГ та ВРС.

Таблиця 1 – Програма фізичної терапії жінок, хворих на артеріальну гіпертензію

період тривалість	підготовчий	основний	закріплюючий
	2 тижні	10 тижнів	4 тижні
Цілі	Покращення показників фізичного та психоемоційного стану жінок		
Завдання	1) формування мотивації у жінок на проходження фізичної терапії; 2) підняття загального психоемоційного тону; 3) навчання вправам на адаптацію до фізичного навантаження; 4) навчання основних методів самоконтролю під час занять; 5) стимуляція обмінних та імунних процесів; 6) зменшення больових відчуттів; 7) поліпшення діяльності серцево-судинної та дихальної систем, активізація периферичного кровообігу; 8) розвиток ритмічного дихання з поглибленим вдихом і подовженим видихом.	1) сприяння адаптації до поступового збільшення навантажень; 2) покращення психоемоційного стану; 3) збільшення рухливості грудної клітки та зміцнення дихальних м'язів; 4) активізація обмінно-трофічних процесів; 5) активізація резервних можливостей кардіореспіраторної системи; 6) сприяння покращенню функціонального стану вегетативної нервової системи; 7) збільшення сили м'язів верхньої кінцівки, преса та спини; 8) покращення постави.	1) підтримання і збільшення сили м'язів верхніх кінцівок, преса та спини; 2) покращення психоемоційного стану жінок та підвищення якості їх життя; 3) сприяння адаптації до поступового збільшення фізичних навантажень; 4) підвищення фізичної працездатності; 5) зміцнення дихальних м'язів та збільшення експерсії грудної клітки; 6) збільшення функціональних можливостей серцево-судинної та дихальної систем; 7) нормалізація постави; 8) мотивація до самостійних занять вправами вдома.
Засоби (кількість вправ, їх спрямованість, тривалість)	Ранкова гігієнічна гімнастика (РГГ), 10–15 хв., щоденно. Лікувальна гімнастика (ЛГ), 30–40 хв., 3 рази на тиждень, 45–70% від ЧСС max: - аеробні циклічного характеру низької та середньої інтенсивності; - елементи йоги; - вправи на розтягування, розслаблення; - дихальні із подовженою фазою видиху; - вправи в статодинамічному режимі; - спеціальні вправи для м'язів шиї; - вправи на координацію та рівновагу тіла. Дозована ходьба, 20–25 хв., 3 рази на тиждень. Психотерапія і аутогенне тренування, 2 р. на день. Дієтотерапія.	РГГ, 10–15 хв., щоденно. ЛГ, 45–50 хв., 3 рази на тиждень 45–70% від ЧСС max: - спеціальні вправи для м'язів шиї; - вправи в статодинамічному режимі; - силові, ізометричні вправи; - вправи на координацію та рівновагу тіла; - вправи з елементами йоги і пілатесу. Дозована ходьба, 25–30 хв., 3 рази на тиждень. Психотерапія і аутогенне тренування, 2 р. на день. Дієтотерапія.	РГГ, 10–15 хв., щоденно. ЛГ, 50–60 хв., 3 рази на тиждень 45 – 70% від ЧСС max: - вправи всебічної дії на вегетативну нервову систему; - аеробні вправи циклічного характеру низької та середньої інтенсивності; - спеціальні вправи для м'язів шиї; - силові вправи; - статодинамічні вправи; - вправи з елементами йоги і пілатесу; - вправи на координацію та рівновагу тіла; - вправи на розтягування і на розслаблення. Дозована ходьба, 30–45 хв., 5 разів на тиждень. Аутогенне тренування, 2 рази щоденно. Дієтотерапія. Споживання солі до 4–5 г.
Оцінка ефективності	Фізична витривалість, функціональний стан серцево-судинної і вегетативної систем, показники психоемоційного стану.		

Вимірювання пройденої відстані протягом 6-хвилинної ходьби (6-minutes walking distance – 6MWD) з поворотами по довгому рівному коридору (≥ 30 м), у власному темпі пацієнта дозволяє оцінити субмаксимальну переносимість фізичного навантаження, що відповідає можливості виконання щоденних функцій. 6MWD у здорових осіб залежить від віку та становить ≈ 600 м у чоловіків та ≈ 500 м у жінок. Дистанція, пройдена пацієнтом за 6 хв, була критерієм визначення його функціональних можливостей.

Дослідження за результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою показало, що толерантність до фізичного навантаження становила на початку дослідження $407,47 \pm 11,21$ і $410,32 \pm 10,44$ метрів у жінок основної групи і групи порівняння відповідно.

Після проведення фізичної терапії за запропонованою програмою ці показники у жінок ОГ вірогідно ($p < 0,05$) збільшились і становили $512,52 \pm 14,30$ метрів, що на 105,05 метрів більше.

В той же час у жінок групи порівняння цей показник лише мав тенденцію до зростання і складав $464,17 \pm 15,44$ метрів, що з початковими значеннями більше на 53,85 метрів. Тобто кількість пройденої дистанції за 6 хвилин у жінок основної групи після проведеної фізичної терапії наближалась до значень, характерних для здорових людей і вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялась від аналогічних даних жінок групи порівняння.

На початку фізичної терапії вимірювання артеріального тиску виявило однорідність обох груп. Та після завершення програми реабілітації показники артеріального тиску більше змінилися в основній групі. Порівняння контрольного вимірювання тиску жінок основної групи та групи порівняння наведено у таблиці 2.

Таблиця 2 – Показники артеріального тиску у обстежених жінок до проведення фізичної терапії ($n = 24$)

Групи	АТ сист., мм рт. ст.		АТ діаст., мм рт. ст.	
	X	S	X	S
Основна група, $n = 12$	144,0	6,6	87,0	6,5
Група порівняння, $n = 12$	142,7	6,9	86,2	5,9

Примітки: АТ сист. – систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.); АТ діаст. – діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.)

Аналіз показників артеріального тиску після проведення реабілітації виявив статистично значущі ($p < 0,001$) позитивні зміни у жінок основної групи (в 87 % пацієнтів тиск нормалізувався) (рис. 1).

Середні показники артеріального тиску у жінок основної групи з $144,0 \pm 6,6$ мм рт. ст. систолічного тиску знизились до $128,2 \pm 8,9$ мм рт. ст., та діастолічного – знизились з $87,0 \pm 6,5$ мм рт. ст.

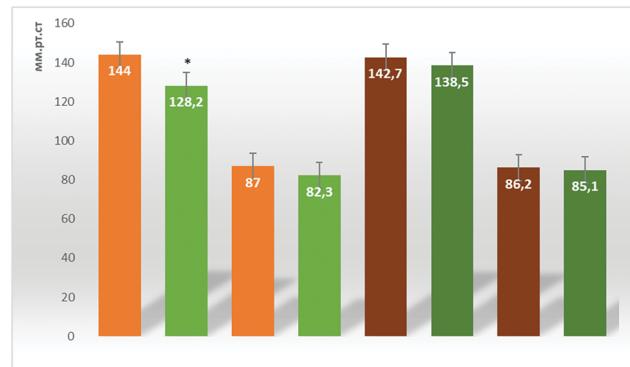


Рис. 1 – Показники артеріального тиску жінок основної групи та групи порівняння до та після проведення терапії

Примітки: по вісі абсцис – досліджені групи; по вісі ординат – показники АТ. Помаранчевий колір – показники АТ жінок ОГ до терапії; ярко-зелений колір – показники АТ жінок ОГ після терапії; коричневий колір – показники АТ жінок ГП до терапії; темно-зелений колір – показники АТ жінок ГП після терапії. Відрізки на стовпчиках – помилка середньої. * – статистично значущі відмінності між показниками на рівні $p < 0,05$.

до $82,3 \pm 4,1$ мм рт. ст. Тобто систолічний тиск знизився на 15,8 мм рт. ст., а діастолічний на 4,7 мм рт. ст., водночас у жінок групи порівняння артеріальний тиск знизився статистично не значущо. У жінок ГП на початку терапії показник систолічного артеріального тиску дорівнював $142,7 \pm 6,9$ мм рт. ст., а після завершення – $138,5 \pm 9,4$ мм рт. ст. Діастолічний тиск з $86,2 \pm 5,9$ мм рт. ст. на початку терапії знизився до $85,1 \pm 6,5$ мм рт. ст. по закінченню програми.

Статистично значуще знизився після програми ФТ лише показник систолічного артеріального тиску у жінок основної групи ($p < 0,05$), всі інші показники в обох групах мали лише тенденцію до зниження. Зниження саме систолічного тиску обумовлено тим, що його показники залежать від загального периферійного опору судин, який пов'язано з норадренергічним тонусом ерготропної зони гіпоталамусу. Саме ця зона відповідає за загальний енергетичний стан організму і обробку баро- і хемоцептивних рефлексорних зв'язків.

Зниження артеріального тиску у жінок основної групи після застосування розробленої програми, пов'язане з адекватним навантаженням усіх засобів терапії, які були внесені до програми фізичної терапії, а також точним дотриманням всіх рекомендацій у вільний від реабілітаційних занять час.

Зменшення як систолічного, так і діастолічного тиску у жінок основної групи було виражене, ніж в осіб групи порівняння, що свідчить про більшу ефективність розробленої програми терапії. Аналогічні дані зниження АТ у жінок при використанні комбінованих тренувань у жінок показана і в роботах інших авторів [10, 11, 12].

Підтримання артеріального тиску (АТ) на певному рівні і його зміна є результатом багатьох складних нейрогуморальних взаємодій [6, 9, 13, 14]. Відомо, що дослідження варіабельності ритму серця (ВРС), адекватно відображає функціональний стан і нейрогуморальну регуляцію, що використовується в експериментальних дослідженнях як індикатор ступеня напруженості регуляторних систем, яка виникає у відповідь на дію певного фактора [15].

Для демонстрації ефективності запропонованої програми фізичної терапії жінок, хворих на артеріальну гіпертензію, проаналізовано основні показники ВРС, що надають характеристику центральної і периферичної нейро-гуморальної ланки.

Побудова скаттерогам і варіаційних пульсограм відноситься до геометричних методів дослідження. На **рис. 2** представлені найбільш характерні скаттерогам і пульсограм жінок обох груп до та після проведення ФТ. На початку дослідження у жінок обох груп хмара скаттерогам зміщена в лівий нижній кут, мода (Мо, с) складала 0,58 с, амплітуда моди (Амо, %) – 73,82 %, а варіаційний розмах (Dx, мс) дорівнював 155,09 мс. Такі результати можуть говорити про превалювання симпатичної ланки регуляції. За скаттерограмою та варіаційною пульсограмою жінок ОГ видно, що хмара скаттерогам розміщена в центрі, має вигляд еліпсу, мода (Мо, мс) дорівнювала 0,79 с,

амплітуда моди (Амо, %) складала 44,36 %, варіаційний розмах (Dx, мс) – 247 мс.

Дані результати можуть вказувати на нормотонію і вагосимпатичний балас, що підтверджується частотними показниками ВРС. Жінкам ГП притаманні такі властивості скаттерогам, як розміщення хмарини в центрі площини, значення моди (Мо, мс) дорівнювало 0,70 с, амплітуда моди (Амо, %) – 54,13 %, варіаційний розмах (Dx, мс) – 267,87 мс. За цими результатами також характерним є нормотонічний тип регуляції серцевого ритму. Але слід зауважити, що в даному випадку результат не є стабільним: спостерігається розсіювання хмари, що свідчить про можливу дезрегуляцію центральних, периферичних і гуморальних механізмів регуляції.

Запропонована програма була направлена на зростання варіативності серцевого ритму, а значить, на збільшення всіх варіантів життєдіяльності і адаптації. Показники ВРС досліджених жінок обох груп до та після проведеної фізичної терапії представлено в **таблиці 3**.

Показник SDNN показує стандартне відхилення для всіх RR-інтервалів і є умовним показником активності парасимпатичної нервової системи, в той час як показник АМо – симпатичної. Ці два показники у жінок основної групи вірогідно змінювались, в той час як у жінок групи порівняння мали тільки тенденцію до змін.

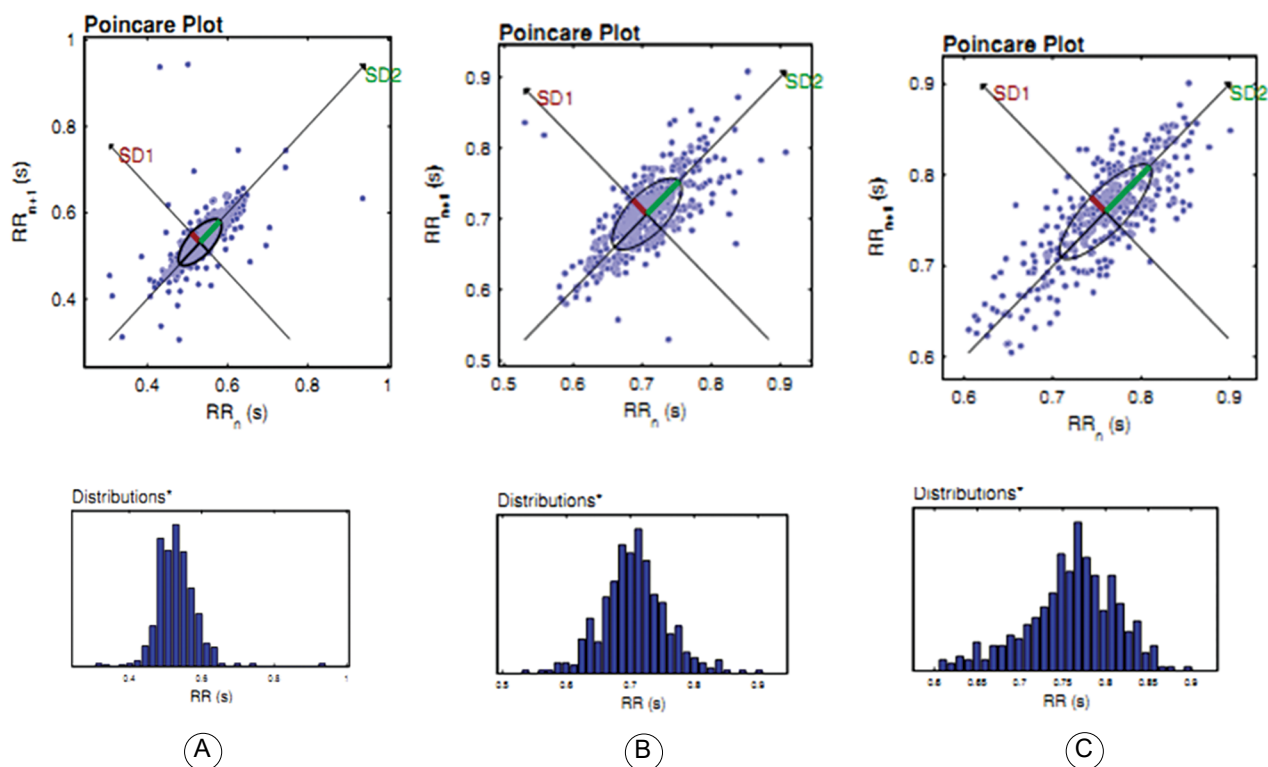


Рис. 2 – Типові скаттерогам (зверху) і варіаційні пульсограм (знизу) жінок на початку дослідження (А) та після ФТ в ОГ (В) та ГП (С)

Примітки: На скаттерогамі: по вісі абсцис і ординат – діапазон R-R інтервалів. На пульсограмі: по вісі абсцис – діапазон R-R інтервалів, по вісі ординат – частота появи значень R-R інтервалів, %.

Таблиця 3 – Показники варіабельності ритму серця жінок основної групи та групи порівняння до та після фізичної терапії ($M \pm m$, $n = 24$)

Показник	ОГ до терапії	ОГ після терапії	ГП до терапії	ГП після терапії
SDNN, мс	50,05 $\pm$ 6,75	67,30 $\pm$ 4,98*, **	51,53 $\pm$ 5,25	55,80 $\pm$ 6,26
AMo, %	73,50 $\pm$ 6,24	55,23 $\pm$ 5,81 *	72,82 $\pm$ 7,80	68,28 $\pm$ 6,44
Mo, с	0,58 $\pm$ 0,06	0,81 $\pm$ 0,08*	0,58 $\pm$ 0,07	0,67 $\pm$ 0,07
LF, %	47,9 $\pm$ 5,44	26,3 $\pm$ 1,47*, **	47,7 $\pm$ 4,49	36,5 $\pm$ 3,57*
HF, %	27,9 $\pm$ 2,51	49,7 $\pm$ 4,29*, **	27,4 $\pm$ 2,93	34,9 $\pm$ 4,29
VLF, %	14,21 $\pm$ 3,24	54,25 $\pm$ 6,31*, **	14,54 $\pm$ 4,47	32,49 $\pm$ 5,47*
LF/HF, у. о.	1,71 $\pm$ 0,11	0,53 $\pm$ 0,03*, **	1,70 $\pm$ 0,18	1,04 $\pm$ 0,06*

Примітки: * – статистично значущі відмінності між показниками до та після фізичної терапії на рівні $p < 0,05$; ** – статистично значущі відмінності між показниками жінок ОГ та ГП, $p < 0,05$; LF/HF – баланс між активністю симпатичного і парасимпатичного відділів (у.о.), % VLF, % LF та % HF – відсоткове співвідношення дуже низьких, низьких та високочастотних хвиль серцевого ритму.

Мода (Mo) – значення інтервалу R-R, що найчастіше зустрічається. Відповідає найбільш вірогідному для даного періоду часу рівню функціонування регуляторних систем. Зростання цього показника у жінок обох груп свідчить про зростання функціонування синусного вузла серця під впливом парасимпатичного впливу.

LF, % – потужність спектра низькочастотного компонента варіабельності серцевого ритму в % від сумарної потужності коливань. Характеризує відносний рівень активності вазомоторного центру. Бачимо, що цей показник вірогідно зменшувався у жінок обох груп, але у жінок ОГ це зменшення було більш суттєвим.

HF, % – потужність спектра високочастотного компонента варіабельності серцевого ритму в % від сумарної потужності коливань. Характеризує відносний рівень активності парасимпатичної ланки регуляції. Рівень парасимпатичної регуляції вірогідно виріс (на 78%) у жінок ОГ, а у жінок ГП це зростання було всього лише 27%.

VLF, % – потужність спектра дуже низькочастотного компонента ВСР в % від сумарної потужності коливань. Збільшення частки VLF – компонента відображає перехід з вегетативного (рефлекторного) рівня регуляції серцевої діяльності на більш повільний – гуморально-метаболический. Його вважають також показником витривалості і енергетичного забезпечення, тобто наявності ерготрофного ресурсу і профілю мозку. Цей компонент ВСР виріс в 3,8 рази у жінок ОГ і лише в 2,2 рази у жінок групи порівняння.

LF/HF – відношення середніх значень низькочастотного і високочастотного компонентів ВСР. Характеризує відносну активність підкоркового симпатичного нервового центру. Показує який відділ – симпатичний чи парасимпатичний превалує в забезпеченні виконуваної діяльності.

До проведення фізичної терапії (ФТ) цей показник у жінок обох груп був 1,7, що говорить про підвищення вагосимпатичного балансу за рахунок активації сипатоадреналових впливів. Після ФТ у жінок ОГ і ГП він вірогідно ($p < 0,05$) знизився і складав 0,53 $\pm$ 0,03 у.о. і 1,04 $\pm$ 0,06 у.о. відповідно. Але у жінок ОГ це зниження було в 2 рази більшим, ніж у жінок ГП. До того ж, у жінок ГП цей показник знаходиться майже на межі значень норми, яка складає 0,7-1,3.

Після проведеної комплексної терапії в обох групах спостерігалось достовірне покращення показників ВСР. У жінок ОГ спостерігали

достовірне зниження активності симпатичної ланки спектру регуляції ВСР і підвищення парасимпатичної активності. У жінок ГП вірогідно знизився лише симпатичний компонент з паралельною тенденцією до підвищення парасимпатичного компонента. При цьому співвідношення LF/HF суттєво (в 2 рази) знизилось у жінок ОГ, у жінок ГП цей показник також вірогідно знизився на 38%.

При реєстрації ЕКГ для розрахунку показників ВСР всім пацієнтам проводилась дихальна проба: гіпервентиляція (3 хвилини глибокого дихання), що дозволяє виявити реакцію на навантаження. Досить показовим в цьому сенсі є показник VLF, який розглядають як показник витривалості і в адаптованому організмі при навантаженні (гіпервентиляції) він повинен рости [15]. Слід відзначити, що у 100% жінок основної групи після проведеного курсу фізичної терапії так і спостерігалось, хоча на початку дослідження така ситуація відзначалась лише у 60 % жінок. Стосовно жінок ГП, то цей показник при гіпервентиляції так і лишився в межах 60%, хоча спостерігалась тенденція до його зростання.

Аналіз регуляторних впливів на серцеву діяльність, отриманий по показникам ВСР після застосування ФТ показав високий вклад надсегментарних ерготропних структур і гуморальних регуляторних факторів (підвищення відсотку VLF). На противагу вихідним значенням, коли переважала активність симпатичної ланки (вагосимпатичний індекс перевищує норму) і вегетативний баланс характеризувався перевагою симпатичного впливу (високий рівень LF, $p < 0,05$), показники ВСР після ФТ характеризувались нормалізацією вегетативної діяльності.

Під час аналізу ЕКГ крім підрахунку показників ВСР, особливу увагу приділяли інтервалу QT. Тривалість інтервалу Q-T на ЕКГ (електрична

систола серця) відображає тривалість процесів деполяризації і реполяризації в клітинах міокарду, які виникають в результаті руху іонів у клітину ззовні і навпаки і який контролюється K^{+} , Na^{+} , Ca^{2+} -каналами, енергетичне забезпечення яких здійснюється Mg^{2+} -залежною АТФазою [16]. Причини порушення цих процесів ведуть до подовження інтервалу Q-T – тобто до сповільненої і асинхронної де- і реполяризації кардіоміоцитів шлуночків. Подовження QT означає, що відновлення заряду серцевого м'язу між скороченнями займає більше часу, ніж зазвичай. Якщо у людини зареєстровано пролонгований QT, то це означає, що вона наражається на ризик аритмій, непритомного стану, зупинки серця або раптової смерті [15, 16]. Нормальні показники коригованого QT: 320-450 мс для чоловіків і 320-460 мс для жінок. До того ж, жіноча стать є фактором ризику подовження інтервалу [15].

Тривалість інтервалу QT та фактори ризику його подовження необхідно особливо ретельно регулярно моніторувати, особливо у хворих на артеріальну гіпертензію. Саме тому ретельно оцінили цей показник у жінок досліджених груп, що представлено в **таблиці 4**.

Таблиця 4 – Показник тривалості інтервалу QT ЕКГ жінок основної групи та групи порівняння до та після фізичної терапії ($M \pm m$, $n = 24$)

Показник	ОГ до терапії	ОГ після терапії	ГП до терапії	ГП після терапії
QT, мс	420,05 ± 3,75	360,30 ± 4,98*	419,53 ± 3,25	390,80 ± 3,26*

Примітка: * – статистично значущі відмінності між показниками до та після фізичної терапії на рівні $p < 0,05$.

Бачимо, що на початку дослідження показник тривалості інтервалу QT ЕКГ жінок обох груп був на межі верхньої границі норми, яке при нормальних

максимальних величинах QT становить 0,42 или 0,44 с. Після проведення ФТ цей інтервал вірогідно знизився. Але у жінок ОГ це зниження складало 59,75 мс, а у жінок ГП 28,73 мс, що біль ніж в два рази менше. Тобто зменшення цього показника свідчить про збільшення швидкості проведення по міокарду. Це, в свою чергу, забезпечується синхронизованими процесами збудження і скорочення, що позитивно впливає на функціональні можливості і резерви серцевого м'язу.

Дослідження ЕЕГ дозволяло визначати нормальні корково-підкіркові взаємовідносини та переважний рівень їх порушення (кірковий, таламічний, гіпоталамічний та стовбуровий), ступінь порушення нейродинамічних процесів, а також стан балансу процесів збудження та гальмування [17, 18]. Під час дослідження ЕЕГ особливу увагу звертали на провідний ритм і оцінювали його потужність і частоту. Оцінювали, насамперед, основний низькочастотний (α -ритм) чи високочастотний β ритми. При аналізі ЕЕГ аналізували частоту, амплітуду, форму, тривалість, характер розподілу цих хвиль. Альфа (α)-ритм, це ритм з частотою 8-13/с і амплітудою до 100 мкВ. Він має найбільшу амплітуду в стані спокійного неспання, особливо при закритих очах, виражен більшою мірою в потиличних зонах кори. Бета (β)-ритм має більшу частоту – 14-40/с і амплітуду до 20 мкВ, реєструється у відповідь на активацію кори, стимуляцію, емоційне збудження, а також під час дрімання і у парадоксальній стадії сну.

До проведення фізичної терапії (**рис. 3, А**) у всіх досліджених жінок провідним був α -ритм. Після проведення фізичної терапії (**рис. 3, В**) в 100% випадку у жінок ОГ знизилась потужність і в 85% частота α -ритму. У жінок ГП ці показники становили 74% і 60% відповідно. Така ситуація характеризує менш збуджений і більш продуктивний стан мозку.

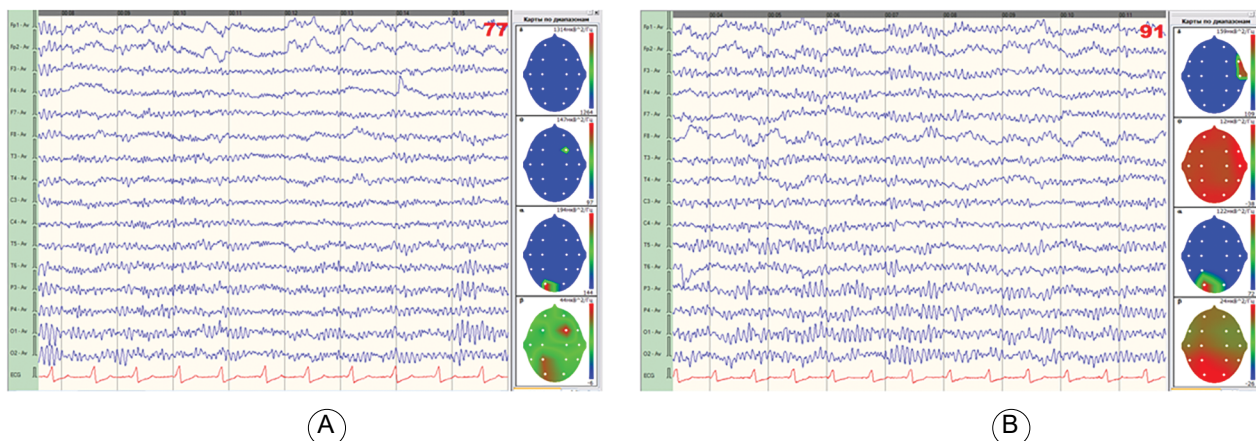


Рис. 3 – Типові записи ЕЕГ жінок ОГ на початку дослідження (А) та після проведення ФТ (В)

Примітка: На запису ЕЕГ зліва – 16 каналний запис нативної ЕЕГ; справа – візуалізація потужності хвиль в різних ділянках мозку.

Зниження нейрональної збудливості позитивно впливає на фази і тривалість сну. Статистичні кореляції не проводились, але у 60% жінок в наявності були фітнес-браслети, які реєстрували тривалість та фази сну. По суб'єктивним критеріям жінок сон нормалізувався: вони легше засинали і менше прокидалися вночі без поважних причин. По показникам фітнес браслетів фаза глибокого сну зросла. На початку дослідження вона складала менше 20% всій тривалості сну, а після ФТ – до 35%. Тобто зниження амплітудно-частотних характеристик ЕЕГ призвело до нормалізації показників сну. А це свідчить, що нейрофізіологічні характеристики кори і стану мозку призводять до нормалізації енергетичного балансу, що в свою чергу відображається на показник вегетативного балансу і діяльності серцево-судинної системи [19, 20, 21]. Останніми дослідженнями показано, що існує кореляція між підвищенням АТ, структурними змінами судин і активністю симпатичної нервової системи, але фізична активність запобігає підвищенню тиску і ламає кореляційні зв'язки [22, 23].

Таким чином, розроблена та презентована в даному дослідженні програма фізичної терапії викликала адаптаційні зміни, які полягають у підвищенні толерантності до фізичного навантаження, зниженні артеріального тиску, нормалізації вагосимпатичного балансу, що призвели до збільшення енергетичного резерву, який може бути реалізований під час адаптаційних реакцій.

Висновки

1. Запропонована та презентована програма фізичної терапії жінок, хворих на артеріальну гіпертензію складається з трьох періодів – підготовчого (протягом перших 2 тижнів), основного (10 тижнів) та закріплюючого (4 тижні). На підготовчому етапі особи оволодівали знаннями про їх захворювання, що формувало в них моти-

вацію до занять фізичною реабілітацією, оволодівали новими вміннями і аутотренінгом, адаптувались до навантаження, нормалізували режим дня і харчування, вивчали вправи для самостійних занять. Під час основного етапу пацієнтам поступово збільшували фізичне навантаження, створювали дефіцит харчування. На закріплюючому періоді підтримували інтенсивність та обсяг навантаження тренувань, збільшували інтенсивність аеробного навантаження, оновлювали дієту відповідно до нових енерговитрат.

2. Ефективність розробленої програми фізичної терапії жінок середнього віку з артеріальною гіпертензією відзначилась на поліпшенні показника 6-хвилинного тесту у жінок ОГ на 105,05 метрів ($p < 0,05$); зниженні систолічного та діастолічного тиску до $128,2 \pm 8,9$ мм. рт. ст і $82,3 \pm 4,1$ мм. рт. ст ($p < 0,05$) відповідно; співвідношенні активності симпатичного до парасимпатичного відділів за показниками варіабельності ритму серця з $1,7 \pm 0,11$ до $0,53 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), за рахунок зниження симпатичної і підвищення парасимпатичної активності, що також проявлялось в скороченні інтервалу QT. Після проведення фізичної терапії в 100% випадку у жінок ОГ знизилась потужність і в 85% частота α -ритму, що свідчило про зниження збудливості і підвищення енергоємності центральних процесів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується адаптація розробленої програми до контингенту чоловіків середнього віку, які мають артеріальну гіпертензію початкового ступеня, а також використання програми для профілактики артеріальної гіпертензії у здорових людей.

References

1. Gorbas IM. Programa profilaktiki i likuvannya arterialnoyi gipertenziyi v Ukraini: pidsumki vykonannya [The program of prevention and treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of performance]. *Zdorov'ya Ukraini*. 2011;3:32-34. [Ukrainian]
2. Bojchuk TM. Arterialna gipertenziya - problema sogo denniya [Hypertension is a problem of agreement]. *Bukovinskij medichnij visnik*. 2013;2(66):3-8. [Ukrainian]
3. Kalmikova YuS, Kalmikov SA, Sadat KN. Zastosuvannya zasobiv fizichnoyi terapiyi u vidnovnomu likuvanni gipertonichnoyi hvorobi [The use of physical therapy in the rehabilitation of hypertension]. *Fizichna rehabilitaciya ta rekreacijno-ozdorovchi tehnologii*. 2017;1:16-26. [Ukrainian]
4. Kovalova OM. Vikovi osoblivosti arterialnoyi gipertenziyi u zhinok [Age features of arterial hypertension in women]. *Ukrayinskij terapevtichnij zhurnal*. 2012;2:110-115. [Ukrainian]
5. Lomakovskij A. Fizicheskaya rehabilitaciya pacientov s arterialnoj gipertoniej [Physical rehabilitation of patients with arterial hypertension]. *Molodizhnyj nauchij visnik Shidnoyevropejskogo nacionalnogo universitetu imeni Lesi Ukrayinki. Fizichne vihovannya i sport*. 2014;16:134-139. [Russian]
6. Pedayeva VO. Programa fizichnoyi rehabilitaciyi zhinok pohilogo viku, hvorih na gipertonichnu hvorobu II stupenya [Program of physical rehabilitation of elderly women with second-degree hypertension]. *Nauchij chasopis NPU imeni MP Dragomanova*. 2015;4:63-65. [Ukrainian]

7. Shapovalova IV, Zaharina YeA. Zasobi fizichnoyi terapiyi pri arterialnij gipertenziji u zhink pohilogo viku [Means of physical therapy for hypertension in elderly women]. *Sportivna medicina, fizichna terapiya ta ergoterapiya*. 2019;2:98-101. [Ukrainian]
8. Laddu DR, LaMonte MJ, Haring B, Kim H, Cawthon P, Bea JW, et al. Longitudinal physical performance and blood pressure changes in older women: Findings from the women's health initiative. *Arch Gerontol Geriatr*. 2022 Jan-Feb;98:104576. PMID: 34826770. doi: 10.1016/j.archger.2021.104576
9. Petelina TI, Bykova SG, Avdeeva KS, Musihina NA, Gapon LI, Zueva EV. Rol lechebnoj fizkultury v korrekcii parametrov sutochnogo monitorirovaniya arterialnogo davleniya, rigidnosti sosudistoj stenki i narusheniya mineralnogo obmena kostnoj tkani u pacientok s arterialnoj gipertoniej v postmenopauze [The role of therapeutic exercises in blood pressure correction, vascular wall stiffness and disorders of bone and mineral metabolism in postmenopausal hypertensive patients]. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2021;98(1):22-30. [Russian]. PMID: 33605126. doi: 10.17116/kurort20219801122
10. Mariano IM, Dechichi JGC, Matias LAS, Rodrigues ML, Batista JP, de Souza TCF, et al. Ambulatory blood pressure variability and combined exercise training: comparison between hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Blood Press Monit*. 2020 Dec;25(6):338-345. PMID: 32815922. doi: 10.1097/MBP.0000000000000480
11. Matias LAS, Mariano IM, Batista JP, de Souza TCF, Amaral AL, Dechichi JGC, et al. Acute and chronic effects of combined exercise on ambulatory blood pressure and its variability in hypertensive postmenopausal women. *Chin J Physiol*. 2020 Sep-Oct;63(5):227-234. PMID: 33109789. doi: 10.4103/CJP.CJP_61_20
12. Xi H, He Y, Niu Y, Sui X, Zhang J, Zhu R, et al. Effect of combined aerobic and resistance exercise on blood pressure in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Gerontol*. 2021 Nov;155:111560. PMID: 34560198. doi: 10.1016/j.exger.2021.111560
13. *Rekomendaciyi ukrayinskoyi asociaciyi kardiologiv shodo profilaktiki ta likuvannya arterialnoyi gipertenziji* [Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists for the prevention and treatment of hypertension]. K; 2013. 79 s. [Ukrainian]
14. Khyts AR. ISH 2020: onovleni klinichni rekomendaciyi, nova klasifikaciya arterialnoyi gipertenziji ta sproshena klasifikaciya kardiovaskulyarnogo riziku [ISH 2020: updated clinical guidelines, new classification of hypertension and simplified classification of cardiovascular risk]. *Ukrayinskij medichnij chasopis*. 2020. [Ukrainian]. Available from: <https://www.umj.com.ua/article/180785/ish-2020-onovleni-klinichni-rekomendatsiyi-nova-klasifikatsiya-arterialnoyi-gipertenziji-ta-sproshhena-klasifikatsiya-kardiovaskulyarnogo-riziku>
15. *Vegetativnye rasstrojstva: klinika, diagnostika, lechenie* [Autonomic disorders: clinic, diagnosis, treatment]. Pod red AM Vejna. M: OOO «Medicinskoe informacionnoe aginstvo»; 2010. 640 s. [Russian]
16. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott)*. 2016;149(3):139-152. PMID: 27212965 PMCID: PMC4860751. doi: 10.1177/1715163516641136
17. Zenkov LR. *Klinicheskaya elektroencefalografiya s elementami epileptologii* [Clinical electroencephalography with elements of epileptology]. M: MEDpress-inform; 2016. 356 s. [Russian]
18. Ivanova OM, Ivanova MA. Znachenie EEG v ocenke lecheniya arterialnoj gipertenzii [The significance of EEG in the evaluation of arterial hypertension treatment]. *Zh Nevrol Psihiatr im SS Korsakova*. 2018;118(8):72-74. [Russian]. PMID: 30251981. doi: 10.17116/jnevro201811808172
19. Chen CW, Kuo TB, Chen CY, Yang CC. Reduced capacity of autonomic and baroreflex control associated with sleep pattern in spontaneously hypertensive rats with a nondipping profile. *J Hypertens*. 2017 Mar;35(3):558-570. PMID: 28005575. doi: 10.1097/HJH.0000000000001205
20. Costello HM, Gumz ML. Circadian Rhythm, Clock Genes, and Hypertension: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension*. 2021 Nov;78(5):1185-1196. PMID: 34601963. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.14519
21. Douma LG, Gumz ML. Circadian clock-mediated regulation of blood pressure. *Free Radic Biol Med*. 2018 May 1;119:108-114. PMID: 29198725. PMCID: PMC5910276. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.024
22. Li JY, Chen CW, Liu TH, Kuo TB, Yang CC. Exercise Prevents Hypertension and Disrupts the Correlation Between Vascular Sympathetic Activity and Age-Related Increase in Blood Pressure in SHR. *Am J Hypertens*. 2019 Oct 16;32(11):1091-1100. PMID: 31342054. doi: 10.1093/ajh/hpz115
23. Lemos MP, Mota GRD, Marocolo M, Sordi CC, Chriguer RS, Barbosa Neto O. Exercise Training Attenuates Sympathetic Activity and Improves Morphometry of Splenic Arterioles in Spontaneously Hypertensive Rats. *Arq Bras Cardiol*. 2018 Mar;110(3):263-269. PMID: 29694556. PMCID: PMC5898777. doi: 10.5935/abc.20180053

UDC 796:616. 12-008. 331.1-085

Effect of Physical Therapy Program on Improving the Functional Condition of the Cardiovascular System in Middle Aged Women with Hypertension**Liashenko V. P., Odynets T. Ye., Lukashov S. M.**

Abstract. *The purpose of the study was to prove the effectiveness of the developed program of physical therapy for women with hypertension based on the indicators of the functional state of the cardiovascular system.*

Materials and methods. The paper presents an analysis and generalization of modern scientific and methodological literature of domestic and foreign authors according to the Internet and the PubMed resource. A large group of medical and biological methods was used: 6-minute walk test, tonometry, registration of electrocardiogram, electroencephalogram and heart rate variability.

Results and discussion. Based on the analysis of literature sources, it was found that in the problem of physical therapy of people with hypertension there are a number of unresolved issues regarding their use for effective recovery and increase adaptability. The program of physical therapy for women with hypertension was developed based on data on the etiology and pathogenesis of the disease, as well as data from previous examinations. That is why the therapies were selected according to their effect on the mechanisms of blood pressure regulation.

After physical therapy according to our proposed program, the 6-minute test in women of the main group probably ($p < 0.05$) increased and amounted to 512.52 ± 14.30 meters, which is 105.05 meters more. In women of the comparison group, this figure increased by 50.5 meters. Statistically significant ($p < 0.05$) decreased systolic and diastolic pressure to 128.2 ± 8.9 mm Hg and 82.3 ± 4.1 , respectively. In the women of the comparison group, these reductions were not statistically significant. The ratio of sympathetic to parasympathetic activity in terms of heart rate variability changed in women of the main group from 1.7 ± 0.11 to 0.53 ± 0.03 ($p < 0.05$), due to a decrease in sympathetic and increased parasympathetic activity, which also manifested in a reduction in the QT interval of the electrocardiogram. In women of the comparison group, the ratio of sympathetic to parasympathetic activity changed from 1.7 ± 0.18 to 1.04 ± 0.06 ($p < 0.05$).

After physical therapy in 100% of cases in women of the main group the power and in 85% the frequency of α -electrocardiogram rhythm decreased, which indicated a decrease in excitability and increased energy intensity of central processes. In women of the comparison group, these figures were 74% and 60%, respectively.

Conclusion. The data obtained indicate the feasibility of selected means and methods of physical therapy for middle-aged women with hypertension.

Keywords: hypertension, physical therapy, electrocardiography, heart rate variability, electroencephalography.

ORCID and contributionship:Valentyna P. Liashenko : 0000-0001-5849-278X^{A,B,C,D,E,F}Tatyana Ye. Odynets : 0000-0001-8613^{A,D,E,F}Serhii N. Lukashov : 0000-0002-4707-2226^{A,B,C,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Valentyna P. Liashenko**

Scientific-consultative diagnostic medical center "Headache"

14/7B, Cathedral Square, Dnipro 49027, Ukraine

tel. +380506040717, e-mail: lyashenkovp@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.264

УДК 616.72-009.7:615.8

Турицька Т. Г.^{1,2}, Вінник О. О.¹, Одинець Т. Є.²,

Гніденко А. М.¹, Лемберг А. Г.¹

ОСОБЛИВОСТІ ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ З БОЛЕМ У КОЛІННОМУ СУГЛОБІ

¹Дніпровський національний університет ім. О. Гончара,
Дніпро, Україна

²Хортицька національна навчально-реабілітаційна академія,
Запоріжжя, Україна

Мета: визначити та обґрунтувати доцільність методів обстеження у пацієнтів з болем в ділянці колінного суглобу на стадії артралгії для подальшої розробки патогенетично обґрунтованої програми фізичної терапії.

Матеріали і методи дослідження. До дослідження було залучено осіб, які мали скарги на біль у коліні з попереднім діагнозом функціональної артралгії колінного суглобу ($n = 32$, 65,6 % – жінки; вік ($M \pm SE$) – $55,1 \pm 2,7$ років; частота ураження правого колінного суглоба становила 57,1 %; середній термін функціонального порушення колінного суглоба – 2-2,5 місяці). У роботі використано інструменти, які передбачали збір анамнезу (анкетування, визначення IMT), оцінювання функції та рівня активності колінного суглоба (тест Ловетта, шкала Лісхольма) й різних параметрів якості життя людини (опитувальника WOMAC та індекс EuroQol-5D).

Результати та висновки. У статті були проаналізовані дані сучасних методів дослідження у хворих з функціональним болем у колінному суглобі. При проведенні мануального м'язового тестування були використані шкали Ловетта та Лісхольма, що дало можливість визначити рівень функціональної активності колінного суглоба на стадії артралгії. Тести WOMAC та EuroQol-5D дали можливість оцінити динаміку розвитку больових відчуттів та рівень дискомфорту хворих з болями в ділянці колінного суглоба. Було показано, що біль у коліні при функціональній артралгії негативно впливає як на основні сфери життя людини, так і знижує якість життя загалом. Результати тестів функціональної працездатності свідчать про порушення балансу та здатності до ходи, що пов'язано з виявленням дисфункції довжини м'язів, слабкістю м'язів стегна та дисфункцією надколінка.

Висновки. Запропоновані авторами методи дослідження дають змогу комплексної оцінки функціонального стану хворого на стадії артралгії в ділянці колінного суглоба, що є предиктором до наступного етапу дослідження, а саме планування комплексної індивідуальної реабілітаційної програми. Застосування комплексного підходу в обстеженні хворих може дати спеціалісту з фізичної терапії більш обґрунтований підхід до

впровадження засобів лікування, що буде більш ефективно впливати на усунення первинної причини формування больового синдрому та попередить подальший розвиток патологічних процесів у структурах, що складають колінний суглоб.

Ключові слова: функціональна артралгія, колінний суглоб, біль, обстеження, фаза артралгії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом НДР кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара; є фрагментом дослідження «Моніторинг стану здоров'я населення Дніпропетровської області з аналізом клініко-лабораторних показників», № державної реєстрації 0119U101044.

Вступ. Болі в суглобах (артралгія) – надзвичайно поширений симптом, який більшість людей відчуває у певний момент свого життя. Це одна з найпоширеніших причин консультацій з приводу порушень функціонування опорно-рухового апарату (ОРА) [1, 2]. Поширеним є те, що лікар після клінічного огляду часто направляє пацієнта на МРТ коліна та/або на консультацію до лікаря ортопеда-травматолога. При цьому, останні дослідження викликали сумніви щодо обґрунтованості вузької біомеханічної моделі розуміння при оцінці пацієнтів з болем у коліні без будь-якої очевидної провокуючої травми. Стверджується, що нинішня практика частково призводить до надмірної діагностики у результаті неправильного або надмірного тлумачення даного виду болю, частково до лікування, яке має сумнівну користь, є затратним та спричиняє ризик ятрогенних пошкоджень [2, 3]. Слід також зазначити, що такі провокуючі елементи, як надлишкова маса тіла, нижній перехресний синдром є важливими факторами ризику розвитку функціональних порушень колінних суглобів, завдяки наявності не тільки надмірного механічного навантаження, а й обмеження фізичної активності, що призводить до слабкості сухожилково-м'язового апарату та порушення конгруентності суглобових поверхонь [4, 5]. Гіподинамія, яка на сьогодні є досить поширеним явищем, призводить

до гіпотрофії та зменшення об'єму м'язів, розташованих навколо суглоба, що спричиняє його дестабілізацію [6].

Сучасна ревматологія рухається до виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком РА на стадії, коли артрит ще відсутній, але осіб, які мають клінічні підозри на артралгію. Загальне обстеження при патології суглобів передбачає вивчення скарг хворого, розвитку захворювання, анамнезу життя, оцінку стану опорно-рухового апарату (об'єктивне дослідження) та додаткові методи обстеження при патології суглобів (лабораторні, рентгенологічні та інструментальні дослідження). Тому, планування та ефективність подальшої фізичної терапії залежить від правильної оцінки функціональних порушень колінного суглоба та стану його структурних елементів.

Мета роботи – визначити програму обстеження для пацієнтів з функціональними порушеннями в ділянці колінного суглобу на стадії артралгії.

Матеріал та методи дослідження.

Учасники. До дослідження було залучено осіб, які мали скарги на біль у коліні з попереднім діагнозом функціональної артралгії колінного суглобу ($n = 32$, 65,6 % – жінки; вік ($M \pm SE$) – $55,1 \pm 2,7$ років; частота ураження правого колінного суглоба становила 57,1 %; середній термін функціонального порушення колінного суглоба – 2-2,5 місяці) та звернулися за допомогою до Науково-консультативного і діагностичного медичного центру «Головний біль» при КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпропетровської обласної ради». Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Кожен учасник отримав інформацію про мету та завдання дослідження, надав інформовану згоду на участь у ньому; були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Інструменти. Інструментами роботи були обрані засоби що передбачають збір (анкетування, визначення ІМТ), оцінювання функції та рівня активності колінного суглоба (тест Ловетта, шкала Лісхольма) й різних параметрів якості життя людини (опитувальника WOMAC та індекс EuroQol-5D).

При анкетуванні були використані наступні питання: ПІБ, вік та професія хворого, причини звернення до лікаря, характер болю (постійний чи періодичний) та його локалізація, що провокує біль, вранішня скутість (її тривалість) та біль уночі, лікарські препарати (якщо були – то які саме), чи зверталися раніше за допомогою до лікарні,

зайняття спортом, в якій повсякденній діяльності заважає біль, як впливають рухи й фізичне навантаження на біль та скутість.

Для оцінки величини обмежуючих чинників та їх вплив на амплітуду руху у досліджуваному суглобі, було використано метод мануального м'язового тестування за Ловетт (R.W. Lovett) [7-10] та 100-бальну шкалу Лісхольма (The Lysholm knee scoring scale) [11-13], що відображає рівень активності колінного суглоба. Для оцінки якості життя та стану здоров'я пацієнта використовували опитувальники WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index) та індексу якості життя (EuroQol-5D) [14-16]. Отримані результати обробляли стандартними методами математичної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. За сучасними даними [17, 18], саме фаза артралгії є першою можливістю клінічно розпізнати пацієнтів, які мають ризик подальшого розвитку та прогресування РА. Адже добре відомо, що процеси, які лежать в основі розвитку РА, можуть бути активними від місяців до років аж до того моменту, як артрит стане клінічно виявлений [19]. Також неодноразово спостерігалось, що ранній початок надання допомоги (лікування та реабілітація) зменшує тяжкість перебігу захворювання й вимірюється меншою кількістю ознак і симптомів та меншим структурним пошкодженням. Раннє втручання пов'язане з менш важким прогресуванням ураження суглобів, що підвищує шанси досягнення стійкої ремісії без застосування протиревматичних препаратів, що модифікують захворювання [20]. Дослідницька група Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) зазначає важливість симптоматичної фази та наводить уніфіковані критерії синдрому функціональної артралгії [18, 21]. Це все спонукало нас до підбору таких методів оцінки функціонального стану колінного суглобу, які б дозволили виявити пацієнтів із початковою стадією артралгії та в подальшому спланувати їх індивідуальну програму фізичної терапії.

Для встановлення зв'язку між болем у коліні та функціональною артралгією першочергово було проведено анкетування та проаналізовано анамнез життя пацієнтів (**табл. 1**). Це дозволило виявити наступне: переважна більшість осіб (65,6 %) була представлена жінками, які мали скарги на біль у колінному суглобі. Така тенденція є зрозумілою та узгоджується із даними інших авторів, які вказують на підвищений ризик розвитку остеоартрозу (ОА), особливо в період менопаузи [22]. Ці показники вказують на те, що зміни рівня статевих гормонів відіграють певну роль у патогенезі ОА, попередником чого може бути функціональна артралгія.

Таблиця 1 – Поточний стан респондентів за результатами анкетування (n = 32, вік (M±SE) – 55,1±2,7 років)

	Чоловіки	Жінки	Всього
Кількість пацієнтів	11	21	32
Біль у коліні під час спостереження:	10	20	30
• Щоденно	4	8	12
• Щотижня	1	2	3
• Іноді	3	12	15
• Вранішня скутість	5	15	20
• Біль посилюється вночі	1	5	6
• Біль вдень і вночі	3	10	13
Біль після фізичних навантажень:			
• Завжди	3	6	9
• Іноді	4	15	19
• Ніколи	2	4	6
Фізична активність:			
• Заняття спортом	7	18	25
• Фізичні навантаження обмежені	4	8	12
• Вплинуло на повсякденне життя	5	10	15
• Вплинуло на якість роботи	2	4	6
Медична допомога			
• Відсутня поточна медична допомога	5	20	25
• Відвідування сімейного лікаря	2	5	7

Тридцять із 32 обстежених (93,75 %) все ще відчували біль у коліні, дванадцять – щоденно, три людини – один раз на тиждень і 15 – зрідка. До того ж, у 20 осіб (62,5 %) мала місце вранішня скутість у колінному суглобі. У 15 (45 %) осіб біль вплинула на їх повсякденне життя, а у дванадцяти (36 %) обмежила їх фізичну активність. Також слід відмітити, що частота ураження правого колінного суглоба становила 57,1 %.

При дослідженні показників Індексу маси тіла (ІМТ) було виявлено, що у 28 осіб (87,5 %) він становив 35,1±1,8. Як відомо [23, 24], зменшення маси тіла рекомендують практично всім хворим із функціональними порушеннями колінних суглобів, так як це знижує ризик розвитку маніфестного ОА.

Оцінку функції суглобів здійснюють шляхом вивчення об'єму їх руху: активних, які виконує сам хворий, і пасивних, які виконуються завдяки зусиллям лікаря. При дистрофічних явищах у суглобі (артрози) характерним є невеликої інтенсивності біль, який з'являється під час статичного або механічного навантаження, руху, посилюється в кінці доби, зменшується у стані спокою [25]. Тому вважаємо, що у подальшому обстеженні важливим є оцінка характеру руху ураженої кінцівки.

При оцінці характеру руху ураженої кінцівки отримані наступні результати. За результа-

тами функціонального м'язового тестування за R.W. Lovett MMT згиначів (m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. biceps femoris) становило 3,01±0,02 бали, а MMT розгиначів (m. quadriceps femoris) відповідало 2,65±0,015 балам. Вимірювання окружності колінних суглобів показало, що правий буд дещо ширшим за лівий із показниками 38,2±1,5 см та 37,8±0,7 см відповідно. Це підтверджувало зниженням м'язової сили, особливо м'язів-розгиначів коліна, що узгоджується із даними літератури [26, 27].

Показники за шкалою Lysholm були наступними (**табл. 2**). У 76 % обстежених жінок стан функції колінного суглобу був на межі «задовільно» та «незадовільно». Це можна пояснити тим, що поширеність артралгії, схоже, зростає у жінок з менопаузальним переходом та вважається результатом зниження рівня естрогену, збільшення ІМТ тощо [25, 28].

Не менш важливими для пацієнтів середнього віку є якість життя та рівень активності у повсякденному житті. Так було встановлено (**табл. 3**), що найвиразніший є біль у жінок (61±5,1 бали), а функціональна недостатність у чоловіків (49±3,6 бали). Оцінювання якості життя та визначення індексу EuroQol-5D виявило такі дані: середній показник мобільності становив 1,5±0,4 бали; показник самообслуговування – 1,2±0,1 бали; щоденну активність оцінила на 1,35±0,2 бали; біль/дискомфорт, тривога/депресія турбують хворих обох груп однаковою мірою з середніми значеннями у 1,9±0,1 бали. Таким чином, незважаючи на відсутність ознак запального процесу, пацієнти з функціональною артралгією відчували тягар захворювання, подібний до пацієнтів, у яких діагностовано ранній РА, що відобразилося на якості повсякденного життя, що узгоджувалось із даними інших досліджень [29].

Отже, фаза артралгії є найпершим моментом для клінічного розпізнавання пацієнтів, у яких може

Таблиця 2 – Шкала клінічної оцінки колінного суглобу при функціональній артралгії

Бали	100–95 «відмінно»		94–84 «добре»		83–65 «задовільно»		64–0 «незадовільно»	
	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж	Ч	Ж
	(n=11)	(n=21)	(n=11)	(n=21)	(n=11)	(n=21)	(n=11)	(n=21)
Кількість, %	9%	7%	18%	17%	35%	31%	38%	45%

розвинулись остеоартрит (ОА) та ревматоїдний артрит (РА) [30, 31]. Початкові симптоми є важливою відправною точкою для прогнозування ризику. Тому корисно знати, чи може певний симптомокомплекс визначити тих, у кого більший ризик прогресування артриту, крім лабораторних біомаркерів, які досить часто використовують сьогодні. Пацієнти описують широкий спектр симптомів до розвитку артриту, включаючи біль, скутість, втому та м'язову слабкість, що узгоджується й з іншими дослідженнями [32, 33].

Завдяки більш деталізованій характеристиці осіб із групи ризику та кількісній оцінці їхнього ризику прогресування захворювання, саме оцінка стану на стадії артралгії дає можливість планування подальшого профілактичного втручання з метою запобігання розвитку ОА. До того ж, корекція способу життя може запобігти захворюванню у деяких пацієнтів із груп ризику [34].

Аналізуючи отримані дані можна зробити узагальнення, що біль у коліні при функціональній артралгії негативно впливає як на основні сфери життя людини, так і знижує якість життя загалом. Тому, для подальшого планування індивідуального комплексу фізичної терапії перш за все потрібно врахувати гендерну складову, про що свідчить статистична різниця між даними обстеження у чоловіків та жінок. Результати тестів функціональної працездатності свідчать про порушення балансу та здатності до ходьби, що пов'язано з виявленням дисфункції довжини м'язів, слабкістю м'язів стегна та дисфункцією надколінка, що цілком узгоджується із думкою інших авторів [35].

Висновки

1. Використання сучасних опитувальників та шкал оцінки функціонального стану дозволило встановити різницю проявів дефіциту функції за статевими ознаками, що

Таблиця 3 – Поточний стан респондентів за результатами оцінки якості життя та рівень активності у повсякденному житті

	Чоловіки	Жінки	Всього
Кількість пацієнтів	11	21	32
Індекс WOMAC (бали)			
• Оцінка болю	53±3,2	61±5,1	57±4,2
• Оцінка вранішньої скутості	42±1,8	56±3,2	49±2,9
• Оцінка функціональної недостатності	49±3,6	47±2,9	48±3,3
Індекс WOMAC (середнє значення)	51±4,1	51±4,1	
Індекс EuroQol-5D (бали)			Середній показник
• Гнучкість / мобільність	1,2±0,2	1,8±0,6	1,5±0,4
• Самообслуговування	1,3±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1
• Щоденна активність	1,3±0,2	1,4±0,2	1,35±0,2
• Біль / дискомфорт	1,6±0,1	2,2±0,4	1,9±0,2
• Тривога / депресія	1,8±0,2	2,0±0,1	1,9±0,1

було означено збільшенням функціональної артралгії у жінок (76 %), в той час як у чоловіків була зафіксована функціональна недостатність.

2. Зниження м'язової сили нижніх кінцівок у хворих з болем в ділянці колінного суглоба за результатами функціонального м'язового тестування свідчить про необхідність враховувати не тільки суб'єктивні прояви, а також функціональний стан м'яких тканин, в першу чергу м'язів при плануванні індивідуальної програми фізичної терапії.
3. Урахування таких показників, як гнучкість/мобільність, самообслуговування, щоденна активність, дискомфорт та психоемоційний стан, дозволить підвищити рівень ефективності терапевтичних заходів.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи складні та не до кінця визначені етіологічні та патогенетичні фактори, подальші дослідження потребують розробки комплексних реабілітаційних заходів, спрямованих не тільки на усунення клінічних проявів функціональної артралгії колінного суглобу, а також на ліквідацію негативного впливу факторів, що викликають порушення постави та м'язового дисбалансу.

References

1. Urwin M, Symmons D, Allison T, Brammah T, Busby H, Roxby M, et al. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(11):649-655. PMID: 9924205. PMCID: PMC1752494. doi: 10.1136/ard.57.11.649
2. Holte Dahl R. A traumatic knee pain. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2018;138(5). PMID: 29513455. doi: 10.4045/tidsskr.17.0594
3. Siemieniuk RAC, Harris IA, Agoritsas T, Poolman RW, Brignardello-Petersen R, Van de Velde S, et al. Arthroscopic surgery for degenerative knee arthritis and meniscal tears: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2017;357:j1982. PMID: 28490431. PMCID: PMC5426368. doi: 10.1136/bmj.j1982

4. Sahu P, Phansopkar P, Kumar K. Screening for Lower Cross Syndrome in Asymptomatic Individuals-A Study Protocol. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 2021;15(1):257-261.
5. Key J. The Pelvic Crossed Syndromes: A reflection of imbalanced function in the myofascial envelope; a further exploration of Janda's work. *J Bodywork Movement Ther.* 2010;14(3):299-301. PMID: 20538229. doi: 10.1016/j.jbmt.2010.01.008
6. Raghava Neelapala YV, Bhagat M, Shah P. Hip muscle strengthening for knee osteoarthritis: a systematic review of literature. *J Geriatric Phys Ther.* 2020;43(2):89-98. PMID: 30407271. doi: 10.1519/JPT.0000000000000214
7. Zdanyuk VV. Znachennya ta rol manualno-m'yazovogo testuvannya u fizychniy terapiyi [Significance and role of manual muscle testing in physical therapy]. *Visnyk KPNU. Fizychnye vykhovannya, sport i zdorov'ya lyudyny.* 2018;11:157-161. [Ukrainian]
8. Cuthbert SC, Goodheart GJ Jr. On the reliability and validity of manual muscle testing: a literature review. *Chiropr Osteopat.* 2007;15:4. PMID: 17341308. PMCID: PMC1847521. doi: 10.1186/1746-1340-15-4
9. Bittmann FN, Dech S, Aehle M, Schaefer LV. Manual Muscle Testing-Force Profiles and Their Reproducibility. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(12):996. PMID: 33255648. PMCID: PMC7759939. doi: 10.3390/diagnostics10120996
10. Cook CE, Hegedus EJ. *Orthopedic Physical Examination Tests-An Evidence-Based Approach.* 2 Udg. Pearson Education; 2013; 560 p.
11. Briggs KK, Lysholm J, Tegner Y, Rodkey WG, Kocher MS, Steadman JR. The reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm score and Tegner activity scale for anterior cruciate ligament injuries of the knee: 25 years later. *Am J Sports Med.* 2009;37(5):890-897. PMID: 19261899. doi: 10.1177/0363546508330143
12. Kocher MS, Steadman JR, Briggs KK, Sterett WI, Hawkins RJ. Reliability, validity, and responsiveness of the Lysholm knee scale for various chondral disorders of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2004;86(6):1139-1145. PMID: 15173285. doi: 10.2106/00004623-200406000-00004
13. Arroyo-Morales M, Martin-Alguacil J, Lozano-Lozano M, Cuesta-Vargas AI, Fernández-Fernández AJ, González JA, et al. The Lysholm score: Cross cultural validation and evaluation of psychometric properties of the Spanish version. *PLoS One.* 2019;14(8):e0221376. PMID: 31454386. PMCID: PMC6711518. doi: 10.1371/journal.pone.0221376
14. Collins NJ, Misra D, Felson DT, Crossley KM, Roos EM. Measures of knee function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11(0 11):S208-228. PMID: 22588746. PMCID: PMC4336550. doi: 10.1002/acr.20632
15. Iijima H, Suzuki Y, Aoyama T, Takahashi M. Interaction between low back pain and knee pain contributes to disability level in individuals with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(10):1319-1325. PMID: 30003966. doi: 10.1016/j.joca.2018.06.012
16. Neugebauer V, Han JS, Adwanikar H, Fu Y, Ji G. Techniques for assessing knee joint pain in arthritis. *Mol Pain.* 2007;3:8. PMID: 17391515. PMCID: PMC1851005. doi: 10.1186/1744-8069-3-8
17. van Steenbergen HW, van Nies JA, Huizinga TW, Bloem JL, Reijnders M, van der Helm-van Mil AH. Characterising arthralgia in the preclinical phase of rheumatoid arthritis using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1225-1232. PMID: 24718962. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205522
18. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJJ, Brouwer E, Codreanu C, Combe B, et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:491-496. PMID: 27991858. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209846
19. Newsom EC, van der Helm-van Mil AH, Kaptein AA. Views on clinically suspect arthralgia: a focus group study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(5):1347-5132. PMID: 26272058. PMCID: PMC4844635. doi: 10.1007/s10067-015-3038-3
20. van Steenbergen HW, Huizinga TW, van der Helm-van Mil AH. The preclinical phase of rheumatoid arthritis: what is acknowledged and what needs to be assessed? *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2219-2232. PMID: 23686440. doi: 10.1002/art.38013
21. Hardin JG. Arthralgia. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, Eds. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 160.
22. Magliano M. Menopausal arthralgia: Fact or fiction. *Maturitas.* 2010;67(1):29-33. PMID: 20537472. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.04.009
23. Ito A, Hayashi K, Suzuki S, Ideno Y, Kurabayashi T, Ogata T, et al. Association of trajectory of body mass index with knee pain risk in Japanese middle-aged women in a prospective cohort study: the Japan Nurses' Health Study. *BMJ.* 2020;10(2):e033853. PMID: 32034025. PMCID: PMC7045261. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033853

24. Bastick AN, Wesseling J, Damen J, Verkleij SP, Emans PJ, Bindels PJ, et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Br J Gen Pract.* 2016;66(642):e32-9. PMID: 26639946. PMCID: PMC4684033. doi: 10.3399/bjgp15X688129
25. de Rooij M, van der Leeden M, Heymans MW, Holla JF, Häkkinen A, Lems WF, et al. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(4):481-492. PMID: 26316234. doi: 10.1002/acr.22693
26. Rice DA, McNair PJ, Lewis GN. Mechanisms of quadriceps muscle weakness in knee joint osteoarthritis: the effects of prolonged vibration on torque and muscle activation in osteoarthritic and healthy control subjects. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R151. PMID: 21933392. PMCID: PMC3308081. doi: 10.1186/ar3467
27. Husted RS, Troelsen A, Thorborg K, Rathleff MS, Husted H, Bandholm T. Efficacy of pre-operative quadriceps strength training on knee-extensor strength before and shortly following total knee arthroplasty: protocol for a randomized, dose-response trial (The QUADX-1 trial). *Trials.* 2018;19(1):47. PMID: 29347947. PMCID: PMC5774158. doi: 10.1186/s13063-017-2366-9
28. Szoek CE, Cicuttini FM, Guthrie JR, Dennerstein L. The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: a longitudinal study. *Climacteric.* 2008;11(1):55-62. PMID: 18202965. doi: 10.1080/13697130701746006
29. Kuijper TM, Luime JJ, Alves C, Barendregt PJ, van Zeben J, Bindels PJ, et al. Quality of life and health care use in patients with arthralgias without synovitis compared with patients diagnosed with early rheumatoid arthritis: data from an early arthritis cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(3):379-386. PMID: 23982959. doi: 10.1002/acr.22126
30. Ten Brinck RM, van Steenbergen HW, Magnus L, Burgers LE., Reijnierse M., Huizinga T.W., van der Helm-van Mil A.H. Functional limitations in the phase of clinically suspect arthralgia are as serious as in early clinical arthritis; a longitudinal study. *RMD Open.* 2017;3(1):e000419. PMID: 28879045. PMCID: PMC5574454. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000419
31. Burgers L, Siljehult F, Brinck RT, van Steenbergen HW, Landewé RB, Rantapää-Dahlqvist S, et al. OP0073 Performance of the EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis - a longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:82. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3109
32. Stack RJ, van Tuyl LH, Sloots M, van de Stadt LA, Hoogland W, Maat B, et al. Symptom complexes in patients with seropositive arthralgia and in patients newly diagnosed with rheumatoid arthritis: a qualitative exploration of symptom development. *Rheumatol (Oxford).* 2014;53:1646-1653. PMID: 24729397. doi: 10.1093/rheumatology/keu159
33. Mankia K, Emery P. Preclinical Rheumatoid Arthritis: Progress Toward Prevention. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):779-788. PMID: 26814677. doi: 10.1002/art.39603
34. De Hair MJ, Landewe RB, van de Sande MG, van Schaardenburg D, van Baarsen LG, Gerlag DM, et al. Smoking and overweight determine the likelihood of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1654-1658. PMID: 23104761. PMCID: PMC3786633. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202254
35. Iversen MD, Price LL, von Heideken J, Harvey WF, Wang C. Physical examination findings and their relationship with performance-based function in adults with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:273. PMID: 27405996. PMCID: PMC4941016. doi: 10.1186/s12891-016-1151-3

UDC 616.72-009.7:615.8

Features of the Examination of Patients with Pain in the Knee Joint

Turitska T. G., Vinnyk O. O., Odynets T. Ye., Hnidenko A. M., Lemberg A. G.

Abstract. The purpose of the study was to determine and substantiate the feasibility of examination methods in patients with pain in the knee joint at the arthralgia stage for further development of the pathogenetically sound physical therapy program.

Materials and methods. The study involved persons who had complaints of pain in the knee with a preliminary diagnosis: knee functional arthralgia of the joint (n = 32, 65.6% – women; age (M±SE) – 55.1±2.7 years; frequency of lesion of the right knee joint was 57.1%, the average term of the functional breakdown of the knee joint is 2-2.5 months). The paper uses the tools that provided for the collection of anamnesis (questioning, definition of body mass index), the evaluation of the function and the level of activity of the knee joint (Lovett test, Lysholm scale) and various human quality parameters (WOMAC's questionnaire and EuroQol-5D questionnaire).

Results and discussion. The article analyzed the data of modern research methods in patients with functional pain in the knee joint. To establish a connection between the pain in the knee and functional arthralgia, a questionnaire was carried out and anamnesis of patients was analyzed. This allowed to identify the following: the vast majority of persons (65.6%) was represented by women who had complaints of pain in the knee joint;

93.75% still experienced pain in the knee, and 62.5% of patients felt stiffness in the knee joint. In 45% of people pain influenced their daily life, and 36% limited their physical activity. It should also be noted that the frequency of lesions of the right knee joint was 57.1%. When carrying out manual muscle testing, Lovett and Lysholm scales were used, which made it possible to determine the level of functional activity of the knee joint at the arthralgia stage: manual muscle testing flexors was 3.01 ± 0.02 points, and manual muscle testing extensors corresponded to 2.65 ± 0.015 points. Measurement of the circle of the knee joints showed that the right will be somewhat wider than the left with the indicators of 38.2 ± 1.5 cm and 37.8 ± 0.7 cm respectively. This confirmed a decrease in muscle strength, especially the muscles of the knee. In 76% of the examined women, the state of the knee joint function was on the verge of "satisfactory" and "unsatisfactory". This can be explained by the fact that the prevalence of arthralgia seems to increase in women with a menopausal transition and is considered a result of a decrease in estrogen, an increase in body mass index, etc.

Conclusion. WOMAC and EuroQol-5D tests made it possible to estimate the dynamics of the development of pain and the level of discomfort of patients with pain in the knee joint. It has been found that the steadiest is pain in women (61 ± 5.1 points), and functional failure in men (49 ± 3.6 points). Thus, the pain in the knee in functional arthralgia adversely affects both the main spheres of human life, and reduces the quality of life in general. The results of functional performance tests indicate a violation of the balance and the ability to walk, which is due to the detection of different lengths of the muscles, the weakness of the thigh muscles and the disposition of the extraction.

The methods of research proposed by the authors allow to comprehensively assess the functional state of the patient at the arthralgia stage in the knee area, which is a predictor to the next stage of the study, namely planning an integrated individual rehabilitation program. The use of a comprehensive approach in the examination of patients can give a physical therapist a more substantiated approach to the introduction of treatment products, which will more effectively affect the elimination of the primary cause of the formation of pain syndrome and prevent the further development of pathological processes in the structures constituting the knee joint.

Keywords: functional arthralgia, knee joint, pain, examination, arthralgia stage.

ORCID and contributionship:

Tetiana H. Turytska : 0000-0002-5333-3453 ^{A,B,C,D, E,F}

Oleksii O. Vinnyk : 0000-0001-9412-7093 ^{A,B,D,E,F}

Tatyana Ye. Odynets : 0000-0001-8613 ^{A,D,E,F}

Anna M. Hnidenko : 0000-0002-1380-0424 ^{B,C,D}

Anna G. Lemberg : 0000-0001-6200-5921 ^{B,C,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tetiana H. Turytska

Oles Honchar Dnipro National University,
General Medicine with a Course of Physical Therapy Department
72, Gagarin Ave., Dnipro 49010, Ukraine
tel: +380663932519, e-mail: tatyana.turickaya@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs07.01.271

УДК 616.728.51-06 : 616.718.71-001.5]-089

Бодня О. І.

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ КОНЦЕПЦІЇ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ КІСТОК, ЩО УТВОРЮЮТЬ ПІДТАРАННИЙ СУГЛОБ

Одеський національний медичний університет, Україна

Причини несприятливих наслідків лікування переломів кісток заднього відділу стопи мають безпосередній зв'язок з принциповими моментами використання лікувальної тактики. Питання лікувальної тактики та вибору оптимальних хірургічних втручань у системі лікування переломів кісток, що утворюють підтаранний суглоб, залишаються недостатньо вивченими та мало висвітленими у спеціальній літературі, а їх значення – недооціненим. Закономірності формування факторів, які погіршують результат лікування переломів таранної та п'яtkової кісток, не систематизовані, а заходи щодо їх попередження пропонуються переважно на емпіричному рівні. Частота ускладнень залишається відносно високою, а шляхи їх усунення не цілком визначеними, оскільки обумовлені застосуванням традиційних методик.

Недостатньо вивчені питання виявлення чинників ризику розвитку несприятливих результатів обмежують можливості своєчасної корекції лікувальної тактики. Неправильний вибір тактики лікування пояснює помилки обумовлені недостатньою кваліфікацією медперсоналу, та розвитком ускладнень, здатних привести до несприятливого результату лікування в цілому. Різноманіття чинників, що впливають на результат лікування, ставлять також запитання до розробки та впровадження єдиної патогенетично обґрунтованої системи профілактичних заходів, що дозволяє врахувати дію цих чинників та їх можливий взаємовплив.

З огляду на зазначене, заходи щодо попередження наслідків підтаранних пошкоджень будуть ефективні лише за умови їх комплексної розробки у межах єдиної концептуальної моделі, яка складається з двох рівнів: організаційно-діагностичного та технологічного. Кожен з цих рівнів включає однотипні механізми, направлені на усунення впливу факторів, що сприяють негативному результату лікування. Перед плануванням оперативного втручання та вибором методу остеосинтезу повинен проводитися системний аналіз факторів,

що впливають на результати відповідно до характеру перелому.

Проведене аналітичне дослідження та запропонована концептуальна модель розширюють розуміння процесу попередження несприятливих наслідків та вибору тактики при лікуванні пошкоджень кісток, що утворюють підтаранний суглоб.

Ключові слова: таранна та п'яtkова кістки, остеосинтез, концепція несприятливих факторів та наслідків, вибір тактики лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри травматології та ортопедії Одеського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізація хірургічного лікування травм кінцівок та їх наслідків», № державної реєстрації 0117U007492.

Вступ. Причини несприятливих наслідків лікування переломів кісток заднього відділу стопи (ЗВС) мають безпосередній зв'язок з принциповими моментами використання лікувальної тактики [1]. У клінічній практиці застосовуються різні методи лікування, кожен з яких має свої переваги в тому або іншому відношенні, але за іншими показниками поступається останнім. У науковій літературі ступінь закономірності формування факторів, що погіршують результат лікування переломів таранної та п'яtkової кісток, вивчені недостатньо та не систематизовані, а заходи щодо їх попередження пропонуються переважно на емпіричному рівні, тобто на рівні реалізації лікувального процесу, не зачіпаючи глибинних, об'єктивно діючих закономірностей. Недостатньо вивчені питання виявлення чинників ризику розвитку несприятливих результатів обмежують можливості своєчасної корекції лікувальної тактики. В результаті частота ускладнень залишається відносно високою, а шляхи їх зниження не цілком визначеними, оскільки обумовлені застосуванням традиційних методик.

За матеріалами нашого аналітичного дослідження взаємозв'язок безпосередніх причини несприятливих наслідків лікування після переломів кісток, що утворюють підтаранний суглоб (ПТС), у методологічному відношенні може бути представлений у вигляді алгоритму (рис. 1).

Об'єктивна складність (трудомісткість) засвоєння та вживання лікувальних технологій, за інших рівних умов, неминуче призводить до зростання вірогідності лікарських помилок випадкового характеру, навіть у разі вірної тактики лікування конкретного пошкодження. Неправильний вибір тактики лікування, відсутність спадкоємності стаціонарного та амбулаторного етапів лікування, відповідно, пояснюють помилки у разі реалізації лікувальних технологій, обумовлених недостатньою кваліфікацією медперсоналу, та розвитком ускладнень, здатних привести до несприятливого результату лікування в цілому.

Різноманіття чинників, що впливають на результат лікування, ставлять також запитання до розробки та впровадження єдиної патогенетично обґрунтованої системи профілактичних заходів, що дозволяє врахувати дію цих чинників та їх можливий взаємовплив. У ході дослідження за кожним випадком виявлення порушення функції, унаслідок отриманої травми, потрібен ретроспективний аналіз, направлений на виявлення безпосередньої причини та чинників, що призвели до погіршення функціонального результату за умов використання різних методів лікування у клінічній практиці.

Загальновідомо, що одним з факторів ризику переломів є фізіологічне зниження мінеральної щільності кісткової тканини, яке відбувається у осіб літнього та старечого віку. Проте виділяють ряд чинників, що надають негативний вплив на стан кісткової тканини, та призводять до втрати кісткової маси у осіб молодого та середнього віку. До них відносять серед жінок ранню менопаузу (до 45 років), наявність хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, легенів, щитовидної

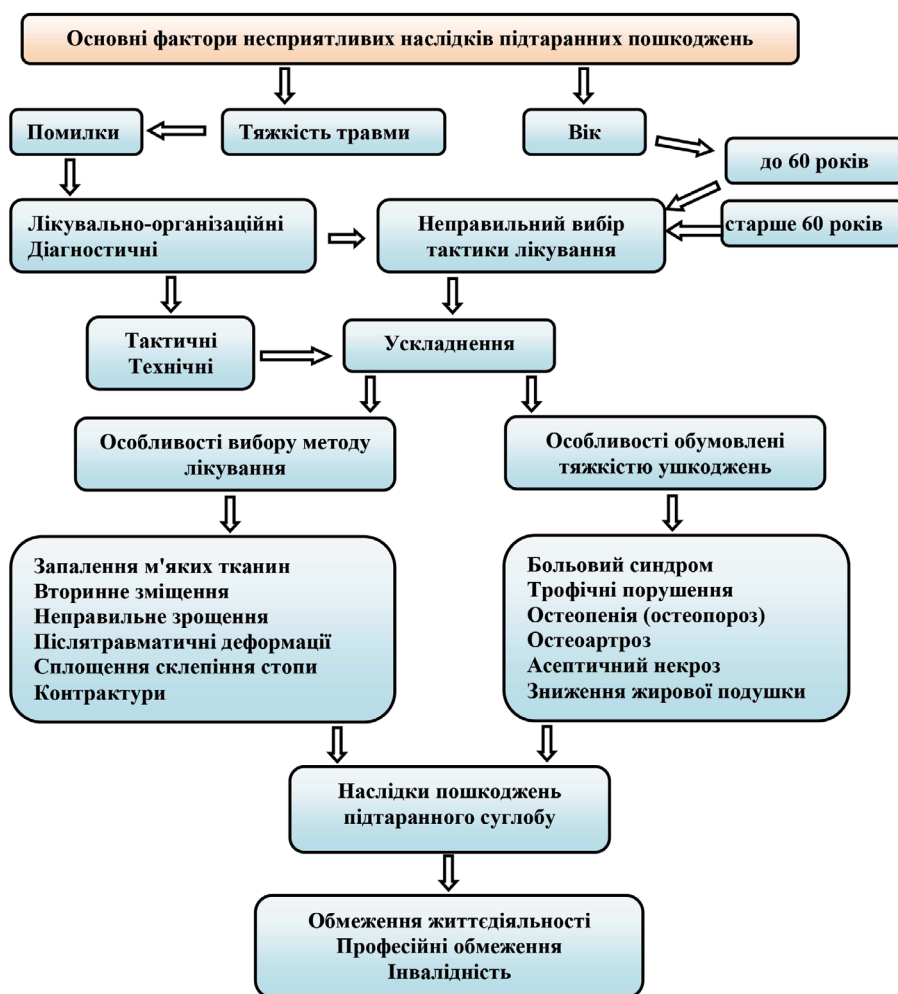


Рис. 1 – Алгоритм розвитку наслідків пошкодження підтаранного суглобу

залози, тривалий прийом глюкокортикостероїдів (більше 3 міс.), зловживання алкоголем, кавою, палінням та ін. [2].

Клініцистам також відомо, що після іммобілізації гіпсовою пов'язкою або оперативних втручань на кістках ЗВС в наслідок тривалої іммобілізації виключається осьове навантаження на нижню кінцівку. В результаті на контрольних рентгенограмах через 6 – 8 тижнів після травми констатують наслідки периферійних порушень внутрішньокісткової мікроциркуляції і метаболізму у вигляді зміни малюнка трабекулярної архітекτονіки кісток ЗВС за умов підвищення прозорості метаепіфізарних зон кісток плесна та пальців, так звані прояви початкового періоду остеопорозу (ОП). Таким чином, визначення особливостей структурно-функціональних змін кісткової тканини серед пацієнтів з переломами кісток, що утворюють ПТС, є актуальним [3].

Поряд з цим, виходячи з гендерної особливості в анатомо-морфометричному аспекті, за особистим твердженням В.В. Савгачова [4], п'ятова кістка у жінок коротша і ширша, тому стійкіша до пошкодження, у зв'язку з розподілом сил у разі

травми на меншу одиницю площі. З цього приводу, можливо, частота переломів таранної та п'яtkової кісток, за даними різних авторів, надто відрізняється. Тому існує необхідність і доцільність проведення наукових досліджень з вивчення регіональних особливостей травматизму та різноманіття аспектів його профілактики у сучасних умовах.

Вирішення проблеми відновлення функції ЗВС пов'язане не лише з консолідацією ушкоджених кісток але і з особливо суворими вимогами до репозиції фрагментів, що утворюють суглобові поверхні, а також попередженням або, принаймні, можливим уповільненням процесу післятравматичних остеоартрозних (ОА) змін в ПТС.

Проведене нами аналітичне дослідження свідчить про частоту і тяжкість пошкоджень ПТС, що вимагає надання алгоритмованої допомоги з особливо уважним відношенням до вибору тактики лікування. Низька ефективність традиційних підходів до лікування переломів кісток ЗВС підкреслює доцільність пошуку нових способів репозиції і стабільної фіксації кісток, що утворюють ПТС, у разі різних типів пошкоджень.

Грунтуючись на виявленні нами статистично достовірні факти можна зробити ряд узагальнень, що дозволяють стати підставою для розробки концептуальної моделі попередження несприятливих наслідків при лікуванні ізольованих пошкоджень кісток ЗВС. Вочевидь, що закономірності та механізми дії кожного з несприятливих факторів різні. З огляду на зазначене, заходи щодо попередження наслідків підтаранних пошкоджень будуть ефективні лише за умови їх комплексної розробки у рамках єдиної концептуальної моделі, яка складається з двох рівнів. Кожен з цих рівнів включає однотипні механізми, направлені на усунення впливу факторів, що сприяють негативному результату лікування.

I рівень (організаційно-діагностичний) – направлений на розробку єдиних методичних підходів із спектру тих, що існують для проведення діагностики конкретних видів травм ПТС, а також пов'язаний із забезпеченням спадкоємності стаціонарного та амбулаторного етапів лікувального процесу, включаючи період реабілітації.

II рівень (технологічний) – вирішує комплекс питань з визначення показань, формування алгоритмів вибору оптимальної лікувальної тактики, виявлення та усунення об'єктивних недоліків використаних технологій з наявністю ускладнень. Шляхом удосконалення або розробки нових пристроїв забезпечити стабільно-функціональні можливості репозиції та фіксації уламків. На цьому рівні мінімізація інвазивності, спрощення, стандартизація та уніфікація лікувальних технологій сприятимуть

зниженню допущення випадкових лікарських помилок.

Запропонована концептуальна модель показує закономірний об'єктивний взаємозв'язок між рівнями, тому вирішення проблем, що виникають, несе власне безпосередній науковий інтерес. Рівні відрізняються між собою лише змістом явищ, що вивчаються, і механізмами впливу на процес лікування. Робота над вдосконаленням цих рівнів є на даному етапі найбільш реальним та практично значимим предметом наукових досліджень в травматології та ортопедії, здатним привести до істотного поліпшення анатомо-функціональних результатів лікування підтаранних пошкоджень стопи.

Розроблена нами концептуальна модель дворівневої системи узгоджується з відомим постулатом А.Н. Crenshaw [5], який вважає, що ефективність лікування визначається підходом клініцистів від пізнання анатомічного об'єкту до закономірностей патологічного процесу його руйнування, а потім до правил репозиції цього об'єкту.

Таким чином, на підставі положень запропонованої концептуальної моделі *організаційно-діагностичного рівня* попередження несприятливих наслідків лікування підтаранних пошкоджень залежить від обстеження хворих під час поступання до стаціонару, що дозволяє виконати клінічне дослідження з метою усунути причини пізньої діагностики, оцінити характер конкретної травми та визначити подальшу тактику лікування.

Прийнято вважати, що рання діагностика не впливає на результати лікування, а ось неякісна та пізня діагностика може стати причиною збільшення тривалості госпіталізації, розвитку ускладнень та несприятливих результатів. В якості найбільш частих помилок у діагностиці крайових пошкоджень ПТС стали неухважність клініцистів, невиконання рентгенологічного обстеження, неякісне виконання та неправильна інтерпретація рентгенограм лікарями-рентгенологами. Важливо відзначити, що в нашому дослідженні у багатьох випадках причини пізньої діагностики або навіть пропуску підтаранних пошкоджень були в результаті впливу декількох факторів, які не суперечать і узгоджуються з даними літератури [6].

У зв'язку з цим, діагностичний алгоритм обстеження пацієнтів з пошкодженнями ПТС зобов'язує включати оцінку фізикальних методів обстеження і променевої діагностики: рентгенографія в стандартних і спеціальних проекціях, КТ та МРТ. Правильна інтерпретація отриманої інформації дозволяє об'єктивно оцінити характер перелому і грає важливу роль у виборі лікувальної тактики та передопераційному плануванні. *Організаційно-діагностичний рівень* для удосконалення має швидше теоретичне значення з подальшим виходом на

проблеми травматології, тому надалі предметом аналітичного дослідження стало вдосконалення профілактичних заходів, що відносяться до *технологічного рівня*.

Метою розробок, що виконуються на *технологічному рівні*, є встановлення закономірних зв'язків постійних елементів лікувальних технологій з функцією стопи від початку лікування і до його завершення. У цей період входить виявлення об'єктивних недоліків лікувальних технологій, що призводять до розвитку ускладнень та розробка пропозицій щодо усунення дії виявлених несприятливих технологічних факторів конкретної консервативної методики чи оперативного втручання.

Розглянемо найбільш поширені методи лікування пошкоджень кісток, що утворюють ПТС, короткий аналіз яких дозволить встановити можливості їх удосконалення:

Гіпсова пов'язка, як така, одномоментна ручна репозиція з подальшим накладенням гіпсової іммобілізації та скелетне витягнення у технологічному плані за своїм змістом відносяться до консервативних методів, що виключають втручання у зоні перелому шляхом відкритого механічного пошкодження м'яких тканин. Результати наших спостережень свідчать про те, що ефективність скелетного витягнення та одномоментної ручної репозиції відламків таранної та п'яркової кісток, вказана в науковій літературі [7], дуже перебільшена. Навпаки, закрите мануальне усунення підтаранних вивихів стопи показало позитивні результати. Виявляється, що мінімально інвазивний характер серед розглянутих методів є єдиною їх перевагою, але можливості вдосконалення на *технологічному рівні* практично повністю вичерпані. Аналіз показав, що обґрунтованих перспектив поліпшення результатів лікування у разі вживання цих методів за рахунок оптимізації лікувальних технологій не існує.

Заглибний (відкритий накістковий та закритий внутрішній) остеосинтез у концептуальному відношенні за умов всіх відмінностей методик та обліку чинників, що впливають на хід лікувального процесу, вельми близькі. На *технологічному рівні* фактори візуалізації процесу відкритої репозиції та стабільної фіксації фрагментів передбачають якісне відновлення анатомії пошкоджених кісток і збереження обсягу рухів у підтаранному та гоімковостопному суглобах, що є провідною умовою виконання стабільно-функціонального остеосинтезу [8, 9]. В той же час, відносно травматизації самого втручання вони найбільш інвазивні при остеосинтезі таранної та п'яркової кісток (оперативний доступ, виділення кісткових фрагментів) у порівнянні з іншими методиками. Виходячи з цього, у разі накісткового остеосинтезу найбільш вірогідні

ускладнення пов'язані з розвитком поверхневого або глибокого процесів у зоні оперативного доступу. Дані літератури свідчать про те, що лікування остеомієліту після накісткового остеосинтезу триваліше, важче і менш ефективніше, що вимагає педантичного обліку всіх можливих факторів розвитку ризику нагноєння [10, 11].

Надалі, чинник керованості відламками за необхідності у репозиції кісток ЗВС обмежений термінами її виконання. Думка, що за наявності протипоказань (рана, садно, коморбідний стан та ін.) відкрита репозиція та фіксація уламків можлива у разі відповідної підготовки через 3 тижні після травми, ймовірно, помилкова, оскільки природний хід консолідації переломів не може знаходитися у стані очікування репозиції. Саме процес первинного зрощення кістки перешкоджає адекватній візуальній репозиції відламків, що знайшло підтвердження у наших спостереженнях. Хоча навички і досвід фахівця у даному питанні не можна виключати.

Аналіз можливих шляхів оптимізації методів накісткового та внутрішнього остеосинтезу кісток ЗВС на *технологічному рівні* сповна реальний. Так, наприклад, для переломів таранної кістки вельми перспективним напрямом є технічне удосконалення конструкції гвинтів і міні-пластин [12]. Значно знижує ступінь травматизації закритий внутрішній остеосинтез п'яркової кістки канюльованими гвинтами та штифтами після аксіальної репозиції за Westhues / Essex-Lopresty [13, 14, 15].

Перспективи зниження частоти ускладнень і несприятливих результатів лікування підтаранних пошкоджень, згідно розробленої концептуальної моделі, пов'язані з розробкою і впровадженням малоінвазивних технологій. Практичним прикладом подібної розробки на *технологічному рівні* є запропонований нами «Спосіб малоінвазивного остеосинтезу переломів п'яркової кістки», що отримав статус винаходу [16], на підставі якого впроваджений у клінічну практику комбінований остеосинтез [17]. Також нами розроблений ряд удосконалень з урахуванням профілактичних факторів, розглянутих у нашій концептуальній моделі, серед яких представлені «Пристрій для керованої стрижневої фіксації переломів шийки таранної кістки» [18], а також «Пристрій для стрижневої керованої фіксації переломів п'яркової кістки» [19]. Отримав статус винаходу «Спосіб підтаранного артродезу стопи при наслідках пошкоджень п'яркової кістки» [20]. Сучасні тенденції вживання малоінвазивного остеосинтезу дозволяють покращити анатомо-функціональні результати лікування та зберегти перспективи подальшого розвитку у напрямі більш повного обліку всіх чинників.

З огляду на зазначене, сучасна травматологія володіє досить широким спектром впливу на реконструкцію пошкоджених кісткових структур ПТС, проте успішному лікуванню переломів та відновленню функції стопи в цілому сприяє ряд виявлених факторів. Для конкретизації шляхів та механізмів окремих лікувальних технологій нами розроблена система обліку цих факторів, доступних корекції на *технологічному рівні*. Система попередження несприятливих наслідків лікування, на наш погляд, повинна враховувати сучасні тенденції відносно дотримання принципів малоінвазивного (біологічного) остеосинтезу, такі як достатня керованість та стабільна фіксація уламків таранної та п'яtkової кісток. Тобто важливу роль у профілактиці контрактур і розвитку артрозних змін грає збереження обсягу рухів у підтаранному і гомілковостопному суглобах, розвантаження суглобових поверхонь і можливість надавати дозоване осьове навантаження на пошкоджену стопу.

Таким чином, ступінь інвазивності будь-якої методики остеосинтезу кісток, що утворюють ПТС, неминуче відбивається на структурі м'яких тканин, викликаних як безпосереднім пошкодженням у разі відкритого доступу, так і залученням їх у рубцево-спасні процеси. Також вона сприяє збереженню локального кровообігу, як важливого чинника забезпечення загоєння рани і нормальному протіканню репаративної регенерації кісткової тканини, що мінімізує рівень розвитку інфекційних ускладнень.

Стабільна фіксація відламків допускає ранній початок лікувальної фізкультури, що є чинником, який дозволяє попередити розвиток контрактур суглобів або пом'якшити їх прояви. У разі внутрішньосуглобових переломів недостатня стабільність фіксації неминуче веде до вторинного зміщення, неправильного зрощення, раннього розвитку післятравматичного ОА і порушення функції підтаранного та гомілковостопного суглобів.

Зовнішня керованість відламками при внутрішньосуглобових переломах, найчастіше п'яtkової кістки, дозволяє у разі потреби дозовано корегувати можливі зміщення, добиваючись анатомічної репозиції, що, безумовно, сприяє відновленню функції в оптимальні терміни.

Вживання методик лікування, що допускають збереження або підтримку необхідного обсягу рухів у цих суглобах у процесі лікування, дозволяє поєднати період іммобілізації фрагментів пошкоджених кісток з функціональною реабілітацією, попереджаючи обмеження різного ступеня функції суглобів ЗВС.

Розвантаження пошкодженого суглоба відноситься до основних принципів лікування внутрішньосуглобових переломів у класичній травматології,

оскільки створює сприятливі умови для відновлення хрящової тканини суглоба. Виключення взаємної компресії суглобових поверхонь, що зчленовуються, передбачає профілактику розвитку післятравматичного деформуючого ОА у період іммобілізації.

Відомо також, що розлади стереотипу ходьби виявляються порушенням ходи унаслідок тривалої відсутності функціонального навантаження на кінцівку в період лікування, гіпотрофією м'язів та обмеженням обсягу рухів у суглобах. Збереження можливості часткової або повної ходьби з осьовим навантаженням на нижню кінцівку сприяє нормалізації мікроциркуляції і м'язового тону, зниженню ступеня ОП і збереженню стереотипу пересування, що в цілому впливає на відновлення опорної функції, скорочуючи терміни реабілітації.

Предметом практичної реалізації положень даної концептуальної моделі стало впровадження науково обґрунтованого підходу до вибору методу лікування підтаранних пошкоджень на підставі об'єктивних критеріїв та порядку, що включають як характер пошкодження кісток, що утворюють ПТС, так і наявність загальних і місцевих протипоказань, а також виявлених факторів ризику розвитку ускладнень і погіршення функціонального результату лікування.

До критеріїв першого порядку віднесли лікувальну ефективність, яка включала, перш за все, мінімальну частоту ускладнень, що спостерігалися, максимальний відсоток відновлення функції ЗВС порівняно з іншими методами лікування, а також технічні аспекти відповідності цих методів сучасним вимогам відносно стабільно-функціонального і малоінвазивного остеосинтезу. Чинники відновлення функції стопи після травми неминуче пов'язані з організаційними аспектами наявності засобів забезпечення лікувального процесу, а саме устаткування, що випускається, і його доступність у стаціонарі в існуючих реальних умовах.

Критерії другого порядку визначили хід подальшого вибору оптимального методу лікування, які ґрунтувалися на конкретній клінічній ситуації, наявності загальних і місцевих протипоказань до проведення операцій і можливого анестезіологічного ризику, а також відповідність умов інвазивності, технічній складності установки і стабільності фіксації застосованого фіксатора для конкретного перелому. Враховувалися особливості виконання навиків самообслуговування хворого, мінімальна потреба лікарських маніпуляцій у післяопераційному періоді і після виписки зі стаціонару на амбулаторне лікування.

Послідовний аналіз відповідно до вказаних критеріїв та результати використання загальноприйнятих методів лікування став підставою для

розробки алгоритму вибору методики лікування переломів таранної та п'яtkової кісток з урахуванням впровадженого нами малоінвазивного остеосинтезу (рис. 2, 3).

Хірургічне лікування підтаранних пошкоджень ґрунтується не лише на визначенні показань до втручання, але і на оцінці протипоказань, що базуються на розрахунку хірургічного ризику операцій. До них відносяться: вік старше 60 років, наявність рани, садна, характер фліктен, враховуються також шкідливі звички і виразність супутніх захворювань (коморбідний фон), що впливають на трофіку тканин.

У концептуальному відношенні аналіз на технологічному рівні показав, що жоден з найбільш поширених консервативних та оперативних методів лікування підтаранних пошкоджень не враховує повною мірою весь комплекс факторів, що впливають на відновлення функції стопи після травми. Облік двох чинників дозволив патогенетично обґрунтувати відсутність впливу існуючих методів лікування на профілактику несприятливих наслідків лікування, а саме:

неможливість розвантаження пошкоджених суглобових поверхонь при внутрішньосуглобових переломах створює потенційну загрозу швидкого розвитку післятравматичного ОА. Виключенням є комбінований остеосинтез за умови розташування базових кілець на гомілці та стопі, що у свою чергу усуває наступний чинник, направлений на збереження обсягу рухів у суглобах;

за умов будь-якого методу лікування протипоказане раннє осьове навантаження на стопу, що сприяє розвитку вторинних зміщень, деформацій та обмеженню підтримки стереотипу ходьби у період лікування.

Таким чином, вказані фактори є предметом подальших наукових досліджень з удосконалення лікувальних технологій. В якості наукової підстави запропонована концептуальна модель диференційованого підходу до вибору оптимального для конкретного випадку методу лікування передбачає раціональний набір факторів забезпечення відновлення функції кінцівки після переломів. Вважаємо, що найбільш обґрунтованими на даний час

та перспективними у плані зниження частоти несприятливих наслідків лікування *ізолюваних* підтаранних пошкоджень є малоінвазивні технології.

У разі забезпечення ефективності різних підходів до лікування підтаранних пошкоджень у складі політравми вбачаємо дотримання принципів терміновості і етапності лікування, віддаючи перевагу малоінвазивним методам фіксації.

Відомо, що в травматології існують дві основні концепції лікування пацієнтів з політравмою [21, 22, 23]:

Early total care (ETC), яка полягає у стабілізації всіх переломів, незалежно від стану пацієнта, в ургентному порядку;

Damage control orthopedics (DCO), навпаки, має на увазі у першу чергу стабілізацію загального стану пацієнта, потім приділяється увага оперативним втручанням в залежності від тяжкості ушкоджених кісток.

Проте у кожного з цих підходів є свої недоліки. Тому діагностичні та лікувальні заходи за умов множинної травми – білатеральні, іпсилатеральні та контралатеральні переломи

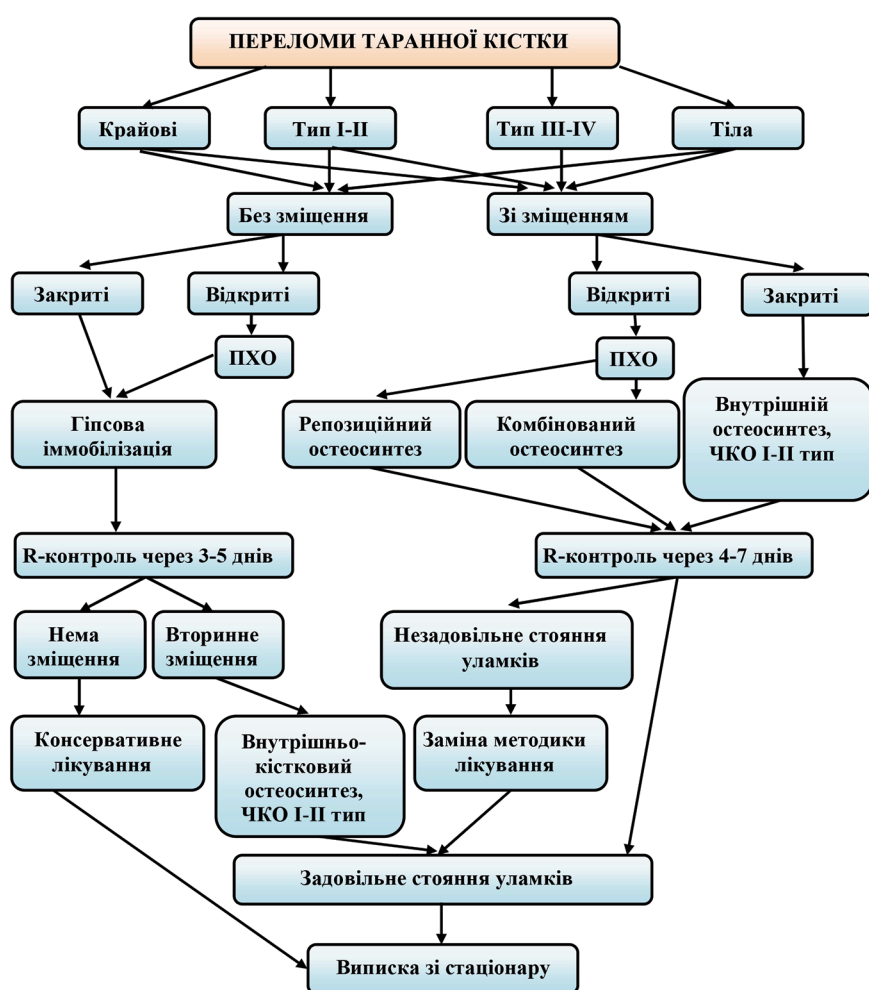


Рис. 2 – Тактичний алгоритм вибору методики лікування пошкоджень таранної кістки

кісток ЗВС, слід коректувати і провідним критерієм для ухвалення рішення про хірургічне втручання має бути загальний стан хворого. Відсутність або незначність анамнестичних даних, у зв'язку з тяжкістю загального стану хворого, не повинні заважати діагностиці підтаранних пошкоджень. Ретельний огляд у реанімаційному залі дозволяє виявити ознаки, що свідчать про пошкодження стопи, які характеризуються найчастіше вираженим набряком, деформацією і больовою чутливістю.

Вважаємо, що відкладена, а не термінова, оперативна активність повинна проводитися після реанімаційних заходів і усунення життєзагрожуючих станів, особливо у разі високого анестезіологічного ризику. Відкладені втручання стосуються, перш за все, переломи-вивихів таранної кістки і є абсолютним показанням до операції відкриті переломи кісток ЗВС. Проте обсяг втручання має бути зворотно пропорційним тяжкості стану, як самого пацієнта, так і його пошкодженої кінцівки.

Серед поєднаної травми у наших дослідженнях критеріями включення були неускладнені пошкодження хребта. У разі поєднаних переломів кісток ЗВС та хребта дотримувалися лікувально-тактичних принципів – етапності і послідовності всіх дій, залежно від тяжкості пошкоджених сегментів. Під одноетапним лікуванням мали на увазі лікувальні дії одночасно на обох сегментах. Проте, як показав наш клінічний досвід, не дивлячись на доцільність даної тактики, відсутність матеріально-технічних умов (спадкоємності травматологічного і нейрохірургічного відділень) часто не дозволяє реалізувати раннє оперативне втручання. Зокрема, на наш погляд, найбільш оптимальним є двоетапне лікування – спочатку в залежності від тяжкості травми за показами виконується первинна стабілізація перелому одного з травмованих сегментів з подальшим переведенням та виконанням стабільно-функціонального остеосинтезу кісток в іншому відділенні.

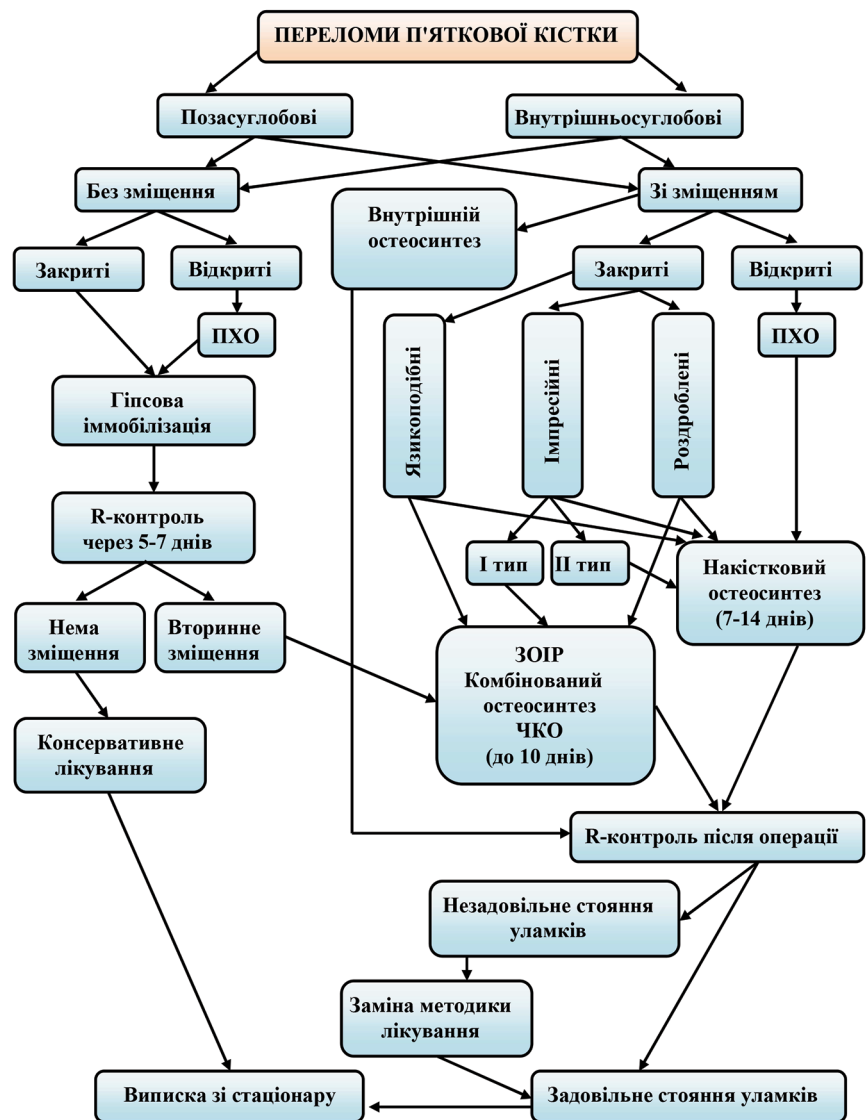


Рис. 3 – Тактичний алгоритм вибору методики лікування пошкоджень п'яткової кістки

Поряд із цим, окремої думки заслуговують питання реабілітації пацієнтів із ізольованими та у складі політравми пошкодженнями ПТС, оскільки причиною розвитку обмеження функції стопи є відсутність спадкоємності стаціонарного і амбулаторного етапів лікувального процесу, що відбивається на ефективності реабілітаційного курсу.

Заключення. Підсумовуючи результати аналітичного дослідження є підстави сформулювати основні положення та принципи концепції діагностики та лікування постраждалих з пошкодженнями ПТС:

- комплексне та вчасне обстеження включає поєднання класичних і спеціальних методів дослідження, що дозволяє виконати ранню діагностику різних типів переломів таранної та п'яткової кісток;
- індивідуальний підхід до кожного окремого випадку дозволяє вибрати оптимальний метод лікування відповідно до показань і робочої

- класифікації пошкоджень, як найкращий для пацієнта у даній ситуації;
- використання малоінвазивних лікувальних технологій сприяє максимальному відновленню анатомічної цілісності кісткових структур стопи за мінімальної травматичності хірургічного втручання;
- медична реабілітація пацієнтів повинна ґрунтуватися на дотриманні таких методичних

принципів, як ранній початок, безперервність та комплексний характер заходів.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямі полягають у проведенні тривалих клінічних досліджень для доведення безпечності застосування малоінвазивної хірургії та перевірки ефективності реалізаційних положень розробленої концепції у системі комплексного лікування пошкоджень кісток, що утворюють ПТС.

References

1. Kalenskiy VO, Ivanov PA. Osnovnye prichiny neudovletvoritelnykh iskhodov lecheniya povrezhdeniy stopy [The main causes of unsatisfactory outcomes of treatment for foot injuries]. *Zhurnal im NV Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch.* 2018;2(7):122-128. [Russian]. doi: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-122-128
2. Ignat'jev OM, Polivoda OM, Turchyn MI, Jermolenko TO, Prutijan TL. Klinichni rekomendacii' z diagnostyky, profilaktyky ta likuvannja osteoporozu [The clinical recommendations for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis]. *Visnyk mors'koi' medycyny.* 2019;3(84):28-38. [Ukrainian]. doi: 10.5281/zenodo.3465937
3. Shevts RL. O problemakh osteoporoza i khirurgii stop [About the problems of osteoporosis and foot surgery]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2004;1:61-63. [Russian]
4. Savgachev VV. Obosnovanie vybora taktiki lecheniya pri povrezhdenii pyatochnoy kosti na osnove analiticheskikh modeley riska razvitiya oslozhneniy [Substantiation of the choice of treatment tactics for calcaneal bone injury based on analytical models of the risk of complications]. Abstr. PhD. (Med.). M; 2018. 22 s. [Russian]
5. Crenshaw AH. *Campbell's operative orthopedics.* 1987;3:1616-1625.
6. Guly HR. Diagnostic errors in an accident and emergency department. *Emerg Medecine Journal.* 2001;18(4):263-269. PMID: 11435359. PMCID: PMC1725632. doi: 10.1136/emj.18.4.263
7. Omoto H, Nakamura K. Method for manual reduction of displaced intra-articular fracture of the calcaneus. *Foot Ankle Int.* 2001;11(22):874-879. PMID: 11722138. doi: 10.1177/107110070102201103
8. Gavrilov II. Nakostnyy metallosteosintez vnutrisustavnykh perelomov pyatochnoy kosti [The plating of intra-articular fractures of the calcaneous bone]. *Travma.* 2010;5(11):530-532. [Ukrainian]
9. Sitnik AA. Lechenie perelomov sheyki tarannoy kosti [Treatment of the Fractures of the Neck of the Talus]. *Novosti khirurgii.* 2019;3(27):337-343. [Russian]. doi: 10.18484/2305-0047.2019.3.337
10. Backes M, Schepers T, Beerekamp MSH. Wound infections following open reduction and internal fixation of calcaneal fractures with an extended lateral approach. *Int Orthopaed.* 2014;4(38):767-773. PMID: 24281853. PMCID: PMC3971279. doi: 10.1007/s00264-013-2181-1
11. Karns M, Dailey SK, Archdeacon MT. Treatment of calcaneal fracture with severe soft tissue injury and osteomyelitis: a case report. *Foot Ankle Surg.* 2015;54(5):973-977. PMID: 25128313. doi: 10.1053/j.jfas.2014.05.010
12. Telitsyn PN, Zhila NG. Khirurgicheskoe lechenie perelomov tarannoy kosti [Surgical treatment of fractures of the talus]. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal.* 2015;2:23-25. [Russian]
13. Golubev VG, Starostenkov AN. Primenenie biodegradiruemyykh vintov kak novaya vozmozhnost vnutrennego osteosinteza pri lechenii perelomov pyatochnoy kosti [Bioabsorbable screws as a new facility for calcaneal fractures treatment]. *Kafedra travmatologii i ortopedii.* 2017;2(28):25-30. [Russian]
14. Marsh JL. Percutaneous reduction, screw fixation, and calcium sulfate cement grafting was effective for displaced intra-articular calcaneal fractures. *J Bone Joint Surg.* 2012;10(94-A):941. PMID: 22617924. doi: 10.2106/JBJS.9410.ebo478
15. Miyamura S, Ota H, Okamoto M, Namba J, Yamamoto K. Surgical treatment of calcaneal avulsion fracture in elderly patients using cannulated cancellous screws and titanium wire. *Foot Ankle Surg.* 2015;1:1067-1085. PMID: 12671617. doi: 10.1053/jars.2003.50041
16. Bodnya AI. Maloinvazivnyy osteosintez pyatochnoy kosti u bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Minimally invasive osteosynthesis of the calcaneus in patients of elderly and senile age]. *Travma.* 2019;1(20) 93-97. [Ukrainian]. doi: 10.22141/1608-1706.1.20.2019.158675
17. Bodnya OI, Suhin JuV. Likuvannja hvoryh z perelomamy p'jatkovoi' kistky metodom kombinovanogo osteosintezu [Treatment of patients with fractures of the calcaneus using method of combined osteosynthesis]. *Visnyk ortopedii, travmatologii ta protezuvannja.* 2019;4(103):88-96. [Ukrainian] doi: 10.37647/0132-2486-2019-103-4-88-96
18. Bodnya OI, Suhin JuV. Operatyvne likuvannja perelomiv shyjky tarannoi' kistky (ranni rezul'taty) [Surgical treatment of talus neck fractures (early results)]. *Odes'kyj med zhurnal.* 2019;4-5(174-175):15-19. [Ukrainian]

19. Bodnya OI. Osoblyvosti zovnishn'oi' stryzhnevoi' kerovanoi' fiksacii' pry perelomah p'jatkovoi' kistky [Features of external rod controlled fixation with fractures of the calcaneus]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2019;4(100):35-39. [Ukrainian]. doi: 10.37436/2308-5274-2019-4-8
20. Bodnya OI, Suhin JuV. Likuvannja naslidkiv perelomiv kistok, shho utvorjujut' pidtarannyj suglob [Treatment of consequences of fractures of the bones forming the subtalar joint]. *Problemy travmatologii' ta osteosyntezy*. 2019;4(18):41-52. [Ukrainian]
21. Bondarenko AV, Batrak JaJu, Plotnykov YA. Lechenye povrezhdenyj tarannoj kosty pry polytravme [Treatment of talus injuries in polytrauma]. *Polytravma*. 2019;3:26-35. [Russian]
22. Korolev MA, Yarmak DO, Miroshnikova YeA, Moldakulov ZhM, Skoroglyadov AV, Korobushkin GV. Oshibki diagnostiki i osobennosti lecheniya perelomov kostey stopy pri sochetannoy i mnozhestvennoy travme [Diagnostic errors and management of foot fractures in patients with multiple or concomitant injuries]. *Vestnik RGMU*. 2016;3:48-55. [Russian]. doi: 10.24075/brsmu.2016-03-07
23. Nicola R. Early total care versus Damage Control: current concepts in the orthopedic care of polytrauma patients. *ISRN Orthopedic*. 2013;13:329-452. PMID: 24959356. PMCID: PMC4045290. doi: 10.1155/2013/329452

UDC 616.728.51-06 : 616.718.71-001.5]-089

Theoretical Aspects of the Formation of the Concept of Treatment of Fractures of Bones that Form the Subtalar Joint

Bodnya O. I.

Abstract. The causes of unfavorable outcomes of treatment of fractures of the bones of the posterior part of the foot have a direct connection with the fundamental moments of the use of therapeutic tactics. The issues of therapeutic tactics and the choice of optimal surgical interventions in the system of treatment of fractures of bones forming a fractured joint remain insufficiently studied and poorly covered in the specialized literature, and their significance is underestimated. The regularities of the formation of factors that worsen the results of treatment of fractures of the talus and calcaneus are not systematized, and measures to prevent them are proposed mainly at the empirical level. The frequency of complications remains relatively high, and the ways to reduce it are not well defined, since they are due to the use of traditional techniques.

Insufficiently studied issues of identifying risk factors for the development of adverse outcomes limit the possibilities of timely correction of therapeutic tactics. The wrong choice of treatment tactics explains the errors caused by the insufficient qualifications of medical staff and the development of complications that can lead to an unfavorable outcome of treatment in general. The variety of factors affecting the outcome of treatment also raises questions for the development and implementation of a single pathogenetically based system of preventive measures, which allows taking into account the effect of these factors and their possible mutual influence.

The low efficiency of traditional approaches to the treatment of fractures of the bones of the posterior part of the foot emphasizes the expediency of searching for new ways of reposition and stable fixation of the bones forming the subtalar joint in the case of various types of injuries. Taking into account the above, measures to prevent the consequences of rammed damage will be effective only if they are comprehensively developed within a single conceptual model, which consists of two levels: organizational, diagnostic and technological. Each of these levels includes similar mechanisms aimed at eliminating the influence of factors contributing to the negative outcome of treatment. Before planning surgery and choosing the method of osteosynthesis, a systematic analysis of the factors affecting the results should be carried out in accordance with the nature of the fracture.

Conclusion. The proposed conceptual model shows a natural objective relationship between the levels, so the solution of emerging problems is actually of direct scientific interest. The levels differ only in the content of the phenomena studied and the mechanisms of influence on the treatment process. Work on the improvement of these levels is at this stage the most realistic and practically significant subject of scientific research in traumatology and orthopedics, which can lead to a significant improvement in the anatomical and functional results of the treatment of foot injuries.

The performed analytical study and the proposed conceptual model expand the understanding of the process of preventing adverse consequences and the choice of tactics in the treatment of bone injuries that form the subtalar joint.

Keywords: talus and calcaneus, osteosynthesis, the concept of adverse factors and consequences, the choice of treatment tactics.

ORCID and contributionship

Alexandr I. Bodnya : 0000-0002-4042-3599 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Alexandr I. Bodnya

Odessa National Medical University

Traumatology and Orthopedics Department

2, Valikhovsky Lane, Odessa, 65082, Ukraine

tel: +380505306090, e-mail: alex0509@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

МОРФОЛОГІЧНІ ТЕРМІНИ-ЕПОНІМИ В СТОМАТОЛОГІЇ ЯК ЧАСТИНА ПРОФЕСІЙНОЇ КУЛЬТУРИ

Полтавський державний медичний університет, Україна

У теперішній час наукові та термінологічні дискусії з приводу вживання епонімічних термінів активно тривають. Дослідження науковців спрямовані на вивчення специфіки мовних знаків із компонентами-епонімами, структурних моделей складних епонімів, функціонуванні термінів-епонімів в українській анатомічній і кардіологічній, англійській медичній, оперативно-хірургічній термінології, порівняльному аналізі епонімічних назв в латинській, німецькій, англійській терміносистемах.

Метою роботи було в стислій формі пояснити походження деяких термінів-епонімів у стоматології, дати уявлення про вчених, чиїми іменами названі ті чи інші терміни шляхом бібліографічного аналізу літератури.

Об'єктом дослідження в даній роботі послужили похідні від термінів-епонімів, що застосовуються в стоматології й морфології. У роботі використані загальнофілософські та загальнонаукові методи дослідження, а саме: діалектичний, історично-хронологічний, бібліографічно-описовий, аналітичний тощо. Цей бібліографічний аналіз базується на опублікованих рецензованих статтях, книгах, навчальних посібниках, монографіях. Джерелами матеріалу виступили присвячені проблемам епонімів у медицині спеціалізовані словники і довідники, які містять найбільш повне зібрання епонімічних назв захворювань і їх ознак.

Результати. Наведено історичні та статистичні дані для пояснення і узагальнення різноманітних явищ, пов'язаних з виникненням епонімічних термінів, відомості про вчених, чиї імена власне послужили епонімом для формування назв медичних явищ і понять. Проаналізовано особливості виникнення назв: анатомічних термінів, феноменів, а також структур і утворів, що мають епонімічне походження, в залежності від національної приналежності їх авторів, визначено історичні та культурні передумови, що послужили основою утворення епонімічних термінів.

Висновки. Епоніми мають повне право на існування поряд з іншими назвами системи. Вони не тільки описують явища, а й відображають історію науки і внесок дослідників у її розвиток, допомагають зберегти традиції та історію, привносять яскраві кольори. Саме тому епоніми вкрай корисні і відмовитися від них неможливо.

Ключові слова: епонім, епонімічний термін, медична термінологія, стоматологія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини «Морфофункціональне вивчення внутрішніх органів людини та лабораторних тварин в різних аспектах експериментальної медицини», № державної реєстрації 012U108258.

Вступ. У зв'язку з розвитком когнітивного напрямку в мовознавстві пильна увага приділяється епонімічним термінам. Важко уявити галузь медицини, в якій в тій чи іншій мірі не використовувалися б епонімічні назви [1-6]. Більшість класичних епонімів активно використовуються і в даний час, не зважаючи на пропозиції обмежити їх вживання. Вивчення епонімічних найменувань в професійній медичній мові має велике значення, оскільки воно спрямоване на вирішення важливої теоретичної проблеми зміни статусу й функції певного терміну, який справляє безумовний вплив на пізнання світу з точки зору історії науки.

З'являються і нові терміни, які відображають етапи розвитку медицини, пріоритет того чи іншого вченого або країни у відкритті нових фактів, але не відображають окремих ознак об'єктів номінації. У теперішній час наукові та термінологічні дискусії з приводу вживання епонімічних термінів активно тривають [7-10]. Дослідження науковців спрямовані на вивчення специфіки мовних знаків із компонентами-епонімами, структурних моделей складних епонімів, функціонуванні термінів-епонімів в українській анатомічній і кардіологічній, англійській

медицинній, оперативно-хірургічній термінології, порівняльному аналізі епонімічних назв в латинській, німецькій, англійській терміносистемах [11-14].

У певну частину системи медичної лексики, епонімічної термінології або термінів-епонімів входить стоматологія. Такі терміни деякі автори називають «стоматонімами» – від грецького «στόματος» – «рот» і «ὄνομα» – «ім'я, назва» [15].

Мета роботи. У стислій формі пояснити походження деяких термінів-епонімів в стоматології, дати уявлення про вчених, чиїми іменами названі ті чи інші терміни шляхом бібліографічного аналізу джерел літератури.

Матеріали та методи дослідження. У роботі використані загальнофілософські та загальнонаукові методи дослідження, а саме: діалектичний, історично-хронологічний, бібліографічно-описовий, аналітичний тощо. Цей бібліографічний аналіз базується на опублікованих рецензованих статтях, книгах, навчальних посібниках, монографіях. Для цілей даного систематичного огляду пошук літератури (стосовно розгляду деяких термінів-епонімів в стоматології) здійснювався у всесвітній мережі «Інтернет», вітчизняних джерелах літератури, науковій та електронній бібліотеках Полтавського державного медичного університету за такими ключовими словами: «епонім», «медична термінологія», «епонімічний синдром», «стоматолог», «зуб», «дентин» тощо.

Результати дослідження та їх обговорення. Слово епонім має грецьке походження. Воно складається з двох частин: «епі» – над, на додаток і «онім» – ім'я. Таким чином, епонім – це ім'я людини, реальної або вигаданої, на основі якого створено інше слово або словосполучення [16-18]. Епонімічні терміни – частина професійної культури, тому відмовитися від них зовсім неможливо. Епонімічні терміни значною мірою сприяють правильному розумінню текстів медичного змісту і полегшують професійне спілкування.

На сьогоднішній день в анатомії епонімічні назви все частіше зустрічаються в різних виданнях та підручниках з клінічної анатомії [19]. Вони збереглися, не дивлячись на нову анатомічну (медичну) номенклатуру в клінічній практиці [20-22].

Дана робота адресована до важливої проблеми в стоматології, що має велике значення не тільки для практичної стоматології, але й для історії медицини, морфології (біологів, анатомів, цитологів, гістологів, ембріологів та ін.). Тема іменних термінів мало вивчена. Іменний покажчик включає імена осіб, пов'язаних з епонімами морфологічних структур. Цікаво познайомитися з портретами вчених – деякі з них рідко зустрічаються у вітчизняній літературі. Досвід викладання показав, що під час практичного заняття, заліків і іспитів багато хто із

студентів зазнає труднощі в освоєнні і розумінні ряду термінів, які зустрічаються в навчальній літературі, але належним чином не пояснюються [23-26].

Беннетт (Bennett) Н. (1870-1947), англійський стоматолог.

Беннетта кут – кут, на який відхиляється суглобова голівка і гілка нижньої щелепи при переході з центральної оклюзії в бічну; в середньому дорівнює 15-17°.

Бонвілл (Bonwill) В. (1833-1899), американський стоматолог.

Бонвілла трьохпунктний контакт – контакт зубів в трьох точках на різцях і на дистальних горбках обох третіх молярів, що утворюється при русі нижньої щелепи вперед до змикання ріжучих країв різців; показник нормального прикусу, який використовується в ортопедичній стоматології.

Вейль (Weil) Л. (1849-1895), німецький стоматолог.

Вейля шар (син.: зовнішня безклітинна зона пульпи) – шар пульпи зубів, розташований між одонтобластичним і субодонтобластичним шарами; містить сітку безмієлінових нервових волокон, кровоносні капіляри, колагенові волокна і основну речовину.



Гертвіг (Hertwig) Оскар (1849-1922), відомий німецький біолог. Народився у Фрейбурзі. З 1878 р. – професор анатомії і директор Анатомічного інституту в Йені, з 1888 по 1921 рр. – професор анатомії і ембріології, керівник Анатоміко-біологічного інституту в Берліні. Основні праці відносяться до області морфології безхребетних, цитології та ембріології. Досліджував розвиток статевих клітин, встановив єдину схему дозрівання яєць і сперматозоїдів і явище запліднення. Один з початківців застосування експериментального методу в ембріології.

Гертвіга епітеліальна піхва (син.: коренева епітеліальна піхва, Серре епітеліальна піхва, vagina radicalis epithelialis) – утворення у вигляді чохла, що виникає при розростанні країв емалевого органу, що визначає форму коренів зуба в процесі розростання.



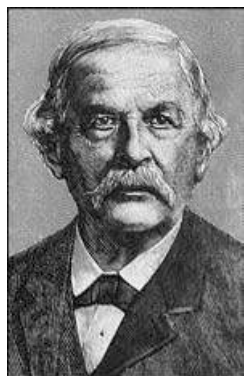
Ебнер (Ebner) Віктор (1842-1925), австрійський гістолог і анатом. Народився в Брегенці (Італія). З 1873 по 1888 рр. – професор гістології та ембріології в Інсбруку, згодом завідував аналогічною

кафедрою у Відні. Вивчав гістологію внутрішніх органів, залоз слизової оболонки язика, зубів, внутрішнього вуха, статевих органів тощо.

Ебнера волокна (син.: тангенціальні волокна дентину, *fibrae tangenciales dentini*) – колагенові волокна в навколопульпарному дентині, які проходять в тангенціальному напрямку відносно осі зуба.

Карабеллі (Carabelli) Едлер (1787-1842), австрійський зубний лікар. Народився в Угорщині, працював у Відні, пізніше був обраний професором зубної хірургії у Відні. У 1831 р. опублікував керівництво по захворюванням і лікуванню хвороб зубощелепного апарату.

Карабеллі горбок (*tuberculum anomale dentis molaris primi superioris*) – підвищення, розташоване зазвичай на м'язовій поверхні першого верхнього великого кутнього зуба; є аномалією будови зуба.



Келлікер (Kölliker) Рудольф (1817-1905), німецький гістолог і ембріолог, учень Генле. Завідувач кафедри фізіології та порівняльної анатомії в Цюріху, в 1849-1902 рр. – професор анатомії Вюрцбургського університету. Займався вивченням будови головного мозку, легень, ембріологією. Опублікував близько 270 робіт. Автор відомих посібників з гістології

та ембріології: «Мікроскопічна анатомія» (1866), «Історія розвитку людини і вищих тварин» (1882).

Келлікера каналці (син.: дентинні каналці або трубочки, *tubuli dentinales*) – трубочки, які пронизують основну речовину дентину, в порожнині яких знаходяться відростки одонтобластів.

Келлікера плівка (син.: Флейшмана плівка) – мембрана, яка вистилає з боку пульпи основну речовину дентину в проміжках між вхідними отворами дентинних каналців.

Келлікера зв'язка (син.: коміркова (альвеолярна) зв'язка зуба, *lig. dentoalveolare*) – міцні сполучнотканинні пучки між шийкою зуба і стінкою зубної комірки щелепи.

Корффа волокна (син.: предентинні волокна) – колагенові волокна, які проходять у зовнішньому шарі зуба (плащовому дентині) радіально до довгої осі зуба.

Мажито (Mogitot) Еміль (1834-1897), французький стоматолог. Народився в Парижі. Медичну освіту здобув у Паризькому університеті. У 1857 р. захистив дисертацію «Етюди про розвиток і структуру зубів людини». У 1888 р. обраний членом Медичної академії, потім її президентом. Засновник Товариства стоматологів. Відомий роботами з по-

рівняльної анатомії і ембріології зубощелепного апарату, антропології, періоститу, кіст.

Мажито складка – дуплікатура слизової оболонки ротової порожнини у дитини грудного віку, розташована вздовж коміркових дуг, полегшує акт смокання.

Малассе (Malassez) Ж.Ч. (1842-1910), французький гістолог.

Малассе епітеліальні острівці – скупчення або тіні епітеліальних клітин в періодонті сформованих зубів, що представляють собою залишки епітеліальної піхви Гертвіга; можуть бути джерелом утворення корневих кіст.

Муммері (Mummery) Джон (1847-1926), англійський лікар-стоматолог. Народився в Лондоні. Медичну освіту здобув в універсальному коледжі в Лондоні, потім працював в Кавендіш-лікарні. Член Королівського товариства хірургів з 1923 р. Президент британської асоціації лікарів-стоматологів. Займався питаннями анатомії і ембріології органів ротової порожнини.

Муммері волокна (основна речовина дентину, *substantia fundamentalis dentini*) – фібрилярні структури в дентині, що розвивається.

Насміт (Nasmyth) Олександр (1789-1848), англійський стоматолог. Працював в Лондоні. Член Хірургічного товариства з 1831 р., почесний член Королівського товариства хірургів з 1844 р. Лейб-медик і зубний лікар короля. Наукові дослідження присвячені вивченню структури, розвитку, функції і патології зубощелепного апарату. У 1839 р. опублікував роботу «Дослідження розвитку, будови і захворювань зубів».

Насмітова оболонка зуба (син.: кутикула зуба, *cuticula dentis*) – тонка оболонка, що покриває емаль зуба і складається з двох шарів: первинної кутикули – тонкого гомогенного шару і вторинної кутикули, утвореної редукованим епітелієм емалевого органу. Після прорізування кутикула поступово стирається на жувальній поверхні, частково зберігаючись на бічних.

Нейманн (Neumann) Ернст (1834-1918), німецький лікар і патолог. Народився в Кенігсберзі. Професор патологічної анатомії в Кенігсберзі. Займався вивченням анатомії і гістології кістково-суглобового апарату, травної системи, крові.

Нейманна оболонка (син.: дентин перитубулярний, *dentinum peritubulare*) – ділянка ущільненої основної речовини дентину, яка оточує порожнину та канал кореня зуба.

Оуен (Owen) Річард (1804-1892), англійський анатом. Народився в Ланкастері. З 1827 по 1842 рр. працював асистентом по консервації органів тіла людини. У 1842-1856 рр. – головний спеціаліст з консервації та збереження органів музею Королівського коледжу хірургів. З 1834 р. – член



Королівського товариства хірургів, з 1856 по 1884 рр. – суперінтендант департаменту натуральної історії. Хребетна концепція черепа цього вченого отримала вищий розвиток в теорії «архетипу», ввела в науку ряд основних понять, що залишаються і тепер фундаментом порівняльної анатомії. Так, Оуен розрізняв дві

категорії подібності між органами різних тварин: аналогію і гомологію, аналогічні та гомологічні органи у тварин. Оуен і Я. Генле ввели терміни, що характеризують органи в будь-якому положенні тіла. До таких термінів належать: *dorsalis* – спинний, *ventralis* – черевний, *medianus* – серединний, *medialis* – спрямований до серединної площини, *lateralis* – спрямований назовні від серединної площини. Визначення положення органу відносно осей, які проходять через тіло, площин і напрямків, значно полегшило його опис.

Оуена контурні лінії (син.: Шрегера контурні лінії, Ебнера волокна; дентинні смужки, що чередуються, *striae dentini alternatae*) – тангенціальні колагенові волокна внутрішнього шару зуба (припульпарний дентин), внаслідок неповного звапнення мають темніше забарвлення, ніж решта дентину.

Пфлюгера зуб – великий кутній зуб, який має найбільшу ширину біля шийки, а найменшу – біля жувальної поверхні; аномалія розвитку зубів.

Пфлюгера трубочки (слинні трубочки, *tubuli salivales*) – численні короткі протоки під'язикової залози, що відкриваються вздовж під'язикової складки дна ротової порожнини; відкриті німецьким фізіологом Е.Ф.В. Пфлюгером у другій половині XIX століття.

Сальтер (Salter) Самуель (1825-1897), англійський стоматолог. Народився в Пулі (Дорсет). Працював лікарем у стоматологічному відділенні міської лікарні в Лондоні. З 1863 р. член Королівського товариства хірургів. Вивчав анатомію, патологію і питання лікування зубів. У 1874 р. опублікував роботу «Зубна патологія і хірургія».

Сальтера лінії – лінії росту зуба, які спостерігаються в речовині дентину зуба в процесі розвитку.

Спі (Speer) Фердинанд (1855-1937), німецький анатом. Народився в Гліндфельді (Вестфалія). Медичну освіту здобув в Бонні, Вюрцбурзі і Кілі. З 1887 р. – прозектор анатомічного інституту в Кілі, а з 1902 р. – директор інституту. У 1896-1909 рр. видав посібник з анатомії людини.

Спе лінія – лінія, яка з'єднує верхівки щічних горбків зубів від першого малого кутнього до тре-

тього великого кутнього; топографо-анатомічний орієнтир для планування мостоподібних зубних протезів.

Стенонова протока – протока привушної спинної залози, яка відкривається в присінку рота на рівні верхнього другого великого кутнього зуба; відкритий датським анатомом Нільсом Стеноном (Стенсеном) в 1660 році.

Томс (Tomes) Чарльз (1846-1928), англійський анатом. Народився в Лондоні. Викладав анатомію в стоматологічному госпіталі Лондона. У віці 32 років обраний членом Королівського товариства Англії. Наукові дослідження присвячені порівняльній одонтології, а також ембріології зубо-щелепного апарату.

Томса відростки (дентинні відростки одонтобластів, *processus odontoblasti dentini*) – відростки, які входять у дентинні каналці Келлікера з розвитком основної речовини дентину в період утворення емалі зуба на 14-17 тижнях внутрішньоутробного розвитку.

Томса зернистий шар (син.: дентинний зернистий шар кореня, *stratum granulosum dentini radices*) – незвапнений шар дентину на межі дентину і цементу; складається з дрібних дентинних шарів.

Чермак (Czermak) Іоганн (1828-1873), чеський фізіолог. Народився в Празі, навчався в Карловому університеті. У 1845 р. продовжив медичну освіту у Відні, завершивши навчання в 1849 р. у Бреслау. У 1850 р. захистив докторську дисертацію, присвячену мікроскопічній анатомії зубів людини. Потім працював асистентом у Фізіологічному інституті в Празі під керівництвом Я. Пуркіньє. З 1858 р. працював професором зоології та порівняльної анатомії у Віденському університеті, з 1869 р. – професором фізіології в Лейпцігському університеті. Початковий період наукової діяльності присвячений анатомо-фізіологічним дослідженням в області зоології. Пізніше вивчав фізіологічні механізми голосу і мови. Вважається творцем ларингоскопа, застосування якого зіграло важливу роль в діагностиці захворювань дихальних шляхів.

Чермака проміжки (син.: інтерглобулярний дентин) – щілиноподібні простори між дентинними відростками одонтобластів (волокнами Томса) і стінкою дентинних каналців; є, напевне, артефактом, що залежить від зморщування протоплазматичного відростка в процесі гістологічної обробки або від розчинення крапель жиру, які нерідко містяться у відростках одонтобластів. У нормальних умовах просвіт дентинного каналця цілком заповнений дентинними відростками одонтобластів.

Шарпей Вільям (1802-1880), англійський анатом. Народився в Арброуті (Шотландія). Медичну



освіту здобув в Единбурзькому університеті. Тривалий час жив і працював лікарем у Німеччині, Швейцарії та Італії. У 1836 р. захистив дисертацію та отримав ступень доктора анатомії і фізіології. У 1839 р. став професором анатомії в Абердіні, з 1841 р. викладав анатомію в Единбурзі, з 1848

по 1877 рр. – в університеті Глазго. Наукові дослідження присвячені топографічній анатомії людини.

Шарпея волокна зубів (син.: цементокоміркові волокна, *fibrae perforantes cementales*) – нечисленні колагенові волокна зв'язки періодонта, прикріплені одним кінцем до комірочки, а іншим кінцем занурені в цемент. Тягнуться косо через періодонтальний простір у напрямку до верхівок зубів, забезпечуючи їм опору при кусанні і жуванні. У той же час волокна допускають незначну рухливість зубів.

Шрегер (Schreger) Христіан (1768-1833), німецький анатом і хімік. Народився в Зейтці. З 1810 р. працював професором хімії у Віттенберзі, пізніше в Галлі. Наукові дослідження в області анатомії присвячені структурі зубів в порівняльно-анатомічному і віковому аспектах.

Шрегера-Гунтера смужки (син.: Гунтера смужки, Ретціуса смужки, емалеві смужки, які чередуються, *striae adamantinae alternatae*) – темні і світлі радіально розташовані смужки в емалі, що є відображенням ритмічного росту емалі зубів.

Багато структур по справедливості були названі іменами своїх першовідкривачів [16]. Однак при формуванні сучасної термінологічної системи від

епонімів все більше відмовляються і замінюють іншими назвами, які відображають структурно-функціональні особливості понять. Такий підхід цілком зрозумілий бажанням і необхідністю уніфікувати термінологічну номенклатуру. Епоніми мають повне право на існування поряд з іншими назвами. Вони не тільки описують явища, а й відображають історію науки і внесок дослідників у її розвиток, допомагають зберегти традиції та історію, приносять яскраві кольори. Саме тому епоніми вкрай корисні і відмовитися від них неможливо.

У сучасній медичній літературі епоніми зустрічаються поряд з новими і старими традиційними назвами. Питання про те, наскільки вони необхідні і зручні у використанні медичної термінології, також залишається відкритим.

Висновки. Проведене дослідження не є виснажливим, а подальша вибірка епонімічних термінологічних конструкцій з періодичних фахових видань, підручників, монографій стоматологічного спрямування розширить банк даних, поглибить і урізноманітнить знання молодих науковців, а також сприятиме формуванню термінологічної компетенції у студентів-медиків, оволодінню ними мовою професійного спілкування. Епоніми полегшують запам'ятовування, тому що на ментальному рівні реципієнт отримує цілісну картину зображення об'єкта дійсності. Використання епонімів у колі вузьких фахівців забезпечує швидке розуміння ситуації картини, передає спадкоємність знань, відображає основні етапи розвитку науки, боротьбу думок і поглядів, становлення наукового світогляду людини.

Перспективою подальших досліджень є пошук епонімічних термінів ангіоархитектоники ділянки голови.

References

1. Tatarenko TD, Tokpanova AA, Lisaridi YeK. O neobkhodimosti sushchestvovaniya eponimov v meditsinskoy terminologii [On the need for eponyms in medical terminology]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015;12(6):1140-1141. [Russian]
2. Denisov SD, Pivchenko PG. *Eponimy v anatomii: slovar'* [Eponyms in anatomy: a dictionary]. Minsk: BGMU; 2012. 85 s. [Russian]
3. Kazakova SL, Chikil'din DV. Analiz strukturnoy organizatsii terminologicheskoy sistemy v stomatologii [Analysis of the structural organization of the terminological system in dentistry]. *Filologicheskiye nauki. Voprosy teorii i praktiki*. 2017;7-3(73):124-128. [Russian]
4. Sherstyuk OO, Hryn VH, Bilash VP. Eponimichni nazvy vnutrishnikh orhaniv [Eponymous names of internal organs]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2014;2(44):226-228. [Ukrainian].
5. Hryn VH, Cherkun NO, Holovko OH. Eponimichni termini v morfolohiyi ta patolohiyi cherepa lyudyny [Eponymous terms in the morphology and pathology of the human skull]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2019;19(2(66)):174-182. [Ukrainian]. doi: 10.31718/2077-1096.19.2.174
6. Hryn VH, Svintsyts'ka NL, Deyneha TF, Bilash VP, Dubrovina OV. Eponimichni termini v morfolohiyi struktur holovy ta shyyi lyudyny [Eponymous terms in the morphology of human head and neck structures]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2021;21(1(73)):114-122. [Ukrainian]. doi: 10.31718/2077-1096.21.1.114

7. Lapteva YeA. Funktsionirovaniye eponimicheskikh terminov v entsiklopedicheskikh stat'yakh meditsinskogo kharaktera [Functioning of eponymous terms in encyclopedic articles of a medical nature]. *Filologicheskiye nauki. Voprosy teorii i praktiki*. 2014;12-2(42):106-108. [Russian]
8. Izvekova TF, Grishchenko YeV, Purtov AS. Eponimy v meditsinskoy terminologii [Eponyms in medical terminology]. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2014;3:18. [Russian]
9. Lysanets YuV, Havrylieva KH. Medical eponyms as a subject of controversies in the modern terminology studies. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayinskoyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2017;17(4(60)):225-227.
10. Voloshyn NA, Svetlytskiy AA, Zynych EL. Osnovnye zakonomernosti proyskhozhdeniya anatomicheskoy terminologii [The main patterns of the origin of anatomical terminology]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2016;2(1(128)):143-146. [Russian]
11. Synytsya VH. Status eponimnykh utvoren v latyns'kiy stomatolohichniy terminolohiyi [Status of eponymous formations in Latin dental terminology]. *Naukovyy visnyk Chernivetskoho universytetu. Romano-slovyanskyy dyskurs*. 2011;565:134-137. [Ukrainian]
12. Byelyayeva OM, Zhdan VM, Tsisyk AZ. Latynsko-ukrayinskyy medychnyy entsyklopedychnyy slovnyk [Latin-Ukrainian medical encyclopedic dictionary]. U 2 t. T. 2 N-W. K: VSV «Medytsyna»; 2020. 456 c. [Ukrainian]
13. Bieliaieva OM, Synytsya VH, Lysanets YuV. Pharmaceutical Terms with Onomastic Component: Quantitative, Structural and Lexico-Semantic Analysis. *Wiadomości Lekarskie*. 2018;71(1(II)):217-221.
14. Zhdan VM, Dvornyk VM, Avetkov DS, Byelyayeva OM. Deyaki pytannya funktsionuvannya medychnykh eponimiv [Some questions of functioning of medical eponyms]. *Current Trends in the Study and Teaching of Foreign Languages: Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Online Conference; Poltava: 2021 June 04*. Poltava: Astraya; 2021: 3-15. [Ukrainian]
15. Garanin AA, Garanina RM. O meste eponimov v sovremennoy meditsinskoy terminologii [On the place of eponyms in modern medical terminology]. *Voprosy onomastiki*. 2019;16(3):110-124. [Russian]. doi: 10.15826/vopr_onom.2019.16.3.034
16. Goncharov NI. *Illyustrirovannyi slovar eponimov v morfologii* [Illustrated Dictionary of Eponyms in Morphology]. Volgograd: Izdatel; 2009. 504 s. [Russian]
17. Blau MG. Sud'ba epominov: 300 istoriy proiskhozhdeniy nazvaniy [The fate of the Epomines: 300 stories of the origin of names]. M: ENAS; 2010. 272 s. [Russian]
18. Plotskaya YuV. K voprosu ob eponimakh v nemetskoj stomatologicheskoy terminologii [To the question of eponyms in German dental terminology]. *Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nyye problemy lingvistiki i metodiki prepodavaniya inostrannykh yazykov»*. Omsk: 2016 Mar 30. Omsk; 2016, s. 102-105. [Russian]
19. Khmara TV, Akhtemiychuk YuT, Hulyk RP. Eponimichni nazvy struktur u klinichniy anatomiyi holovy ta shyyi [Eponymous names of structures in the clinical anatomy of the head and neck]. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurhiya*. 2010;9(1):117-122. [Ukrainian]
20. *Stomatologicheskaya terminologiya ot A do Ya: stomatologicheskii spravochnik* [Dental terminology from A to Z: a dental guide]. Vinnitsa: VNMU; 2015. 256 c. [Russian]
21. Steel B. Eponym confusion. *Br Dent J*. 2020;229:327-328. PMID: 32978559. doi: 10.1038/s41415-020-2188-0
22. Vodanović M. Hrvatsko biomedicinsko nazivlje—eponimi u stomatologiji [Croatian biomedical terminology - eponyms in dentistry]. *Jezik: časopis za kulturu hrvatskoga književnog jezika*. 2014;61(1-2):37-42. [Croatian]
23. Fargen KM, Hoh BL. The debate over eponyms. *Clin Anat*. 2014;27(8):1137-1140. PMID: 24760487. doi: 10.1002/ca.22409
24. Ayesu K, Nguyen B, Harris S, Carlan S. The case for consistent use of medical eponyms by eliminating possessive forms. *J Med Libr Assoc*. 2018;106(1):127-129. PMID: 29339943; PMCID: PMC5764578. doi: 10.5195/jmla.2018.284
25. Matteson EL. All medical eponyms should be abandoned. *Presse Med*. 2008;37(2 Pt 1):250-251. PMID: 18164176. doi: 10.1016/j.lpm.2007.11.005
26. Aronson JK. Medical eponyms: taxonomies, natural history, and the evidence. *BMJ*. 2014;349:g7586. PMID: 25515058. doi: 10.1136/bmj.g7586

UDC 616.314:378

Morphological Eponymous Terms in Dentistry as Part of Professional Culture**Hryn V. H.**

Abstract. The study of eponymous terms in professional medical language is of great importance because it aims to solve an important theoretical problem of changing the status and function of a term, which has an unconditional impact on knowledge of the world in terms of the history of science. There are new terms that

reflect the stages of development of medicine, the priority of a scientist or country in the discovery of new facts, but do not reflect the individual features of the objects of nomination. Currently, scientific and terminological discussions on the use of eponymous terms are ongoing.

The purpose of the study. In a concise form to explain the origin of some eponymous terms in stomatology, to give an idea of the scientists whose names are given to certain terms by bibliographic analysis of the literature.

Materials and methods. The work uses general philosophical and general scientific research methods, namely: dialectical, historical-chronological, bibliographic-descriptive, analytical, etc. This bibliographic analysis is based on published peer-reviewed articles, books, textbooks, monographs.

Results and discussion. The objects of the study in this work were derived from eponymous terms used in stomatology and morphology. The sources of the material were specialized dictionaries and reference books devoted to the problems of eponymy in medicine, which represent the most complete collection of eponymous names of diseases and their signs. Historical and statistical data are given to explain and generalize the variety of phenomena associated with the emergence of eponymous terms, information about scientists and countries whose names actually served as eponyms for the formation of names of medical phenomena and concepts. The peculiarities of the origin of names are analyzed: anatomical terms, phenomena, as well as structures and formations of eponymous origin, depending on the nationality of their authors, the historical and cultural preconditions that formed the basis for the formation of eponymous terms are identified.

Conclusion. The study is not exhaustive, and further sampling of eponymous terminological constructions from periodicals, textbooks, monographs of dental direction will expand the database, deepen and diversify the knowledge of young scientists, as well as contribute to the formation of terminological competence of medical students. Eponyms facilitate memorization, as at the mental level the recipient receives a holistic picture of the image of the object of reality. The use of eponyms in the circle of narrow specialists provides a quick understanding of the situation of the picture, conveys the continuity of knowledge, reflects the main stages of development of science, the struggle of thoughts and views, the formation of the scientific worldview of human.

Despite a number of negative aspects, eponyms will always be an essential part of medical terminology.

Keywords: eponym, eponymous term, medical terminology, stomatology.

ORCID and contributionship:

Volodymyr H. Hryn : 0000-0001-5894-4416 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Volodymyr H. Hryn

Poltava State Medical University

Anatomy Department

23, Shevchenko St., Poltava 36011, Ukraine

tel: +380(66)8126497, e-mail: vogrin034@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ВИКЛАДАННЯ ЦИКЛУ «НЕВРОЛОГІЯ» ІНОЗЕМНИМ СТУДЕНТАМ У ДНІПРОВСЬКОМУ ДЕРЖАВНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

Дніпровський державний медичний університет,
Дніпро, Україна

Мета дослідження. Визначити особливості використання методології викладання дисципліни та шляхи подальшого вдосконалення навчання при викладанні дисципліни «Неврологія» іноземним студентам.

Матеріал та методи дослідження. Методологічною основою дослідження є аналіз особливостей застосування інноваційних навчальних методик при викладанні циклу «Неврологія» іноземним студентам.

Результати. Навчання іноземних студентів в Дніпровському державному медичному університеті є важливою складовою, яка відображає міжнародний статус і конкурентоспроможність навчального закладу на світовому ринку. Студенти медичних вузів повинні отримувати знання з профільних предметів, вміти застосовувати отримані знання на практичних заняттях, опановувати різні методи навчання, також проявляти зацікавленість до нових наукових розробок, тим самим підвищувати свій освітньо-професійний рівень.

В результаті дослідження встановлено, що враховуючи сучасні етапи модернізації освіти важливим є здійснення методологічної перебудови навчального процесу вищої школи, який буде спрямований на особистісний розвиток студентів, формування в них ключових та предметних компетентностей. Компетентісний підхід на заняттях з дисципліни «Неврологія» для підготовки іноземних студентів Дніпровського державного медичного університету необхідно реалізувати використовуючи не лише методичне забезпечення у вигляді матеріалів для підготовки до практичних занять, презентацій лекцій, методичних розробок для студентів, алгоритмів практичних навичок, наборів тестових завдань, але й підвищенням ролі самостійної підготовки студентів, що дає можливість раціонально організувати та збільшити ефективність навчання іноземних студентів-медиків.

Висновки. Спектр навчальних методів підготовки студентів вищого медичного навчального закладу поєднують класичні та інноваційні напрямки навчання іноземних студентів, що сприяє раціональному використанню різних способів оптимізації навчального процесу, активізації пізнавальної діяльності, розвитку клінічно мислення у студентів,

та забезпечує досягнення кінцевої мети навчання – підготовці висококваліфікованого фахівця. У подальшому планується удосконалення навчального процесу, можливістю самостійно студентами готувати тематичні виступи у вигляді мультимедійних презентацій з різних розділів неврології та презентувати підготовлений матеріал на практичних заняттях.

Ключові слова: викладання, іноземні студенти, неврологія.

Вступ. Вивчення дисциплін у вищих навчальних закладах полягає у різних аспектах викладання матеріалу, а саме виконання тестових завдань на комп'ютері, використання відео технологій при поданні лекційного матеріалу, застосування практичних навичок отриманих у ході навчання [1]. Все це представляє невід'ємну частину для удосконалення викладання та поліпшення якості медичної освіти для іноземних студентів. В процесі навчання студент вищого навчального закладу повинен бути готовий до роботи з різними пацієнтами, і тому необхідно знайти можливості взаємодії з пацієнтами, що страждають різними неврологічними захворюваннями. Робота з пацієнтами сприяє формуванню навичок аналізу отриманої інформації, узагальнення цієї інформації та вміння формувати заключний діагноз [2, 3]. При вивченні неврології приділяється велика увага оволодінню студентами медичних вузів практичними навичками, інтерпретацією отриманих результатів неврологічного огляду та допоміжними методами дослідження і умінню клінічно мислити при постановці клінічного діагнозу.

Мета дослідження. Визначити особливості використання методології викладання дисципліни та шляхи подальшого вдосконалення навчання при викладанні дисципліни «Неврологія» іноземним студентам.

Матеріал та методи дослідження. Методологічною основою дослідження є аналіз особливостей застосування інноваційних навчальних методик при викладанні циклу «Неврологія» іноземним студентам.

Результати дослідження та їх обговорення. На кафедрі неврології Дніпровського державного медичного університету використовуються

традиційні методи навчання, такі як викладання лекційного матеріалу, тестування в комп'ютерних класах, перевірка отриманих знань на практичних заняттях. Окрім традиційних методів викладання неврології, пропонуємо студентам також активні технології викладання. Сучасні методики навчання подаються у вигляді опрацювання конкретних практичних ситуацій, де ставиться завдання діагностичного пошуку, вибору методів вирішення проблеми, метод дискусійних і ділових ігор.

Використання кейс-методу передбачає певний рівень базових знань з анатомії, нормальної фізіології, патофізіології, фармакології, які студенти можуть в повній мірі застосовувати [4]. На заняттях з загальної неврології викладач разом зі студентами проводить опитування, неврологічний огляд пацієнтів з різними нозологіями з подальшим аналізом анамнезу, клініки, додаткових методів дослідження, виявлених у пацієнта, і постановкою відповідного топічного діагнозу. Перед студентами ставиться конкретне завдання, яке пропонують вирішити на базі отриманих знань. Для цього створюється декілька груп студентів, де кожній групі пропонується ситуаційна задача, в якій описується клінічна ситуація, яка містить інформацію про скарги, умови виникнення цих скарг, динамічні зміни в стані пацієнта, дані об'єктивного та неврологічного обстеження [5]. В якості пацієнтів і лікуючих лікарів виступають тільки реальні пацієнти та студенти. Студентам необхідно поставити та дати обґрунтування клінічного діагнозу, провести диференційний діагноз, визначити подальшу тактику лікаря в даній конкретній ситуації. В кінці обговорення представниками кожної з груп, робиться доповідь про роботу та результати. Також студенти не тільки моделюють клінічні ситуації, але й працюють з реальними пацієнтами для розвитку здатності узагальнення, аналізу ситуації та формування навичок роботи в реальних умовах. З урахуванням мовного бар'єру при спілкуванні іноземних студентів і пацієнтів можуть спостерігатися деякі труднощі при зборі скарг, анамнезу, тому викладач завжди допомагає у даній ситуації. Суттєву допомогу при навчанні іноземних студентів на кафедрі неврології надають сучасні комп'ютерні технології, які стали обов'язковою складовою педагогічного процесу. Мультимедійні ресурси дозволяють студентам на етапі підготовки до практичного заняття ознайомитися не тільки з усім матеріалом, але і побачити методики проведення неврологічного та інструментального обстеження, проведення діагностичних тестів, лікувальних заходів у пацієнтів з різною неврологічною патологією.

У сучасних тенденціях розвитку освіти ми повинні розуміти, що вдосконалення освітніх процесів не повинно обмежуватись лише навчаль-

ним процесом. Самостійна робота студентів є невід'ємною її складовою. Тому на нашій кафедрі досить широко використовується платформа дистанційного навчання університету "Moodle", яка відіграє значну роль у підготовці до практичного заняття. Так, наприклад, при вивченні іноземними студентами теми «Неврологічний огляд (практичні навички)» ми орієнтуємо увагу студентів на навчальний фільм, створений співробітниками кафедри, який розташований на платформі "Moodle" університету, та абсолютно повністю відповідає всьому спектру необхідних знань для засвоєння даної теми.

Оволодіння практичними навичками, на думку працівників кафедри неврології, є дуже важливими, тому їм приділяється велика увага. Засвоєння знань на практиці розподілені за темами. Для правильного розуміння, спочатку методика практичної навички пояснюється, а вже потім демонструється алгоритм її виконання. На практичному занятті весь процес та рівень засвоєння знань пильно контролюється викладачами. Студенти мають можливість проводити вечірні чергування в стаціонарі клінічної бази кафедри, для більш ретельного засвоєння практичного матеріалу. З'ясування незрозумілих моментів, удосконалення навичок на практиці проводиться під час самостійної роботи студентів, в кількості 45 годин, які передбачені навчальною програмою. Рівень оволодіння практичними навичками оцінюється не тільки з точки зору теоретичного знання, а й виконання її на практиці безпосередньо біля ліжка хворого під контролем викладача. Під час написання академічної історії хвороби студенти мають найкращу можливість засвоїти практичні навички. Професійне володіння викладачами англійською є обов'язковим, особливо під час проведення занять з англомовними студентами, які мають змогу отримати вичерпні відповіді на ті чи інші запитання, які в них виникли, зрозумілою для них мовою. Адже однією з найбільших перешкод, яка постає при роботі зі студентами-іноземцями, є недостатнє їх володіння українською мовою, що необхідно при роботі з пацієнтами в стаціонарі. Слабкий рівень знань української мови, малий лексичний запас є недостатнім для спілкування з пацієнтами і засвоєння повною мірою методики збирання анамнезу при самостійній роботі студента. Завдяки самостійній роботі студентів, при підготовці до занять в домашніх умовах, активності на практичних заняттях, курації хворих з наступним написанням історії хвороби, в майбутнього лікаря формується прагнення до постійного самовдосконалення, розвивається клінічне мислення, стимулюється відновлення знань з фундаментальних дисциплін.

Досить велика увага на кафедрі неврології приділяється розвитку клінічного мислення у студентів за допомогою ситуаційних задач. Викладачі кафедри неврології часто використовують метод «проблемної ситуації». Проблема ситуація – (від грец. Problema – завдання, завдання і лат. «situation» – положення): ситуація, для оволодіння якою індивід або колектив мають знайти і використовувати нові для себе засоби і способи діяльності [4, 5]. Використання ситуаційних задач сприяє формуванню клінічного мислення студента. На кафедрі неврології використовуються наступні типи проблемних ситуаційних клінічних задач:

- завдання з відсутніми вихідними даними, для вирішення яких потрібно отримати додаткові відомості з анамнезу захворювання, інструментальних та лабораторних досліджень. Тільки за цих самостійно отриманих студентом значущих даних можливо здійснити діагностику і призначити лікування (боковий аміотрофічний склероз без електронейроміографії);
- завдання з надлишковими вихідними даними, які містять відомості і не представляють необхідні підстави для діагностики та лікування захворювання. Ці завдання містять деякий «інформаційний шум» для його послідовного виключення з розумової діяльності студентів зі знаходження правильної відповіді (облітеруючий ендартеріїт та геморагічний інсульт);
- завдання з невизначеністю в постановці питання, які потребують додаткових міркувань з ідентифікації причин і наслідків, тверджень і обґрунтувань, явищ і ознак на

різних етапах перебігу захворювання (розсіяний склероз);

- завдання з суперечливими (частково невірними) відомостями в умові, що відображають: результати досліджень за різними методиками; показники, взяті на різних етапах перебігу хвороби; введені дані по суміжних захворювань і т.п. Діяльність студентів при вирішенні таких завдань спрямована на виключення протиріч, уточнення адекватних станом хворого даних і, на їх основі, знаходженню правильної відповіді;

Використання ситуаційних завдань дає можливість підбити підсумок освоєння кожного розділу, підсумовувати знання студента, дати йому можливість систематизувати свої уявлення про провідні синдроми і клінічні ознаки захворювань нервової системи.

Висновок. Спектр навчальних методів підготовки студентів вищого медичного навчального закладу поєднують класичні та інноваційні напрямки навчання іноземних студентів, що сприяє раціональному використанню різних способів оптимізації навчального процесу, активізації пізнавальної діяльності, розвитку клінічного мислення у студентів, що забезпечує досягнення кінцевої мети навчання – підготовці висококваліфікованого фахівця.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується удосконалення навчального процесу, можливість самостійно студентами готувати тематичні виступи у вигляді мультимедійних презентацій з різних розділів неврології та презентувати підготовлений матеріал на практичних заняттях.

References

1. Yekhalov VV, Kushch KO, Khobotova NV. Interaktyvni formy nadannya lektsiynoho materialu v pislyadyplomnyi medychnyi osviti [Interactive forms of lecture material in postgraduate medical education]. *Pivdennoukrainskyi medychnyi naukovi zhurnal*. 2017;17(17):40-42. [Ukrainian]
2. Linchevskyy OV, Chernenko VM, P'yatnytsky YuS, Bulakh IYe. Shlyakhy reformuvannya systemy vyshchoyi medychnoyi osvity v Ukrayini v suchasnykh umovakh [Ways to reform the system of higher medical education in Ukraine in modern conditions]. *Suchasni pidkhody do vyshchoyi medychnoyi osvity v Ukrayini: materialy nauk-prakt konf.* 2017;1:3–5. [Ukrainian]
3. Augustin M. How to learn effectively in medical school: test yourself, learn actively, and repeat in intervals. *Yale J Biol Med*. 2014;87(2):207–212.
4. Andrushchenko VP, Kudin AP. Zasoby dystantsiynogo elektronnoho navchannya i pedagogichni tekhnologiyi [Means of distance e-learning and pedagogical technologies]. *Visn akademiyi dystantsiynoyi osvity*. 2004;2:2–5. [Ukrainian]
5. Lytovchenko IYu. Testova systema otsynuyannya yakosti znan: tochka zoru vykladachiv ta studentiv [Test system for assessing the quality of knowledge: the point of view of teachers and students]. *Problemy bezperervnoyi medychnoyi osvity ta nauky*. 2020;1:10–14. [Ukrainian]

UDC 616.8:378.147-057.87-054.6

**Methodological Aspects of Teaching the Cycle «Neurology»
to Foreign Students at Dnipro State Medical University****Filiuk I. O., Kalbus O. I., Shastun N. P.**

Abstract. *The purpose of the study was to determine the peculiarities of the use of the methodology of teaching the discipline and ways to further improve the teaching of the discipline «Neurology» to foreign students.*

Materials and methods. *The methodological basis of the study is the analysis of the peculiarities of the application of innovative teaching methods in teaching the cycle «Neurology» to foreign students.*

Results and discussion. *To date, the most important task facing higher education is to improve the quality of training of medical professionals. An important requirement for the professional development of a student of a medical school in education is the formation of independence, initiative, creativity, competitiveness. In the presence of such qualities, the student can be realized in the future in the profession, in the labor market, having a very high level of motivation to achieve professional success. The processes of globalization largely affect the education system. The education of foreign students at the Dnipro State Medical University is an important component that reflects the international status and competitiveness of the institution in the world market. Medical students must acquire knowledge in specialized subjects, be able to apply the acquired knowledge in practical classes, master various teaching methods, as well as show interest in new scientific developments, thereby improving their educational and professional level.*

The study found that given the current stages of modernization of education it is important to implement a methodological restructuring of the educational process of higher education, which will be aimed at personal development of students, the formation of key and subject competencies. Competence approach in the discipline of «Neurology» for the preparation of foreign students of the Dnipro State Medical University should be implemented using not only methodological support in the form of materials for preparation for practical classes, lecture presentations, methodological developments for students, algorithms of practical skills, test sets, methodical developments for teachers, but also by increasing the role of independent training of students, which makes it possible to rationally organize and increase the effectiveness of training of foreign medical students.

Conclusion. *The range of teaching methods of higher medical education combines classic and innovative areas of study of foreign students, which contributes to the rational use of different ways to optimize the educational process, enhance cognitive activity, clinical thinking in students, and achieves the ultimate goal – training highly qualified specialist. In the future it is planned to improve the educational process, the opportunity for students to prepare thematic presentations in the form of multimedia presentations from various sections of neurology and present the prepared material in practical classes.*

Keywords: teaching, foreign students, neurology.

ORCID and contributionship:Natalia P. Shastun : 0000-0002-5206-2065 ^{A,E,F}Olexandr I. Kalbus : 0000-0003-0796-4825 ^{B,D,F}Iryna O. Filiuk : 0000-0003-0796-4825 ^{B,D,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Natalia P. Shastun**

Dnipro State Medical University

Neurology Department № 1

9, Vernadskogo Str., Dnipro 49005, Ukraine

tel: +380671171045, e-mail: 412_06@dmu.edu.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ ХАШИМОТО (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди,
Харків, Україна

²Комунальний заклад «Костянтинівський медичний фаховий коледж»,
Костянтинівка, Україна

Мета дослідження. Систематизувати та проаналізувати матеріал останніх досліджень молекулярних механізмів патогенезу аутоімунного тиреоїдиту Хашимото.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Результати. Аутоімунний тиреоїдит Хашимото – хронічне запальне захворювання щитоподібної залози аутоімунного генезу, при якому в результаті порушення толерантності до аутоантигенів щитоподібної залози відбувається хронічна прогресуюча лімфоїдна інфільтрація з подальшою поступовою деструкцією паренхіми щитоподібної залози. Захворювання частіше спостерігається у віці 45-65 років і є поліфакторним - в його розвиток роблять внесок як генетична схильність, так і фактори середовища. Співвідношення хворих жінок та чоловіків становить приблизно 10-20:1, при чому за останні роки поширеність аутоімунного тиреоїдиту Хашимото зросла більш ніж у 10 разів. При морфологічному дослідженні на розрізі щитоподібна залоза дифузно збільшена, поверхня розрізу бліда, жовто-коричневого кольору, щільна та вузлувата. При мікроскопічному дослідженні в паренхімі виявляються численні великі мононуклеарні запальні інфільтрати, що складаються з малих лімфоцитів та плазматичних клітин, та добре сформовані гермінативні центри. Для оцінки ступеня вкладу генетичних та середовищних факторів використовується близнюковий метод. Дослідження демонструють значно більшу конкордантність у монозиготних близнюків, ніж у дизиготних, що підтверджує важливу роль генетичних факторів в етіології. Серед основних імунних механізмів пошкодження виділяють: пряма дія цитотоксичних Т-клітин CD8+ на тиреоцити, шляхом зв'язування через систему Fas-рецептор – Fas-ліганд; вплив цитокінів, зокрема – інтерферону γ , який виробляється T_H1 клітинами і призводить до активації макрофагів з подальшими пошкодженнями фолікулів, антитіло-

залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність, при якій Fc фрагменти антитіл, попередньо зв'язаних з тиреоцитами, є сайтами зв'язування з клітинами, що здійснюють кілінг, зокрема – із NK клітинами. З точки зору пошкодження клітин щитоподібної залози, цитокіни, що виробляються лімфоцитарним інфільтратом, відіграють ключову роль. Це і диференціювання, і передача сигналу, і стимуляція інших клітин до вивільнення прозапальних медіаторів або синтезу антитіл. Варто відзначити їхню здатність стимулювати і самі клітини щитоподібної залози до вивільнення медіаторів запалення, тим самим посилюючи та закріплюючи аутоімунний процес. Дослідники виділяють й інші механізми, при цьому співвідношення їхнього внеску у розвиток загального патологічного процесу є предметом дискусій та може відрізнятися у різних пацієнтів. Одним з пояснень може стати поліфакторність захворювання, зокрема різні генетичні мутації можуть призводити до різних порушень внутрішньоклітинної та міжклітинної сигналізації, проте результатом буде один – імунна аутоагресія.

Висновки. Патогенез аутоімунного тиреоїдиту Хашимото – складний і багатогранний, включає як гуморальний так і клітинний імунітет. Захворювання може бути спровоковане як мутацією в механізмах імунної регуляції, мутацією в клітинах самої щитоподібної залози, так і факторами середовища.

Ключові слова: аутоімунний тиреоїдит Хашимото, щитоподібна залоза, аутоантигени, імунні механізми пошкодження, аутоантитіла, тиреоцити, аутоімунне захворювання, тиреотропний гормон, лімфоцити, інтерлейкіни.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідної теми кафедри анатомії і фізіології людини імені д.м.н., проф. Я.Р. Синельникова ХНПУ імені Г.С. Сковороди «Вплив

факторів зовнішнього середовища на морфофункціональний стан організму», № держ. реєстрації 0119U002219.

Вступ. Автоімунний тиреоїдит Хашимото (АІТ) – хронічне запальне захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) автоімунного генезу, при якому в результаті порушення толерантності до аутоантитигенів ЩЗ відбувається хронічна прогресуюча лімфоїдна інфільтрація з подальшою поступовою деструкцією паренхіми ЩЗ з 70-80% вірогідністю переходу у первинний гіпотиреоз [1-3]. Разом із хворобою Грейвса є найбільш розповсюдженим автоімунним захворюванням ЩЗ. Захворювання найчастіше спостерігається у віці 45-65 років, причому ризик виникнення зростає з віком. Це захворювання поліфакторне – в його розвиток роблять внесок як генетична схильність, так і фактори середовища. Співвідношення хворих жінок та чоловіків становить приблизно 10-20:1 [2, 4]. За останні 20 років поширеність АІТ зросла більш ніж у 10 разів. Під час лабораторної діагностики виявляються антитіла до тиреоглобуліну та тиреопероксидази (S-TG (ТГ)Ab, S-TPO (ТПО) Ab), в подальшому – зниження рівнів тиреоїдних гормонів з підвищенням рівня ТТГ за механізмом негативного зворотного зв'язку. У процесі хронізації захворювання може значно погіршувати якість життя пацієнтів [3-5]. Незважаючи на значні досягнення в галузі молекулярної патофізіології та імунології, повне розуміння патогенезу АІТ, через його багатфакторність, залучення як гуморального, так і клітинного імунітету ще далеко до логічного завершення, а багато досліджень надають суперечливі результати [3, 4].

Мета дослідження. Систематизувати та проаналізувати матеріал останніх досліджень молекулярних механізмів патогенезу АІТ.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 45 джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури, що присвячена патогенезу АІТ, молекулярним механізмам, що призводять до ураження ЩЗ, пошуку окремих генів, відповідних за розвиток захворювання.

Результати дослідження та їх обговорення. При АІТ на розрізі ЩЗ дифузно збільшена, поверхня розрізу бліда, жовто-коричневого кольору, щільна та вузлувата. При мікроскопічному дослідженні в паренхімі виявляються численні великі мононуклеарні запальні інфільтрати, що складаються з малих лімфоцитів та плазматичних клітин, та добре сформовані гермінативні центри. Фолікули ЩЗ атрофічні, часто вистелені епітеліальними клітина-

ми з добре вираженою еозинофільною зернистою цитоплазмою – клітинами Гюртле, які з'являються внаслідок метаболічної кубічного фолікулярного епітелію. Також збільшується обсяг інтерстиціальної сполучної тканини, при фіброзному варіанті – виражена атрофія фолікулів з наявністю колоїдоподібної фіброзної тканини з великих пучків колагенових волокон без клітин, що оточує залишки тканини ЩЗ [1, 6-7].

На відмінності в поширеності АІТ серед чоловіків і жінок є кілька точок зору. З одного боку, ризик автоімунної патології у жінок загалом вищий внаслідок інгібуючого впливу естрогенів на Т-супресори. З іншого боку, можливим механізмом втрати імунологічної толерантності при АІТ є асиметрична інактивація Х-хромосом (ХСІ). У жіночому організмі одна з Х-хромосом завжди інактивована. Внаслідок конкуренції у ранньому ембріональному періоді між Х-хромосомами в організмі жінки часто утворюються дві клітинні лінії в середньому співвідношенні 50:50, з яких у першій половині експресується Х-хромосома батька, у другій – матері. При асиметричній ХСІ це співвідношення змінюється, на одній з хромосом аутоантигени можуть не експресуватися в потрібній кількості в тканинах, відповідальних за підтримку толерантності, наприклад – тимусі. У такому разі експресія в інших органах може призвести до аутоагресії [2].

Для оцінки ступеня вкладу генетичних та середовищних факторів використовується близнюковий метод. Дослідження демонструють значно більшу конкордантність у монозиготних близнюків (МЗ), ніж у дизиготних, що підтверджує важливу роль генетичних факторів в етіології. Проте серед МЗ рівень конкордантності був набагато нижчим за 100%. Лише у 73% випадків виявлялася генетична схильність, відповідно у 27% основну роль відігравали фактори середовища [2, 4]. Також зазначено, що поширеність АІТ значно вища серед осіб, які страждають на інші автоімунні захворювання, такі як хвороба Аддисона, цукровий діабет І типу, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак [4-6].

Серед основних імунних механізмів пошкодження виділяють: пряма дія цитотоксичних Т-клітин CD8+ на тиреоцити, шляхом зв'язування через систему Fas-рецептор – Fas-ліганд; вплив цитокінів, зокрема – інтерферону γ , який виробляється T_H1 клітинами і призводить до активації макрофагів з подальшими пошкодженнями фолікулів, антитіло-залежну клітинно-опосередковану цитотоксичність, при якій Fc фрагменти антитіл, попередньо зв'язаних з тиреоцитами, є сайтами зв'язування з клітинами, що здійснюють кілінг, зокрема – із NK клітинами [2, 8]. З точки зору пошкодження клітин ЩЗ, цитокіни, що виробляються

лімфоцитарним інфільтратом, відіграють ключову роль. Це і диференціювання, і передача сигналу, і стимуляція інших клітин до вивільнення прозапальних медіаторів або синтезу антитіл. Варто відзначити їхню здатність стимулювати і самі клітини ЩЗ до вивільнення медіаторів запалення, тим самим посилюючи та закріплюючи аутоімунний процес [8, 9]. Дослідники виділяють й інші механізми, при цьому співвідношення їхнього внеску у розвиток загального патологічного процесу є предметом дискусій та може відрізнятися у різних пацієнтів. Одним з пояснень може стати поліфакторність захворювання, зокрема різні генетичні мутації можуть призводити до різних порушень внутрішньоклітинної та міжклітинної сигналізації, проте результируючим фактором буде один – імунна аутоагресія [3-5, 10].

Найбільш важливою у презентації антигенів ЩЗ для Т-клітин є роль В-клітин, що секретують антитіла до ЩЗ [9, 10]. У дослідженні Ben-Skowronek із співавторами виявили, що приблизно половину клітин мононуклеарних лімфатичних інфільтратів становили CD79alpha+ В-лімфоцити [11]. Встановлено, що антитіла до тиреоцитів можуть вироблятися в лімфоїдній тканині за межами ЩЗ [8-10]. Найвідомішими представниками антитіл є Ат до ТГ та Ат до ТПО [2-5, 9]. Однак нещодавно були виявлені варіанти АІТ із позитивним IgG4 субкласом проти тиреоцитів. Такі пацієнти демонструють більш високий рівень фіброзу та більш поширену дегенерацію фолікулярних клітин [12]. Також при АІТ можуть виявлятися антитіла проти каналасимпортера натрію-йодиду та пендрину (NIS). NIS опосередковує поглинання йоду ЩЗ, тоді як пендрин відповідає за транспорт йоду в порожнину фолікула. Антитиреоїдні антитіла також мають здатність фіксувати комплемент. В результаті комплементозалежна антитіло-опосередкована цитотоксичність призводить до більшого пошкодження тканини ЩЗ в порівнянні з іншими механізмами агресії [13].

Відомо, що надмірно стимульовані Т-клітини CD4+ відіграють основну роль патогенезі АІТ. Т-клітини виконують дві функції. Т-хелпери типу 2 (Th2) призводять до активної стимуляції та виробництва В-клітин та плазматичних клітин за допомогою IL 4, IL 5, IL 13, які синтезують вищеописані антитіла. Т-хелпери типу 1 (Th1) синтезують переважно інтерферон γ (IFN γ) гамма. Nanba і співавт. встановили, що поліморфізми гена IFN- γ , які пов'язані з більш високою продукцією IFN-гамма, частіше зустрічаються у пацієнтів з важкою формою АІТ. Th1-клітини активують цитотоксичні лімфоцити та макрофаги, які безпосередньо впливають на тканину ЩЗ, руйнуючи її фолікулярні клітини. Вважається, що в тканинах ЩЗ у пацієнтів з АІТ

Th1 є переважаючими клітинами, при цьому співвідношення Th1/Th2 зміщено у бік Th1, що призводить до посилення механізмів агресії клітинного імунітету [14]. Однак, в одному з досліджень було виявлено АІТ у 16% із 1239 пацієнтів з алергічним ринітом. Алергічний риніт переважно залежить від реакції Th2, а не від Th1, як у випадку з АІТ. Дані результати вказують на те, що патогенез АІТ може бути набагато складнішим, ніж можна припустити [15].

Важлива роль у патогенезі АІТ відводиться також регуляторним Т-клітинам (Treg). Регуляторні Т-клітини – це Т-хелперні клітини CD4+, які відповідають за придушення аутоімунізації. Вони становлять приблизно 5-10% Т-лімфоцитів. Було показано, що вони не тільки здатні пригнічувати проліферацію та продукцію цитокінів Т-клітинами CD4+CD25, а й пригнічувати проліферацію CD8+ Т-лімфоцитів, дендритних та NK-клітин [16]. Було виявлено дві субпопуляції цих клітин: так звані природні регуляторні Т-клітини та індуковані регуляторні клітини (iTreg; Tr1, Th3 лімфоцити та Tr1-подібні клітини). Природні Treg-клітини CD4+25+ набувають специфічного ядерного фактора транскрипції FoxP3, який відповідає за придушення надмірної реакції імунної системи. FoxP3 блокує експресію прозапальних цитокінів, які активують Th1 лімфоцити. Інша група клітин TCD4+, що виконує регуляторну функцію – це здебільшого Tr1. Вони синтезують IL-10 та TGF β [16, 17]. Дослідження, проведені останніми роками, підтвердили регуляторну функцію CD4+CD25+ лімфоцитів, їхню ключову роль в імунній відповіді, а також їх участь у розвитку аутоімунних захворювань ЩЗ. Було виявлено, що у пацієнтів з АІТ є більше Т CD4+ клітин, які демонструють порушену експресію IL-10, TGF β , генів транскрипційних факторів FoxP3, STAT1, та STAT3, та критичних генів для Treg клітин (таких як OX40, 4-1BB, ICOS, GITR та CTLA-4). Накопичено дані, що підтверджують асоціацію між локусом CTLA4 та тиреоїдитом Хашимото [17, 18]. Інше дослідження показало зниження рівня регуляторних Т-клітин серед інтратиреоїдних лімфоцитів у осіб з аутоімунною дисфункцією ЩЗ порівняно з контрольною групою. Негативна кореляція спостерігалася між відсотковим вмістом TregCD4+CD25+ лімфоцитів та концентрацією анти-ТПО антитіл у осіб, які не отримували лікування [19].

Нещодавні дослідження вказують на участь у патогенезі АІТ Th17 лімфоцитів. Th17 клітини становлять приблизно 1% CD4+ лімфоцитів у сироватці крові та беруть участь у імунній відповіді проти міжклітинних антигенів. Вони характеризуються експресією таких маркерів, як CCR6 (CD196), IL-23R, IL-12R-beta2, CD49 і CD161 і продукують прозапальні цитокіни, в основному: IL-17A, IL-17F,

IL-21, IL-9, IL-22 та TNF α . Вони розвиваються з Т-хелперних клітин під впливом різних факторів диференціювання, росту та стабілізації, таких як TGF β плюс IL-6, IL-21 та IL-23, та транскрипційних факторів, таких як STAT3, ROR γ та ROR α . Liu et al. та Qin et al. виявили, що у пацієнтів з АІТ значно підвищена сироваткова концентрація IL-6 та IL-23 порівняно зі здоровим контролем [20, 21]. Гістопатологічні дослідження показали сильний зв'язок між концентрацією IL-17 та стромальним фіброзом у залозі, що вказує на той факт, що присутність IL-17 посилює місцеве запалення та призводить до фіброзу та атрофії тироцитів [22]. Wang et al. спробували відповісти на питання, чому кількість Th17 збільшується при АІТ. Автори спостерігали підвищену концентрацію прозапального лептину в крові пацієнтів і дійшли висновку, що цей цитокін може індукувати проліферацію Т-лімфоцитів та стимулювати імунну відповідь у напрямку Th17 [23].

Також важлива роль апоптозу у розвитку АІТ. При АІТ апоптоз відіграє важливу роль завдяки зовнішньому шляху апоптозу - індукції через зв'язування FasL (CD95L) з його рецептором Fas (CD95) на поверхні клітини ЩЗ. Після зв'язування у тироциті відбувається каскадна активація прокаспаз та інших проапоптотичних компонентів, що призводить до загибелі клітини [24]. Більш того, активовані в цьому процесі компоненти за допомогою проапоптотичного білка із сімейства Bcl-2, молекули Bid ініціюють внутрішній шлях активації апоптозу, вивільняючи цитохром С. Цитохром С разом з прокаспазою-9 та фактором активації апоптотичної протеази-1 (APAF-1) утворюють комплекс – апоптосому. Всі ці процеси також призводять до загибелі клітки. Внутрішній шлях (мітохондріальний) може бути активований і прямим пошкодженням основних клітинних структур, таких як ДНК. У дослідженнях було продемонстровано, що в результаті спадкової мутації генів Fas або FasL відбувається накопичення Т-клітин та розвиток аутоімунних захворювань, таких як АІТ [25]. Зміни у розподілі маркерів апоптозу на тироцитах також можуть бути викликані прозапальними цитокінами, що виділяються макрофагами та лімфоцитами Th1, такими як IFN γ , TNF α та IL-12. Також існує багато відомих інгібіторів апоптозу, а саме FAP-1 (Fas-асоційована фосфатаза 1), FLIP (FLICE-подібний до інгібуючого білок), сімейство білків Bcl-2 (Bcl-2 і BclxL), і IAP (інгібуючі апоптотичні білки). Порушення їхньої експресії у тироцитах відіграє важливу роль у патогенезі та руйнуванні паренхіми ЩЗ при АІТ [26].

Останні дослідження також вказують на роль молекул, що вивільняються з вмираючих або мертвих клітин і сприяють розвитку запалення, яке,

своєю чергою, активує імунну відповідь. Було показано, що звільнення геномної ДНК активує вроджений імунітет. У серії експериментів дослідники продемонстрували, що гістон H2B, який зв'язує геномну ДНК, відповідає за активацію вродженого імунітету, і тому пошкодження ЩЗ, мабуть, вистачає для запуску тиреоїдного аутоімунітету [27]. Мікро РНК (міРНК), які є невеликими некодуючими ділянками РНК, також були залучені до патогенезу АІТ. Було показано, що різні міРНК контролюють імунні реакції [28]. У тканині ЩЗ з АІТ, отриманій за допомогою тонко-голкової аспірації, було виявлено зниження рівня miR-155_2, у поєднанні зі збільшенням miR-200a1 порівняно зі здоровою контрольною тканиною ЩЗ [29].

Також дослідження проводяться і у напрямку молекул МНС класу II. Молекули МНС класу II присутні на фолікулярних клітинах ЩЗ у пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото, але відсутні у здорових осіб [30]. Експресія цих молекул на фолікулярних клітинах ЩЗ може бути індукована інтерфероном γ та іншими продуктами Т-клітин, коли Т-клітини активовані, наприклад, інфекційним агентом. Клітини ЩЗ, що експресують молекули МНС класу II, здатні представляти власні антигени Т-клітинам, тим самим додатково активуючи останні і призводячи до запуску аутоімунного процесу з синтезом антитіл проти власних антигенів [31, 32].

Як уже було показано, у процес виникнення та розвитку АІТ залучено велику кількість потенційних сигнальних шляхів та молекул. При цьому відомо, що поодинокі міссенс-мутації може призвести до значної зміни третинної структури білка і втрати ним його функціональних властивостей [33, 34]. Для пошуку потенційних генів-винуватців АІТ використовується метод повногеномного пошуку асоціацій (GWAS). Підбивши підсумок, виявлені механізми можна розділити на ті, що контролюють імунну відповідь і ті, які специфічні для ЩЗ і, таким чином, підвищують ризик її ураження [34, 35]. Серед першої групи велика робота була проведена над генами імунної відповіді, що кодуються комплексом HLA, внаслідок чого, наприклад, з'ясувалося, що HLA-B*46:01 підвищує ризик розвитку АІТ у дітей у Китаї [36]. Досліджуючи вибірку з 444 японських пацієнтів з АІТ, дійшли висновку, що HLA-A*02:07 та HLA-DRB4 відповідають за схильність, а HLA-A*33:03-C*14:03-B*44:03-DRB1*13:02-DQB1*06:04-DPB1*04:01 гаплотип, навпаки, забезпечує захист [37]. Ці результати підкреслюють складність вивчення навіть одного набору генів, що мають як захисну, так і потенційно несприятливу дію. Залучення до аутоімунітету багатьох інших імунорегуляторних генів, крім тих, що входять до комплексу HLA, в даний час є очевидним; серед них, як уже було показано вище, одонуклеотидні

поліморфізми (SNPs) у CTLA-4, PTPN22, CD40 та IL2R [38-43]. Недавній мета-аналіз SNP A49G у CTLA-4 показав, що він підвищує ризик розвитку АІТ як у вихідців зі Східної Азії, так і у європейців з коефіцієнтами шансів 1,48 та 1,27 відповідно [39]. АІТ – одне з найчастіших і важких автоімунних захворювань щитоподібної залози, причому захворюваність у популяції продовжує зростати [44, 45].

Висновки. Патогенез АІТ складний і багатогранний, включає як гуморальний так і клітинний імунітет. Захворювання є поліфакторним, його частота в популяції продовжує зростати. Воно може бути спровоковане як мутацією в механізмах імунної регуляції, мутацією в клітинах самої ЩЗ, так і

факторами середовища. Було описано молекулярні механізми, що реалізуються під час розвитку захворювання та призводять до ураження ЩЗ. Комплексне розуміння патогенезу АІТ, пошук нових причин його розвитку є необхідним для розробки нових методів профілактики та лікування.

Перспективи подальших досліджень. Важливо не забувати і про фактори середовища, які можуть впливати на розвиток АІТ. Наступним етапом є їх детальний аналіз і оцінка, пошук взаємозв'язків між ними та генетичною схильністю, оцінка впливу факторів середовища на реалізацію конкретної генетичної програми, що призводить до розвитку патології.

References

1. Vinay K, Abul K, Jon C. *Robbins basic pathology*. 10th ed. Philadelphia-Pennsylvania: Elsevier; 2018. 910 p.
2. Karachentsev Yul, Kazakov AV, Kravchun NA, Il'ina IM. *100 izbrannykh lektsiy po endokrinologii* [100 Selected Lectures on Endocrinology]. 2nd ed. Kharkov: S.A.M.; 2014. 1000 p. [Ukrainian]
3. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res*. 2015;47:702-710. PMID: 26361257. doi: 10.1055/s-0035-1548832
4. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44:883-890. PMID: 33332019. PMCID: PMC8049926. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1
5. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Rolinski J. Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far? *J Immunol Res*. 2015;2015:979167. PMID: 26000316. PMCID: PMC4426893. doi: 10.1155/2015/979167
6. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T, et al. Thyroid volume in hypothyroidism due to autoimmune disease follows a unimodal distribution: evidence against primary thyroid atrophy and autoimmune thyroiditis being distinct diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:833-839. PMID: 19088156. doi: 10.1210/jc.2008-1370
7. Iwatani Y, Watanabe M. Normal mechanisms for self-tolerance. In: Volpe R, Ed. *Autoimmune Endocrinopathies*. Totowa, NJ: Humana Press; 1999. p. 1-31. doi: 10.1007/978-1-59259-704-8_1
8. Weetman AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61:405-413. PMID: 15473869. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02085.x
9. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:421-9. PMID: 27234136. doi: 10.1016/j.endonu.2016.04.003
10. Cogni G, Chiovato L. An overview of the pathogenesis of thyroid autoimmunity. *Hormones*. 2013;12:19-29. PMID: 23624128. doi: 10.1007/BF03401283
11. Ben-Skowronek I, Szewczyk L, Kulik-Rechberger B, Korobowicz E. The differences in T and B cell subsets in thyroid of children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *World J Pediatr*. 2013 Aug;9(3):245-250. PMID: 23335182. doi: 10.1007/s12519-013-0398-0
12. Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:R241-R252. PMID: 24609834. doi: 10.1530/EJE-14-0047
13. Brix TH, Hegedüs L, Weetman AP, Kemp HE. Pendrin and NIS antibodies are absent in healthy individuals and are rare in autoimmune thyroid disease: evidence from a Danish twin study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81:440-444. PMID: 24612086. doi: 10.1111/cen.12434
14. Nanba T, Watanabe M, Inoue N, Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid*. 2009 May;19(5):495-501. PMID: 19415997. doi: 10.1089/thy.2008.0423
15. Degirmenci PB, Kirmaz C, Oz D, Bilgir F, Ozmen B, Degirmenci M, et al. Allergic rhinitis and its relationship with autoimmune thyroid diseases. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29:257-261. PMID: 26067918. doi: 10.2500/ajra.2015.29.4189
16. Kim HJ, Verbinen B, Tang X, Lu L, Cantor H. Inhibition of follicular T-helper cells by CD8+ regulatory T cells is essential for self tolerance. *Nature*. 2010 Sep;467(7313):328-332. PMID: 20844537. PMCID: PMC3395240. doi: 10.1038/nature09370
17. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003 Feb;299(5609):1057-1061. PMID: 12522256. doi: 10.1126/science.1079490

18. Chistiakov DA, Turakulov RI. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease. *J Mol Endocrinol*. 2003 Aug;31(1):21-36. PMID: 12914522. doi: 10.1677/jme.0.0310021
19. Bossowski A, Moniuszko M, Dąbrowska M. Analysis of T regulatory cells in the peripheral blood in children and adolescents with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynologia Pediatryczna*. 2011;34(1):37-48.
20. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and T 17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Oct;11(10):763-776. PMID: 23023676. doi: 10.1038/nrd3794
21. Wilke CM, Bishop K, Fox D, Zou W. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends Immunol*. 2011 Dec;32(12):603-611. PMID: 21958759. PMCID: PMC3224806. doi: 10.1016/j.it.2011.08.003
22. Shi Y, Wang H, Su Z, Chen J, Xue Y, Wang S, et al. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Scand J Immunol*. 2010 Sep;72(3):250-5. PMID: 20696023. doi: 10.1111/j.1365-3083.2010.02425.x
23. Wang S, Baidoo SE, Liu Y, Zhu C, Tian J, Ma J, et al. T cell-derived leptin contributes to increased frequency of T helper type 17 cells in female patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 2013 Jan;171(1):63-8. PMID: 23199324. PMCID: PMC3530096. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04670.x
24. Giordano C, Stassi G, De Maria R, Todaro M, Richiusa P, Papoff G, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science*. 1997 Feb 14;275(5302):960-3. PMID: 9020075. doi: 10.1126/science.275.5302.960
25. Kaczmarek E, Lacka K, Jarmolowska-Jurczyszyn D, Sidor A, Majewski P. Changes of B and T lymphocytes and selected apoptosis markers in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Pathol*. 2011;64:626-630. PMID: 21242329. doi: 10.1136/jcp.2010.086553
26. Marique L, Van RV, Gerard AC, Craps J, Senou M, Marbaix E, et al. The expression of dual oxidase, thyroid peroxidase, and caveolin-1 differs according to the type of immune response (TH1/TH2) involved in thyroid autoimmune disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1722-1732. PMID: 24476075. doi: 10.1210/jc.2013-3469
27. Ishii KJ, Suzuki K, Coban C, Takeshita F, Itoh Y, Matoba H, et al. Genomic DNA released by dying cells induces the maturation of APCs. *J Immunol*. 2001;167: 2602-2607. PMID: 11509601. doi: 10.4049/jimmunol.167.5.2602
28. Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: basic principles. *Cell*. 2009;136:26-36. PMID: 19135886. doi: 10.1016/j.cell.2008.12.027
29. Bernecker C, Lenz L, Ostapczuk MS, Schinner S, Willenberg H, Ehlers M, et al. MicroRNAs miR-146a1, miR-155_2, and miR-200a1 are regulated in autoimmune thyroid diseases. *Thyroid*. 2012;22:1294-1295. PMID: 22957494. doi: 10.1089/thy.2012.0277
30. Voorby HA, Kabel PJ, de Haan M, Jeucken PH, van der Gaag RD, de Baets MH, et al. Dendritic cells and class II MHC expression on thyrocytes during the autoimmune thyroid disease of the BB rat. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;55:9-22. doi: 10.1016/0090-1229(90)90065-X
31. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid auto-immune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr*. 2016;63:421-9. PMID: 27234136. doi: 10.1016/j.endonu.2016.04.003
32. Kambayashi T, Laufer TM. Atypical MHC class II-expressing antigen presenting cells: can anything replace a dendritic cell? *Nat Rev Immunol*. 2014;14:719-30. PMID: 25324123. doi: 10.1038/nri3754
33. Jabrocka-Hybel A, Skalniak A, Piątkowski J, Turek-Jabrocka R, Vyhouskaya P, Ludwig-Słomczyńska A, et al. How much of the predisposition to Hashimoto's thyroiditis can be explained based on previously reported associations? *J Endocrinol Invest*. 2018;41:1409-1416. PMID: 29931474. PMCID: PMC6244553. doi: 10.1007/s40618-018-0910-4
34. Brčić L, Barić A, Gračan S, Brekalo M, Kaličanin D, Gunjača I, et al. Genome-wide association analysis suggests novel loci for Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:567-576. PMID: 30284222. doi: 10.1007/s40618-018-0955-4
35. Lo MS, Towne M, VanNoy GE, Brownstein CA, Lane AA, Chatila TA, et al. Monogenic Hashimoto thyroiditis associated with a variant in the thyroglobulin (TG) gene. *J Autoimmun*. 2018;86:116-119. PMID: 28942902. doi: 10.1016/j.jaut.2017.09.003
36. Huang CY, Chang TY, Chu CC, Lo FS, Ting WH, Lin CH, et al. The HLA-B gene and Hashimoto disease in Han Chinese children: a case-control and familybased study. *Tissue Antigens*. 2012;80:431-436. PMID: 23020308. doi: 10.1111/tan.12003
37. Ueda S, Oryoji D, Yamamoto K, Noh JY, Okamura K, Noda M, et al. Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E379-E383. PMID: 24285682. doi: 10.1210/jc.2013-2841
38. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:82-90. PMID: 26235382. PMCID: PMC4628844. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009
39. Donner H, Rau H, Walfish PG, Braun J, Siegmund T, Finke R, et al. CTLA4 alanine-17 confers genetic susceptibility to graves' disease and to type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(1):143-6. PMID: 8989248. doi: 10.1210/jc.82.1.143

40. Hadj-Kacem H, Rebuffat S, Mnif-Feki M, Belguith-Maalej S, Ayadi H, Peraldi-Roux S. Autoimmune thyroid diseases: genetic susceptibility of thyroid-specific genes and thyroid autoantigens contributions. *Int J Immunogenet.* 2009;36:85-96. PMID: 19284442. doi: 10.1111/j.1744-313X.2009.00830.x
41. Figueroa-Vega N, Alfonso-Pérez M, Benedicto I, Sánchez-Madrid F, González-Amaro R, Marazuela M. Increased circulating proinflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:953-62. PMID: 20016049. doi: 10.1210/jc.2009-1719
42. Song RH, Wang Q, Yao QM, Shao XQ, Li L, Wang W, et al. TNFSF4 gene variations are related to early-onset autoimmune thyroid diseases and hypothyroidism of Hashimoto's thyroiditis. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1369. PMID: 27556446. PMCID: PMC5000764. doi: 10.3390/ijms17081369
43. Wang Y, Zhu YF, Wang Q, Xu J, Yan N, Xu J, et al. The haplotype of UBE2L3 gene is associated with Hashimoto's thyroiditis in a Chinese Han population. *BMC Endocr Disord.* 2016;16:18. PMID: 27094594. PMCID: PMC4837539. doi: 10.1186/s12902-016-0098-6
44. Carle A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Rasmussen LB, et al. Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:801-9. PMID: 21357288. doi: 10.1530/EJE-10-1155
45. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015;14:174-80. PMID: 25461470. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016

UDC 616.441-002-092.19

Molecular Mechanisms of Pathogenesis of Autoimmune Hashimoto's Thyroiditis (Literature Review)

Holieva H. Yu.

Abstract. The purpose of the study was to systematize and analyze material of recent studies on molecular mechanisms of pathogenesis of autoimmune Hashimoto's thyroiditis.

Materials and methods. Analytical and bibliosemantic methods were used in the study.

Results and discussion. Autoimmune Hashimoto's thyroiditis is a chronic inflammatory disease of the thyroid gland of autoimmune genesis in which impaired tolerance to thyroid autoantigens results in chronic progressive lymphoid infiltration followed by gradual destruction of thyroid parenchyma. The disease is more often observed at the age of 45-65 years and is multifactorial – both genetic predisposition and environmental factors contribute to its development. The ratio of female to male patients is approximately 10-20:1, and in recent years, the prevalence of autoimmune Hashimoto's thyroiditis has increased more than tenfold. On morphological examination, the section of the thyroid is diffusely enlarged, the surface of the section is pale, yellow-brown in color, dense and nodular. Microscopic examination reveals numerous large mononuclear inflammatory infiltrates in the parenchyma, consisting of small lymphocytes and plasma cells, well-formed germinal centers. A twin method is used to assess the degree of contribution of genetic and environmental factors. Studies demonstrate significantly greater concordance in monozygotic twins than in dizygotic twins, confirming the important role of genetic factors in the etiology. Among the main immune mechanisms of damage are: direct action of CD8+ cytotoxic T cells on thyrocytes by binding through the Fas-receptor – Fas ligand system; the influence of cytokines, in particular – interferon γ , produced by TH1 cells and leading to macrophage activation with subsequent damage to follicles, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, in which Fc fragments of antibodies previously bound to thyroid cells are binding sites to cells that commit killing, in particular – to the natural killer cells. In terms of thyroid cell damage, cytokines produced by the lymphocytic infiltrate play a key role. These include differentiation, signal transduction, and stimulation of other cells to release proinflammatory mediators or synthesize antibodies. Their ability to stimulate the thyroid cells themselves to release inflammatory mediators should be noted, thereby enhancing and perpetuating the autoimmune process. Researchers have identified other mechanisms, and the ratio of their contribution to the overall pathological process is a matter of debate and may vary from patient to patient. One explanation may be the multifactorial nature of the disease. In particular, different genetic mutations can lead to different disorders of intracellular and intercellular signaling, but the resulting factor will be one – immune autoaggression.

Conclusion. The pathogenesis of autoimmune Hashimoto's thyroiditis is complex and multifaceted, involving both humoral and cellular immunity. The disease may be provoked both by mutations in the mechanisms of immune regulation, by mutations in the thyroid cells themselves, and by environmental factors.

Keywords: autoimmune Hashimoto's thyroiditis, thyroid, autoantigens, immune mechanisms of damage, autoantibodies, thyrocytes, autoimmune disease, thyroid hormone, lymphocytes, interleukins.

ORCID and contributionship:

Hanna Y. Holieva: 0000-0001-5142-8849^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Hanna Y. Holieva

HS Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University

Department of Human Anatomy and Physiology named after Doctor of Medicine, Prof. Ya.R. Sinelnikov
2, Valentynovskaya St., Kharkiv 61168, Ukraine

tel: +380997141475, e-mail: golevaanna0706@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.300

УДК 579.61:616-078

Господ В. В., Голодок Л. П., Дрегваль О. А.,

Черевач Н. В., Скляр Т. В

ВИКОРИСТАННЯ ПРОБІОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ МІКРОФЛОРИ ЖІНОК

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара,
Дніпро, Україна

Мета – порівняння ефективності пробіотичних препаратів для відновлення мікрофлори жінок.

Матеріал та методи. Було обстежено урогенітальну мікрофлору 80 добровільних жінок різних вікових груп за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу, які звернулись до Лікувально-діагностичного центру медичної академії (м. Дніпро) з різними дисбіотичними порушеннями.

Результати. Показано, що при дисбіотичних порушеннях спостерігається зменшення кількості *Lactobacillus spp.* від 10^7 до 10^5 КУО/мл. Представники *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *Megashera spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Candida spp.* мали тенденцію до збільшення в кількості від 10^3 до 10^6 КУО/мл. Далі було проведення дослідження антагоністичної активності пробіотичних штамів: *L. plantarum* («Лактобактерін сухий»), *L. acidophilus* («Ацилакт»), *L. rhamnosus* 573 («Біоселак»), *L. reuteri* RC-14 («Вагілак») відносно умовно-патогенних клінічних штамів *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *C. albicans* виявлених при дисбіотичних порушеннях з урогенітального тракту жінок.

Найбільшу антагоністичну активність проявляють штами *Lactobacillus reuteri* RC-14 та *Lactobacillus rhamnosus* 573, тому в подальшому для корекції мікрофлори урогенітального тракту жінок, було використано пробіотичні препарати «Біоселак» та «Вагілак». Слід відмітити, що при застосуванні пробіотичного препарату «Біоселак» спостерігається відновлення мікробіоценозу урогенітального тракту жінок в кількості 69,6% у 16 досліджуваних і зниженням умовно-патогенних мікроорганізмів в середньому на 27,4%.

Висновки. При дисбіотичних порушеннях мікрофлори урогенітального тракту жінок спостерігається зменшення кількості *Lactobacillus spp.* на фоні збільшення *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *Megashera spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Candida spp.* Встановлено, що при використанні пробіотика «Вагілак» відмічається збільшення кількості лактобацил у 78,2%, що спостерігали у 18 досліджуваних. На фоні відновлення мікрофлори урогенітального тракту жінок кількість умовно-патогенних мікроорганізмів зменшувалась до 41,6%.

Ключові слова: мікробіоценоз піхви, дисбіоз, лактобактерії, антагоністична активність, пробіотики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота була виконана в рамках НДР кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара «Біологічні основи функціонування мікробіоценозів навколишнього середовища та організму людини», № державної реєстрації 0119U100097.

Вступ. Вивчення мікробіоценозу урогенітального тракту жінок має велике значення для можливості попередження інфекцій сечовивідних шляхів, які посідають перше місце в структурі інших інфекційних захворювань.

Дисбіотичні порушення урогенітального тракту жінок представляють порушення кількісного та якісного співвідношення резистентних, сапрофітних мікроорганізмів з умовно-патогенними, які насяляють сечостатевою систему в нормі [1].

Тривале перебування збудників у певних відділах сечостатевої системи може призводити до інфікування органів та систем жінки, та здійснювати прямий вплив на їх репродуктивну функцію і здоров'я [2, 3].

Дисбактеріози піхви серед важких наслідків можуть включати підвищення ризику інфікування патогенними мікроорганізмами, через відсутність ефекту колонізаційної резистентності, у ряді випадків можуть бути спровоковані навіть втрати вагітності та безпліддя [4].

У випадку розвитку дисбактеріозів виникає необхідність їх корекції, для чого застосовують антибіотики та пробіотичні препарати [5].

Для корекції дисбіозу існують різні схеми. Проте, лікування дисбіотичних розладів піхви потребує комплексного підходу, спрямованого не тільки на усунення патогенів, але і на відновлення нормального біоценозу вагінального біотопу, що дасть можливість уникнути суперінфекції та попередити рецидиви захворювань [6].

Відновлення нормального біоценозу піхви здійснюється препаратами, які містять біфідо- та лактобактерій [7].

Пробіотики за умов природного способу введення чинять позитивний вплив на фізіологічні, біохімічні та імунні реакції організму за рахунок стабілізації та оптимізації функції біоценозу [8].

Пробіотики знижують ризик розвитку гастроінтестинальних розладів, викликаних антибіотикотерапією, ініціюють відновлення мікробіоценозу та інших порушених фізіологічних процесів у організмі [9, 10].

Механізм впливу пробіотиків на слизову оболонку піхви носить багатофакторний характер і обумовлений продукцією молочної кислоти, бактерицидних речовин (антимікробних пептидів або бактеріоцинів) і перекису водню, модифікацією імунної відповіді (синтез IgA і протизапальних цитокінів), синтезом специфічних молекул, здатних знижувати вірулентність патогенів та рядом низкою інших факторів [11].

Тому корекція мікрофлори урогенітального тракту жінок при дисбактеріозах у процесі розвитку різних патологічних станів є одною з фундаментальних умов комплексного лікування основного захворювання.

Мета роботи – порівняння ефективності пробіотичних препаратів для відновлення мікрофлори жінок.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводились на базі Лікувально-діагностичного центру медичної академії м. Дніпро. Було вивчено видовий склад мікрофлори сечостатевого тракту 80 добровільних жінок з дисбіотичними порушеннями урогенітального тракту.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасниці були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасниць дослідження.

У жінок віком від 19 до 55 років були відібрані зразки з піхви. При цьому був застосований метод полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі (ПЛР).

За допомогою цього методу можна за короткий термін об'єктивно і точно оцінити систему біоценозу піхви шляхом кількісної та якісної оцінки різних груп мікроорганізмів, і виявити співвідношення між ними.

Матеріалом для дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції служить зішкріб

епітеліальних клітин цервікального каналу шийки матки, задньолобкового склепіння піхви.

Для отримання об'єктивного результату, необхідно, щоб досліджувальний матеріал містив якомога більшу кількість епітеліальних клітин і мінімальну кількість домішок крові і слизу. Перед забором матеріалу протягом 72 годин не рекомендується застосування вагінальних свічок, мазей, таблеток, місцевих контрацептивних засобів.

Матеріал для дослідження у жінок треба брати а першу половину менструального циклу, не раніше 5-ї доби. Припустимо обстеження в другій половині циклу, не пізніше, ніж за 5 днів до передбачуваного початку менструації.

При наявності виражених симптомів запалення, взяття матеріалу проводиться в день звернення. Напередодні і в день обстеження пацієнтці не рекомендується виконувати спринцювання піхви.

Клінічний матеріал отримують одноразовим стерильним інструментом. Матеріалом для лабораторного дослідження з піхви служить відокремлюване задньолобкових склепін піхви. Взяття матеріалу здійснюється ложкою Фолькмана або зондом. З каналу шийки матки за допомогою стерильного акушерського або гінекологічного пінцета, введеного в ендцервікальний канал на глибину 1,5-2 см, отримують відокремлюване крипт цервікального каналу. Переносять зонд з біоматеріалом в пробірку, що містить транспортне середовище з муколітиком, зонд ретельно полощуть в транспортному середовищі, потім витягають і викидають. При необхідності дослідження біоматеріалу з декількох біотопів, процедуру повторюють, кожен раз забираючи матеріал новим зондом в нову пробірку.

Для виявлення патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів, які не піддаються культивуванню на поживних середовищах використовують метод ПЛР з детекцією результатів «в кінцевій точці» та ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу [12].

Метод ПЛР оснований на принципі природної реплікації ДНК, яка включає в себе розплітання подвійної спіралі ДНК, розходження ниток ДНК і комплементарне добудовування обох ниток.

Якщо традиційна ПЛР дозволяє виявити фрагменти ДНК в досліджуваному зразку, то мультипраймерна ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу визначає кількісну наявність кількох ДНК-мішеней у досліджуваному зразку. На основі мультипраймерної кількісної Real-Time PCR створені набори для оцінки мікрофлори піхви жінок репродуктивного віку Фемофлор.

Суть тесту – виявлення загальної кількості бактерій в клінічному матеріалі і ДНК *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, а також

дріжджоподібних грибів роду *Candida* та інших мікроорганізмів, в залежності від набору. ПЛР дозволяє дати кількісну оцінку мікробіоти, що проводиться на основі порівняльного аналізу певних представників нормальної та умовно-патогенної мікрофлори.

Оцінку проводять в абсолютних та відносних показниках, які розраховуються програмним забезпеченням приладів для ПЛР на основі номеру "порогового" циклу, на якому прилад починає реєстрацію позитивної реакції: чим більша кількість мікроорганізмів у біопробі, тим раніше настане раніше настане "пороговий" цикл. Кількість ДНК мікроорганізму у зразку прийнято виражати в геном- еквівалентах (ГЕ), які пропорціональні кількості мікроорганізмів.

Відносна кількість біомаси урогенітального тракту може бути представлена у двох формах : загальної бактеріальної маси (ЗБМ) і у відсоткових значеннях по відношенню до ЗБМ та різниці десятичних логарифмів кількості відповідної групи мікроорганізмів.

ЗБМ – це показник, який показує загальну кількість бактерій, які наявні у досліджуваному біозразці, вимірюється в абсолютних значеннях.

Кількість аеробних та анаеробних умовно-патогенних бактерій оцінюється в абсолютних та відносних показниках.

Абсолютний показник приблизно відповідає показнику при бактеріологічних методах дослідження. Відносний показник розраховується за допомогою програмного забезпечення приладу для ПЛР-РЧ шляхом віднімання різниці десятичних логарифмів.

До набору реагентів Фемофлор відноситься : суміш, специфічна для лактобактерій, суміш для ПЛР-ампліфікації, яка специфічна для всіх бактерій, суміші, специфічні для умовно-патогенних мікроорганізмів (різний склад залежно від комплектації Фемофлору), міститься ДНК-зонди, інструмент "Cytobrush" який використовується для зіскрібання епітеліальних клітин детектор ДТ-96, програмне забезпечення для обліку показників індикаторного циклу НПО "ДНК-Технологія" .

Одна з пробірок містить суміш для ампліфікації геномної ДНК людини. Контроль взяття клінічного матеріалу (КВМ) використовується для виключення помилок преаналітичного етапу. Застосування "гарячого" старту передбачає підвищення чутливості і специфічної реакції, який забезпечується методикою приготування реакційної суміші. Перетворення в ампліфікаційну суміш і змішання шарів відбувається тільки після плавлення парафіну, яке виключає неспецифічне випалювання праймерів на ДНК-мішені при початковому прогріванні пробірки.

ДНК-зонди, які введені в реакційну суміш для проведення ПЛР, кожен з них несе флуоресцентну мітку і гасник флуоресценції. ДНК-зонд руйнується при утворенні специфічного продукту, дія гасника на флуоресцентну мітку припиняється - це призводить до зростання рівня флуоресценції.

До складу ДНК-зондів, що використовуються для детекції продуктів ампліфікації фрагментів геномів мікроорганізмів, які визначаються, включена флуоресцентна мітка Fam. До складу ДНК-зондів, що використовуються для детекції продуктів ампліфікації внутрішнього контрольного зразка і контролю взятого матеріалу, входить флуоресцентний барвник Hex.

В деякі пробірки також додають олігонуклеотид з флуоресцентною міткою Rox – "Маркер", який використовується ДТ-96 як маркер визначення положення стрипу в пляжці. Використовують ампліфікатор детектор ДТ-96 (ТОВ "НВО ДНК-Технологія") для проведення ПЛР.

Процес ПЛР супроводжується повторювальними циклами : теплової денатурації ДНК, випалювання праймерів з комплементарними послідовностями і добуудовування полінуклеотидних ланцюгів за допомогою Tag-полімерази. Реєстрацію продуктів реакції здійснюють у реальному часі з використанням детектора ДТ-96, який зв'язаний з комп'ютером.

Облік результатів розраховується за допомогою програми НПО "ДНК-Технологія". Облік результатів розраховується за допомогою програми НПО "ДНК-Технологія". Визначають за допомогою індикаторного циклу кількість загальної бактеріальної маси, нормофлори *Lactobacillus spp.*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *C. albicans*.

Було проведено дослідження антагоністичної активності пробіотичних штамів: *L. plantarum* («Лактобактерін сухий»), *L. acidophilus* («Ацилакт»), *L. rhamnosus* 573 («Біоселак»), *L. reuteri* RC-14 («Вагілак») відносно умовно-патогенних клінічних штамів *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *C. albicans* виявлених при дисбіотичних порушеннях з урогенітального тракту жінок за допомогою методу перпендикулярних штрихів.

На поверхні агарового середовища «Лактобакагар» в чашці Петрі висівають штрихом експоненційну культуру досліджуваних штамів лактобактерій і інкубують при оптимальній для нього температурі (37°C) протягом певного часу (72 год) для утворення та дифузії в агар інгібіторних сполук.

Потім перпендикулярно від краю чашки до штриха культури лактобактерій, що виросла, підсівають штрихом експоненційну культуру тест-штаму (наприклад, *E. coli*), злегка торкаючись штриха лактобактерії. Чашку знову інкубують, але

тепер за умов (температура та тривалість), сприятливих для зростання тест-культури.

Про наявність та ступінь антагоністичної активності у випробуваній лактобактерії судять за величиною зони інгібування тест-штаму на кордоні зі штрихом зростання лактобактерії.

На одній чашці до лактобактерії можна підсіяти кілька тест-культур і, таким чином, виявити спектр антагоністичної дії лактобактерії.

Агарове середовище, що використовується, повинне забезпечувати добре зростання як випробуваного штаму лактобактерій, так і тест-штаму (або тест-штамів). Чашки можна інкубувати в аеробних умовах, або (за потреби) в анаеростаті.

Для виключення впливу молочної кислоти та pH на результати тестування в агаровому середовищі вносять відповідні буферні солі. Аналогічним чином вплив перекису водню знімають додаванням в середу каталази.

Так як розмір зон інгібування тест-культури значною мірою залежить від товщини шару живильного агару, чашки Петрі перед розливом середовища розташовують на горизонтальній поверхні і в кожен чашку наливають однакову кількість розплавленого середовища.

Для об'єктивної оцінки антагоністичної дії лактобактерій, що виявляється цим методом, необхідно враховувати, що він дає перевагу штамам, що продукуються інгібіторні сполуки невеликої молекулярної маси, які швидше дифундують в товщі агарового шару і, отже, дають більші зони інгібування росту тест.

Тест-культури, нечутливі до виділених пробіотичних штамів антибактеріальних речовин, ростуть поблизу штриха продуцента. Якщо ж антибактеріальні речовини лакто- та біфідобактерій активні по відношенню до тест-культури, то ріст останньої буде спостерігатися далі від штриха пробіотичного штаму. Результат оцінювали за величиною затримки росту тест-організмів.

Контроль росту тест-культур проводили паралельно, шляхом посіву умовно-патогенних мікроорганізмів на чашки з таким самим середовищем без пробіотичних штамів.

Оцінку вірогідності відмінностей між порівнюваними величинами здійснювали за допомогою t-критерію Стюдента [13].

Механізми антагоністичної дії різні. У деяких випадках антимікробний ефект цих мікроорганізмів обумовлюється дією основного продукту метаболізму – молочної кислоти, яка знижує pH середовища [14]. Деякі речовини, які продукують молочнокислі бактерії, характеризуються високою антагоністичною активністю навіть при їх низьких концентраціях у середовищі. Згідно з літературними даними, молочнокислі бактерії здатні як антаго-

ністичні речовини виробляти в присутності кисню перекис водню, що інгібує *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* та ін. Антимікробний ефект перекису водню обумовлений денатурацією деяких ферментів, підвищенням проникливості мембран і руйнуванням ДНК під дією вільних радикалів. Крім того, перекис водню активує лактопероксидазну систему, що утворює продукти окиснення – інгібітори для широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій. Ще один механізм антибактеріальної активності молочнокислих бактерій – здатність продукувати лізоцим, який руйнує стінку бактеріальних клітин, створюючи неспецифічний антибактеріальний бар'єр. Антагоністична дія деяких молочнокислих бактерій характеризується бактеріцидними властивостями речовин білкової природи (бактеріоцини), що володіють високою специфічністю відносно близькоспоріднених або різних штамів одного виду.

Для корекції мікрофлори було використано пробіотичні препарати які містили лактозовмісні штами: *L. plantarum* («Лактобактерін сухий»), *L. acidophilus* («Ацилакт»), *L. rhamnosus* 573 («Біоселак»), *L. reuteri* RC-14 («Вагілак»).

«Лактобактерін сухий» - висушена мікробна маса лактобактерій. Володіє антагоністичною активністю по відношенню до протей, стафілококів та ін. Препарат застосовувати внутрішньо у вигляді розчину, а в акушерсько-гінекологічній практиці – інтравагінально. Для розчинення препарату застосовувати кип'ячену воду кімнатної температури (20–25 °C).

Використовується для санації статевих шляхів по 3-6 доз три у день на протязі 1,5 місяців [15]. Виробник : Україна, ПрАТ «БІОФАРМА».

«Вагілак» – капсулах фірми Inst. Rosell представляє собою сконцентровані молочнокислі бактерії, що володіють пробіотичними властивостями. Використовують у якості вагінального пробіотика. В одній капсулі міститься 4×10^9 живих ліофілізованих клітин. Використовують по одній капсулі на день (у флаконі 10 вагінальних капсул). Виробник: Канада, Фармасайнс Інк.

«Ацилакт» – живі лактобактерії, що входять до препарату, мають антагоністичну активність щодо широкого спектра патогенних та умовно-патогенних бактерій. Відновна терапія після застосування антибіотиків – ректально, по 1 супозиторію 1-2 рази на день протягом 10 днів. Курс повторюють протягом 3–4 місяців з інтервалом 10–20 днів. Виробник: Ланаформ, Росія.

Для лікування в дослідженні не використовувалася, лише для виділення лактобацил з пробіотичного препарату для порівняння ефективності антагоністичної дії.

«Біоселак» – терапевтичний ефект *Lactobacillus* забезпечується шляхом безпосередньої колонізації піхви молочнокислими бактеріями, швидким зниженням рН піхви до 4,0–4,7, активним придушенням життєдіяльності та розмноження патогенних та умовно-патогенних бактерій, відновленням власної вагінальної мікрофлори. Препарат застосовують по 1-2 капсули на добу (одну вранці та одну ввечері перед сном) протягом 7-10 діб. Виробник: Біомед С. А., ІБСВ для «Ротафарм Лтд», Польща.

Бактеріологічне дослідження проводили відповідно до наказу МОЗ СРСР № 535 від 22.04.1985 ««Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» [16].

Аналіз результатів досліджень виконувався із застосуванням методів статистичної обробки даних.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програм Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами обстеження було встановлено, що серед 80 пацієнток у 30 (37,5%) був виявлений нормоценоз (рис. 1).

У 50 з них (62,5%) були виявлені різні дисбіотичні порушення урогенітального тракту, викликані факультативно-анаеробними бактеріями *S. aureus*, *G. vaginalis*, *Ureaplasma spp.*, *P. vulgaris*, *E. coli*, облигатними анаеробами *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella spp.*, *Megasphaera spp.*

3 метою більш детального вивчення мікробного пейзажу урогенітального тракту досліджувальних жінок було поділено на 3 групи залежно від віку: I – від 19 до 25 років, II – від 26 до 40 років, III – від 41 до 55 років (рис. 2).

На рис. 2 представлені показники кількісного складу мікрофлори урогенітального тракту жінок різних вікових категорій при нормоценозі. Кількість нормальної мікрофлори жінок від 19 до 25 років знаходиться в межах норми.

Кількість *Lactobacillus spp.* становить у середньому 10^4 КУО/мл, рівень факультативно-анаеробних бактерій *S. aureus*, *G. vaginalis*, *Ureaplasma spp.*, *P. vulgaris*, *E. coli* – 10^4 КУО/мл, кількість облигатних анаеробів *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Mobiluncus*

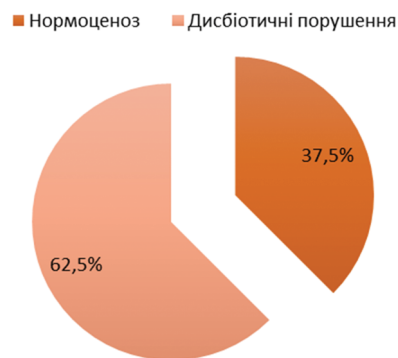


Рис. 1 – Частота виявлення дисбіотичних порушень серед досліджених жінок, %

spp., *Prevotella spp.*, *Megasphaera spp.*, складала 10^4 КУО/мл.

У жінок віком від 41-55 років кількість лактобактерій знижується до 10^5 КУО/мл, починають панувати факультативно-аеробні бактерії *Staphylococcus spp.*, *G. vaginalis*, *Ureaplasma spp.*, проте рівень облигатно-анаеробних і факультативних мікроорганізмів *Megashera spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, становить 10^3 - 10^4 КУО/мл.

Для оцінки загального стану мікробіоти при різних патологічних станах, які спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами сечостатевої системи жінок було досліджено якісно-кількісні зміни представників нормальної мікрофлори при різних дисбіотичних порушеннях (неспецифічному вагініті, бактеріальному вагінозі та урогенітальному кандидозі) (рис. 3). При дисбіотичних порушеннях спостерігається зменшення кількості *Lactobacillus spp.* до 10^5 КУО/мл.

Представники *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *Megashera spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Candida spp.* мали тенденцію до збільшення в кількості до 10^7 КУО/мл.

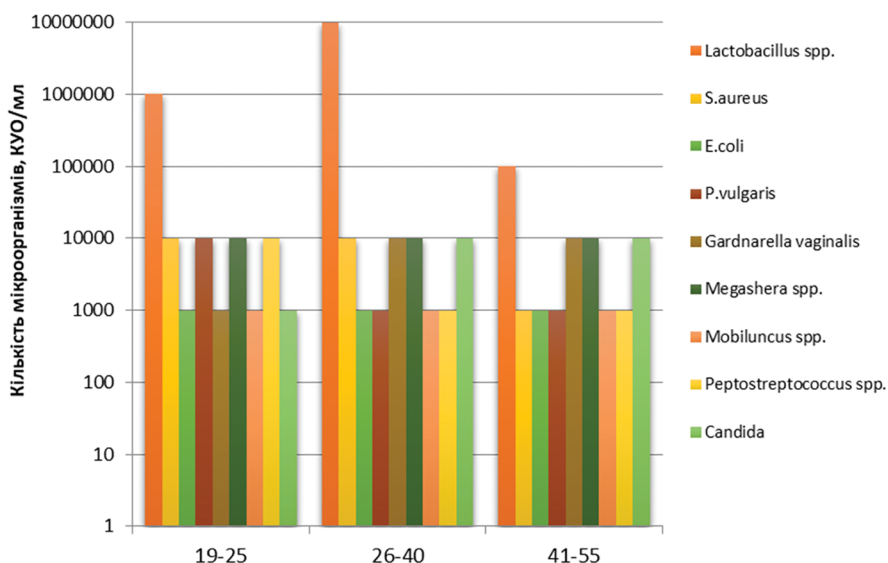


Рис. 2 – Мікрофлора урогенітального тракту жінок різних вікових категорій при нормоценозі

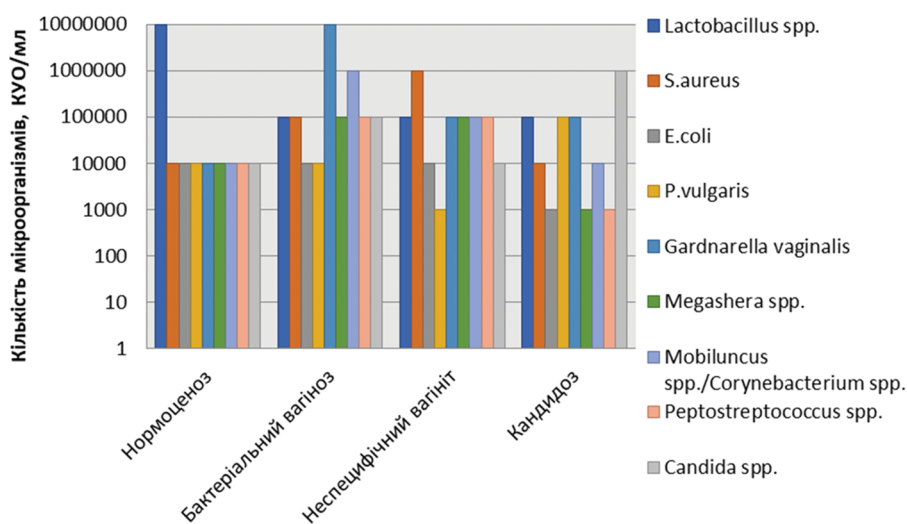


Рис. 3 – Порівняльний аналіз мікрофлори урогенітального тракту жінок при дисбіотичних порушеннях

При бактеріальному вагінозі кількість *Lactobacillus spp.* становить 10⁵ КУО/мл, збільшується кількість представників *Gardnarella vaginalis* – становить 10⁷ КУО/мл, *Megashera spp.*, *Mobiluncus spp.* – 10⁶ КУО/мл.

При неспецифічному вагініті спостерігається зменшення кількості *Lactobacillus spp.* до 10⁵ КУО/мл, збільшення кількості *S. aureus* до 10⁶ КУО/мл, *Megashera spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, мали тенденцію до збільшення в кількості 10⁵ КУО/мл.

При кандидозі кількість *Candida spp.* значно збільшувалась до 10⁷ КУО/мл на фоні зменшення кількості *Lactobacillus spp.* – 10⁵ КУО/мл.

Збільшення титру представників умовно-патогенних мікроорганізмів пояснюється етіологічним значенням даних представників мікроорганізмів у розвитку дисбіотичних порушень та зниженням кількості представників нормальної мікрофлори урогенітального тракту жінок *Lactobacillus spp.*

Отримані дані підтверджуються дослідженнями Назарова Е. К. та ін., які виявили, що найбільш поширеним проявом порушення мікроекології піхви є бактеріальний вагіноз, неспецифічний вагініт, кандидоз, які є джерелом збудників інфекції [17].

Наступним етапом було дослідження антагоністичної активності лактозовмісних штамів, виділених з пробіотичних препаратів відносно умовно-патогенних мікроорганізмів. Для цього, під час дослідження мікрофлори урогенітального тракту жінок з дисбіотичними порушеннями було виділено ряд штамів умовно-патогенних бактерій: *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *C. albicans*, які найчастіше є збудниками неспецифічного вагініту, бактеріального вагінозу, та кандидозу за допомогою методу перпендикулярних штрихів.

За допомогою мікроскопічного та бактеріологічного методу з'ясували, що штами, виділені з жіночого репродуктивного тракту: *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *C. albicans* мають типові морфологічні властивості відповідно до визначеного виду.

S. aureus – у мазках стафілококи можуть розташовуватися одинично, попарно, у вигляді коротких ланцюжків або гронподібних скупчень. Первинний посів патологічного матеріалу роблять на: універсальних живильних середовищах – 5% кров'яний агар та МПБ.

На щільних живильних середовищах стафілококи утворюють круглі, опуклі, з гладкою поверхнею та рівним краєм колонії, діаметром від 2 до 7 мм, не прозорі. Колір колоній залежить від типу ферменту, що виробляється (*Staphilococcus aureus* – утворює колонії білого або золотистого кольору).

E. coli – це короткі палички із заокругленими кінцями, поліморфні (можуть мати вигляд кокобактерій або нитки), розміром 1,1–1,5×2,0–6,0 мкм. Більшість штамів мають капсулу або мікрокапсулу, рухливі (перитрихи), але трапляються і нерухливі штами, спору не утворюють, грамнегативні.

Добре ростуть при рН середовища, близькому до нейтральної реакції (7,2-7,4). На щільних живильних середовищах *E. coli* утворюють круглі опуклі колонії середньої величини, вологі, з гладкою блискучою поверхнею з рівним краєм (S-форма) або плоскі, сухі зі злегка хвилястим краєм і шорсткою поверхнею (R-форма).

Всі представники роду *Proteus* - грам-негативні палички із заокругленими кінцями, розміром 0,4-0,6 мкм у товщину, і 1-3 мкм у довжину. Спор і капсул не утворюють, є перитрихами. Схильні до поліморфізму, спостерігаються кокоподібні і ниткоподібні форми.

При посіві матеріалу, що містить паличку протею, в конденсаційну воду свіжоскошеного агару (метод Шукевича) за кілька годин відзначається роїння мікроба, повзуче зростання (H-форма). Поверхня МПА покривається тонкою ніжною прозорою плівкою.

Gardnerella vaginalis – належить до сімейства *Bifidobacteriaceae* в межах порядку *Bifidobacteriales* *Actinobacteria*. Дрібні палички чи кокобацили розміром 1-2х0,3-0,6 мкм. У мазках клітини розташовуються поодинокі чи парами. Молоді 8-12-годинні

культури забарвлюються грамнегативно, а культури, вирощені на оптимальному середовищі, – грампозитивні. Капсул, джгутиків та спор не мають.

Вимогливі до живильних середовищ, на простих живильних середовищах не ростуть або дають слабе зростання на кров'яному агарі. Зростають на спеціальних складних поживних середовищах з додаванням геміну та НАД.

Гриби роду *Candida* відносяться до роду дріжджів. Складаються з дріжджових клітин овальної форми псевдогіф та септованих гіф розміром до 8 мкм, що розмножуються брунькуванням.

Утворюють блискучі опуклі колонії сметаноподібної консистенції різних відтінків. Відомі живильні середовища для виділення мікроскопічних дріжджоподібних грибів роду *Candida*: м'ясопептонний глюкозний агар, середовище Сабуро, пивне сусло-агар, морквяний агар, морквяно-картопляний агар та ін.

Було досліджено антагоністичну активність пробіотичних штамів: *L. plantarum* («Лактобактерін сухий»), *L. acidophilus* («Ацилакт»), *L. rhamnosus* 573 («Біоселак»), *L. reuteri* RC-14 («Вагілак») відносно умовно-патогенних мікроорганізмів *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *C. albicans* виявлених при дисбіотичних порушеннях з урогенітального тракту жінок.

В табл. 1 наведені дані по антагоністичної активності пробіотичних штамів по відношенню до умовно-патогенних мікроорганізмів при їх попередньому культивуванні.

При дослідженні антагоністичної активності пробіотичних штамів, встановлено, що штам *Lactobacillus reuteri* RC-14 та *Lactobacillus rhamnosus* 573 проявляли найбільш високу антагоністичну активність щодо умовно-патогенних мікроорганізмів.

Культури *Lactobacillus reuteri* RC-14 та *Lactobacillus rhamnosus* 573 проявили найвищу активність відносно *S. aureus* (10,25 мм ± 0,2 мм), *E. coli* (9,75 мм ± 0,4 мм), *P. vulgaris* (9,8 мм ± 0,4 мм), *G. vaginalis* (9,05 мм ± 0,25 мм), *C. albicans* (9,75 мм ± 0,4 мм).

Таблиця 1 – Антагоністична дія лактобактерій по відношенню до умовно-патогенних мікроорганізмів

Пробіотичні штами бактерій	Зони затримки росту в мм (M±m)				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>G. vaginalis</i>	<i>C. albicans</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> 573	10,2 ± 0,3	9,8 ± 0,4	9,7 ± 0,6	8,9 ± 0,2	9,8 ± 0,5
<i>Lactobacillus plantarum</i>	9,0 ± 0,4	8,3 ± 0,3	7,6 ± 0,4	8,2 ± 0,2	7,0 ± 0,5
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	8,4 ± 0,3	8,0 ± 0,3	7,2 ± 0,2	6,8 ± 0,5	6,6 ± 0,6
<i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	10,3 ± 0,1	9,7 ± 0,4	9,9 ± 0,2	9,2 ± 0,3	9,7 ± 0,3

Культури *Lactobacillus plantarum* та *Lactobacillus acidophilus* виявилися менш антагоністично активними, зони затримки росту відносно всіх досліджуваних штамів тест-культур були незначними, виключенням становили *S. aureus* та *P. vulgaris* зони пригнічення їх росту були 8,7 мм ± 0,35 мм та 7,4 мм ± 0,3 мм відповідно.

Таким чином, вивчення антагоністичної активності пробіотичних штамів *Lactobacillus rhamnosus* 573, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri* RC-14 показало, що культури-антагоністи чинять чіткий антагоністичний вплив на умовно-патогенні мікроорганізми.

Найбільшу антагоністичну активність проявляють штами *Lactobacillus reuteri* RC-14 та *Lactobacillus rhamnosus* 573.

Тому в подальшому для корекції дисбіотичних порушень урогенітального тракту жінок було використано пробіотичні препарати «Біоселак» і «Вагілак».

«Біоселак» містить стандартизований штам *Lactobacillus rhamnosus* 573, що говорить про гарантований вміст заявленої кількості лактобактерій і активного пригнічення росту хвороботворних бактерій.

Lactobacillus rhamnosus 573, що входять до складу препарату «Біоселак», мають високу специфічність, що забезпечує здатність до ефективної колонізації лактобактерій піхви, а вироблення ними поверхнево-активної речовини захищає її слизову від адгезії патогенів.

«Вагілак» сприяє збільшенню числа лактобактерій у піхві, нормалізує вагінальну мікрофлору. Бактерії *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 та *Lactobacillus reuteri* RC-14 підвищують стійкість слизової оболонки до дії патогенних мікроорганізмів.

На фоні базисної терапії для корекції дисбіотичних порушень 46 хворим був призначений «Біоселак» та «Вагілак» усіх досліджуваних жінок було поділено на 2 групи: I група – приймали пробіотик «Біоселак», II група – приймали пробіотик «Вагілак» (табл. 2).

На фоні дисбіотичних порушень відбувається зниження кількості лактобацил ($10^7 < \text{КУО/г}$) в 78,2% в першій групі і 89,6% відповідно в другій.

При застосуванні пробіотичного препарату «Біоселак» спостерігається відновлення мікробіоценозу урогенітального тракту жінок в кількості 16 досліджуваних жінок, що становить 69,6% і зниженням умовно-патогенних мікроорганізмів в середньому на 27,4%.

Було досліджено, що при використанні пробіотика «Вагілак» відмічається збільшення кількості лактобацил до норми у 20 жінок, це становить 87%.

На фоні відновлення мікрофлори урогенітального тракту жінок кількість умовно-патогенних мікроорганізмів значно зменшувалась на 41,6%.

Дані корелюють з результатами Vedrana Kuzmic Vrbancovic та ін., які встановили що, відновлення нормальної піхвової мікрофлори спостерігалось у 61,52% – при застосуванні пробіотика «Вагілак», ніж в іншій групі, які мали нижчий відсоток відновлення – 26,85% [18].

Динаміка змін кількості лактобактерій у відсотковому відношенні до та після лікування представлена на **рис. 4**. Отримані дані свідчать про ефективність комплексної корекції мікрофлори урогенітального тракту жінок за допомогою застосування пробіотичного препарату «Вагілак».

Найбільший відсоток відновлення кількості лактобацил дорівнював 87% при застосуванні пробіотичного препарату «Вагілак». При застосуванні пробіотика «Біоселак» відзначали дещо нижчий показник відновлення мікрофлори урогенітального тракту досліджуваних жінок, який дорівнював 69,6%. Результати узгоджуються з даними С. І. Вальчук, та ін., які показали, що найбільш ефективна корекція дисбактеріозу сечостатевого тракту жінок спостерігається при застосуванні пробіотика «Вагілак» [19].

Висновки

1. За результатами дослідження було встановлено, що серед 80 пацієнток у 30 (37,5%) був виявлений нормоценоз. У 50 з них (62,5%) були виявлені різні патологічні стани сечостатевого тракту жінок, викликані умовно-патогенними

Таблиця 2 – Динаміка змін стану мікрофлори урогенітального тракту жінок до та після лікування пробіотичними препаратами

Види мікроорганізмів КУОг	Кількість обстежених та їх розподіл за складом мікрофлори							
	До лікування				Після лікування			
	I група (n-23)		II група (n-23)		I група «Біоселак» (n -23)		II група «Вагілак» (n-23)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Lactobacillus								
< 10 ⁷	18	78,2	20	86,9	7	30,4	3	13,0
> 10 ⁷	5	21,8	3	13,0	16	69,6	20	87,0
G. vaginalis								
< 10 ⁴	6	26,0	8	34,8	17	74,0	13	56,5
> 10 ⁴	17	74,0	15	65,2	6	26,0	10	43,5
S. aureus								
< 10 ⁴	10	43,5	7	30,4	18	78,2	1	74,0
> 10 ⁴	13	56,5	16	69,6	5	21,8	6	26,0
P. vulgaris								
< 10 ⁴	4	17,4	8	34,8	17	73,9	16	69,6
> 10 ⁴	19	82,6	15	65,2	4	26,1	7	30,4
Mobiluncus spp.								
< 10 ³	9	39,1	4	17,4	14	60,9	12	52,2
> 10 ³	14	60,9	19	82,6	9	39,1	11	47,8
Megasphaera spp.								
< 10 ⁴	7	30,4	10	43,5	16	69,6	18	78,2
> 10 ⁴	16	69,6	13	56,5	7	30,4	5	21,8
E. coli								
< 10 ⁴	10	43,5	9	39,1	20	87,0	19	82,6
> 10 ⁴	13	56,5	14	60,9	3	13,0	4	17,4
C. albicans								
< 10 ⁴	11	47,8	7	30,4	15	65,2	20	87,0
> 10 ⁴	12	52,2	16	69,5	8	34,8	3	13,0

Динаміка змін кількості лактобактерій після лікування

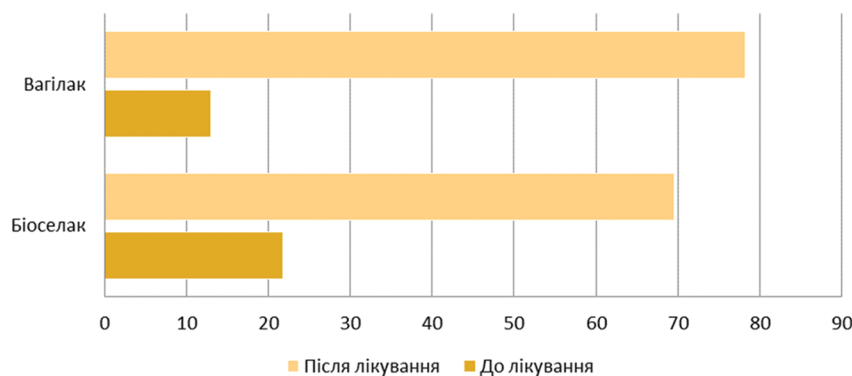


Рис. 4 – Динаміка змін кількості лактобактерій до та після лікування пробіотичними препаратами

мікроорганізмами. Доведено, що при дисбіотичних порушеннях мікрофлори урогенітального тракту жінок спостерігається зменшення кількості *Lactobacillus spp.* від 10^7 до 10^5 КУО/мл., на фоні збільшення *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *Megashera spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Candida spp.* в кількості від 10^3 до 10^6 КУО/мл.

- Визначено, що найбільшу антагоністичну активність проявили штами *Lactobacillus rhamnosus* 573, *Lactobacillus reuteri* RC-14 виділені з пробіотичних препаратів по відношенню до умовно - патогенних клінічних штамів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*). Показано, що культури *Lactobacillus reuteri* RC-14 та *Lactobacillus rhamnosus* 573 проявили високу активність відносно *S. aureus*

(10,25 мм $\pm$ 0,2 мм), *E. coli* (9,75 мм $\pm$ 0,4 мм), *P. vulgaris* (9,8 мм $\pm$ 0,4 мм), *G. vaginalis* (9,05 мм $\pm$ 0,25 мм), *C. albicans* (9,75 мм $\pm$ 0,4 мм). Культури *Lactobacillus plantarum* та *Lactobacillus acidophilus* виявилися менш антагоністично активними, виключенням становили *S. aureus* та *P. vulgaris*, зони пригнічення їх росту були 8,7 мм $\pm$ 0,3 мм та 7,4 мм $\pm$ 0,3 мм.

Виявлено позитивну динаміку відновлення мікробіоти урогенітального тракту жінок при застосуванні пробіотичних препаратів «Біоселак» та «Вагілак». Пробіотик «Вагілак» виявився більш ефективний, відсоток відновлення кількості лактобацил становив 87%, при застосуванні пробіотика «Біоселак» цей показник становив 69,6%.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть направлені на відбір виробничих штамів в якості складових пробіотиків для лікування та профілактики дисбіотичних порушень урогенітального тракту жінок.

References

- Podolyaka DV, Tumasov AP. Lechenie bakteriального vaginosa u beremennykh [Treatment of bacterial vaginosis in pregnant women]. *Infektsionnyy kontrol*. 2000;1–2:14–15. [Russian]
- Radzinskiy VE, Savicheva AM. Nespetsificheskie vaginalnye infektsii v praktike akushera-ginekologa [Informationnyy byulleten]. In: Bebneva TN, Dobretsova TA. *Smeshannyye vaginalnye infektsii: novaya ideologiya* [Mixed vaginal infections: a new ideology]. 2016. [Russian]
- Radzinskiy VE, Ordiyants IM. Issledovanie BIOS: sravnitel'naya otsenka razlichnykh skhem lecheniya bakteriального vaginosa i nespetsificheskogo vulvovaginita [BIOS Study: A Comparative Evaluation of Different Treatments for Bacterial Vaginosis and Non-Specific Vulvovaginitis]. *Status Praesens*. 2013;1:52–55. [Russian]
- Klymnyuk SI, Mukhailishyn HI, Malanchuk LM. Microbiological features of bacterial vaginosis in women of different ages and ways of their microbiological correction. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2019;3:22.
- Yakushenko MN, Tkhalapsoeva ZhM, Bondarenko VM. Regulatsiya mikroekologicheskikh narusheniy kishechnika u novorozhdennykh detey s perinatalnoy patologiei novym antibiotikom Bifidumbakterinom-Forte [Regulation of microecological intestinal disorders in newborns with perinatal pathology with a new antibiotic Bifidumbacterin-Forte]. *ZhMEI*. 1997;6:18–22. [Russian]
- Tikhomirov AL, Sarsaniya SI. Komplientnost pri terapii vlagalishchnykh disbiozov [Compliance in the treatment of vaginal dysbiosis]. *Meditinskiy sovet*. 2019;12:146-152. [Russian]
- Fuller R. *History and development of probiotics. Probiotics. The scientific basis*. London: Chepment and Hall; 1992. p. 1–9. doi: 10.1007/978-94-011-2364-8_1
- Khoroshilova NV. Immunoterapevticheskie aspekty primeneniya probiotikov v klinicheskoy praktike [Immunotherapeutic aspects of the use of probiotics in clinical practice]. *Lechashchiy vrach*. 2003;2:71–73. [Russian]
- Kirillov DA, Perunova NB, Chelpachenko OE. Modifitsiruyushchee deystvie Saccharomyces boulardii na biologicheskie svoystva enterobakteriy [Modifying effect of Saccharomyces boulardii on the biological properties of enterobacteria]. *ZhMEI*. 2002;4:57–59. [Russian]
- Lyra A, Krogius-Kurikka L, Nikkilä J, Malinen E, Kajander K, Kurikka K, et al. Effect of a multispecies probiotic supplement on quantity of irritable bowel syndrome-related intestinal microbial phylotypes. *BMC Gastroenterol*. 2010 Sep 19;10:110. PMID: 20849659. PMCID: PMC2949774. doi: 10.1186/1471-230X-10-110
- Hardy L, Jaspers V, Abdellati S, De Baetselier I, Mwambarangwe L, Musengamana V, et al. A fruitful alliance: the synergy between Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect*. 2016 Nov;92(7):487-491. PMID: 26965870. PMCID: PMC5136707. doi: 10.1136/sextrans-2015-052475
- Rebrikov DV, Samatov GA, Trofimov DYU. *PTsR "v realnom vremeni"* [PCR "real time"]. Pod red DV Rebrikova. M: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2009. 215 s. [Russian]

13. Plotko EE, Donnikov AE, Voroshilina ES, Khayutin LV, Tumbinskaya LV. Biotsenoz vlagalishcha s tochki zreniya kolichestvennoy PTsR: chto est norma? [Vaginal biocenosis in terms of quantitative PCR: what is the norm?]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;1: 66-70. [Russian]
14. Egorov MS. *Osnovy ucheniya ob antibiotikakh* [Fundamentals of the doctrine of antibiotics]. M: Vysshaya shkola; 1986. 446 s. [Russian]
15. Mohammed L, Javed M, Althwanay A, Ahsan F, Oliveri F, Goud HK, et al. (2020) Live Bacteria Supplementation as Probiotic for Managing Fishy, Odorous Vaginal Discharge Disease of Bacterial Vaginosis: An Alternative Treatment Option? *Cureus*. 2020 Dec 29;12(12):e12362. PMID: 33527045. PMCID: PMC7842843. doi: 10.7759/cureus.12362
16. MOZ SSSR, prikaz № 535 vid 22.04.1985. Ob unifikatsii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-dagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniy [On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions]. M: MOZ SSSR; 1985. 65 s. [Russian]
17. Nazarova EK, Gimmelfarb EI, Sozaeva LG. Mikrobiotsenoz vlagalishcha i ego narusheniya [Microbiocenosis of the vagina and its disorders]. *Klin lab diagnostika*. 2003;2:25-32. [Russian]
18. Vujic G, Jajac Knez A, Despot Stefanovic V, Kuzmic Vrbancic V. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 May;168(1):75-79. PMID: 23395559. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.031
19. Valchuk SI, Shevchenko TM, Shevchenko VA, Voronkova OS, Vinnikov AI. Korektsiya dysbakteriozu pikhvy z vykorystannyam probiotykv [Correction of vaginal dysbacteriosis with the use of probiotics]. *Visnik Dnipropetrovskogo universitetu. Seriâ Biologiâ, medicina*. 2016;6(1):74–78. [Ukrainian]

UDC 579.61:616-078

Use of Probiotic Preparations for Restoration of Women's Microflora

Hospod V. V., Holodok L. P., Dregval O. A., Cherevach N. V., Sklyar T. V.

Abstract. The purpose of the study is to compare the effectiveness of probiotics to restore the microflora of women.

Materials and methods. Correction of the microflora of the urogenital tract in dysbacteriosis in the development of various pathological conditions is one of the fundamental conditions for comprehensive treatment of the underlying disease.

The urogenital microflora of 80 voluntary women of different ages was examined using the real-time polymerase chain reaction method, who applied to the Medical Diagnostic Center of the Medical Academy (Dnipro) with various dysbiotic disorders. For this purpose, samples from the vagina were taken from women aged 19 to 55 years. The real-time polymerase chain reaction method was used. With the help of this method it is possible to objectively and accurately assess the system of biocenosis of the vagina in a short time by quantitative and qualitative assessment of different groups of microorganisms and identify the relationship between them.

Results and discussion. A study of the antagonistic activity of probiotic strains: *L. plantarum* («Lactobacterin dry»), *L. acidophilus* («Acilact»), *L. rhamnosus* 573 («Bioselak»), *L. reuteri* RC-14 («Vagilak») was carried out as for the condition-pathogenic clinical strains *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *C. albicans*, detected in dysbiotic disorders of the urogenital tract of women using the method of perpendicular strokes. The probability of differences between the compared values was estimated using Student's t-test. To correct the microflora, probiotic preparations containing lactose-containing strains were used: *L. plantarum* («Lactobacterin dry»), *L. acidophilus* («Acilact»), *L. rhamnosus* 573 («Bioselak»), *L. reuteri* RC-14 («Vagilak»). The analysis of research results was performed using statistical data processing methods. Statistical processing of the results was performed using Microsoft Excel programs.

According to the results of the study, it was found that among 80 patients, 30 (37.5%) had a normocenosis. In 50 of them (62.5%) various pathological conditions of the urogenital tract of women caused by opportunistic pathogens were identified. It has been proven that in dysbiotic disorders of the microflora of the urogenital tract there is a decrease in the amount of *Lactobacillus* spp. from 10^7 to 10^5 CFU/ml, against the background of increased *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *G. vaginalis*, *Megashera* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Candida* spp. in an amount from 10^3 to 10^6 CFU/ml. It was determined that the strains of *Lactobacillus rhamnosus* 573, *Lactobacillus reuteri* RC-14, isolated from probiotic preparations against opportunistic pathogens *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*, showed the greatest antagonistic activity. It was shown that cultures of *Lactobacillus reuteri* RC-14 and *Lactobacillus rhamnosus* 573 showed high activity against *S. aureus* (10.25 mm $\pm$ 0.2 mm), *E. coli* (9.75 mm $\pm$ 0.4 mm), *P. vulgaris* (9.8 mm $\pm$ 0.4 mm), *G. vaginalis* (9.05 mm $\pm$ 0.25 mm), *C. albicans* (9.75 mm $\pm$ 0.4 mm). Cultures of *Lactobacillus plantarum* and

Lactobacillus acidophilus were less antagonistically active, with the exception of *S. aureus* and *P. vulgaris*, the zones of suppression of their growth were $8.7 \text{ mm} \pm 0.3 \text{ mm}$ and $7.4 \text{ mm} \pm 0.3 \text{ mm}$.

Conclusion. Positive dynamics of recovery of women urogenital tract microbiota at the use of probiotic drugs «Bioselak» and «Vagilak» is revealed. «Vagilak» probiotic proved to be more effective. The percentage of recovery of lactobacilli was 87%, with the use of «Bioselak» probiotic this figure was 69.6%.

Keywords: vaginal microbiocenosis, dysbiosis, lactobacilli, antagonistic activity, probiotics.

ORCID and contributionship:

Valeriia V. Hospod : ^B

Liudmyla P. Holodok : 0000-0001-9367-5215 ^{A,C}

Oksana A. Dregval : 0000-0001-8679-9543 ^E

Nataliia V. Cherevach : 0000-0001-5902-5307 ^D

Tetiana V. Skliar : 0000-0003-0224-2460 ^F

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Valeriia V. Hospod

Oles Honchar Dnipro National University

Microbiology, Virology and Biotechnology Department

24, Kazakova St., apt. 17, Dnipro 49010, Ukraine

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.311

УДК 612.616;591.463:615.256.51

Селюкова Н. Ю.^{1,2}, Перець О. В.^{1,2}, Гладченко О. М.¹,
Карабут Л. В.¹, Матвейчук О. П.¹**ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ
НАЩАДКІВ ЧОЛОВІЧОЇ СТАТІ, ЩО НАРОДЖЕНІ ВІД БАТЬКА,
ЯКИЙ ДО СПАРОВУВАННЯ ОТРИМУВАВ ФІТОЕСТРОГЕНИ**¹Національний фармацевтичний університет МОЗ України,
Харків, Україна²ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
Харків, Україна

Мета дослідження – встановити вплив фітоестрогенізації щура-батька на сомато-статевий розвиток та репродуктивну функцію нащадків чоловічої статі.

Матеріал та методи. Щурам-самцям батькам згодовували суміш фітоестрогенів до спаровування з інтактними самицями у дозі 20 мг/кг маси тіла протягом 30 діб. У щурів-батьків досліджували репродуктивну функцію за такими характеристиками, як статеве поведінка, фертильність, спермограма, визначали масу андрогензалежних органів, визначали рівень статевих гормонів. Експериментальні батьки були поділені на дві групи: 1) інтактні, 2) самці які отримували надлишок фітоестрогенів. Після народження самців нащадків від цих батьків у них досліджували репродуктивну систему.

Результати дослідження. Тривале введення фітоестрогенів статевозрілим щурам-самцям (батькам) спричиняє абсолютну та відносну гіперестрогенію (п'ятиразове підвищення рівня E_2 і навпаки зменшення відношення T/E_2 у три рази), що призводить до ослаблення копулятивної активності (зниження кількості садок та інтромісій на 28%), порушення сперматогенезу (зменшення концентрації сперматозоїдів на 39%, зростання частки аномальних форм в два рази), в той же час не позначається на репродуктивному потенціалі фітоестрогенізованих самців.

Наявність надлишку сполук з естрогенною активністю у раціоні статевозрілих щурів-самців в преко́нсумаційний період призводить до народження самців-нащадків, у яких спостерігається знижений рівень тестостерону (на 25%) в критичний період статеві диференціації мозку (на 5 добу життя).

Нащадки чоловічої статі фітоестрогенізованого батька-щура мають нормальний перебіг соматичного розвитку але відрізняються порушеним статевим розвитком (менша ано-генітальна відстань на 13%) та затримка опущення сім'яників у мошонку, меншою масою тіла у дорослому віці (на 28,2% у 150 денних щурів).

Репродуктивна функція нащадків фітоестрогенізованого батька характеризується відмінностями статевої поведінки: менша копулятивна активність – на 50%, менша кількість садок та інтромісій, кількість самців з еякуляцією дорівнює 10%; уповільнені статеві реакції – втричі більша латентність першої садки; і меншим репродуктивним потенціалом (дворазове зменшення інтегрального показника потенційної плідності тварин).

Зниження репродуктивного потенціалу нащадків фітоестрогенізованого батька-щура відбувається через зменшення частки ефективних запліднень (вагітних самиць серед запліднених лише 60%), що свідчить про негативні зміни у сперматозоїдах, розвиток яких, починаючи зі стадії сперматоцитів, відбувався в умовах абсолютної та відносної гіперестрогенії (більша концентрація E_2 у 6,2 рази та менше відношення T/E_2 у 4,5 рази у сироватці крові).

Висновки. Вживання фітоестрогенів у преко́нсумаційний період щуром-батьком, призводить до народження нащадків чоловічої статі, які мають ускладнення у функціонуванні репродуктивної системи.

Ключові слова: фітоестрогени, репродуктивна система, щури-самці, нащадки, фертильність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана в ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», вона є фрагментом НДР «Визначити вікову залежність реактивності до несприятливих чинників у нащадків батьків з репродуктивними розладами», № держ. реєстрації 0106U002109.

Вступ. Несприятлива демографічна ситуація в Україні, що певною мірою пов'язана з поширенням чоловічого безпліддя, віддзеркалює стан цієї проблеми в усьому світі. На теперішній час доведено, що рівень фертильності та функціонування репродуктивної системи може порушуватись внаслідок дії чинників довкілля, які виступають як ендокринні деструктори [1, 2]. Серед гормонально

активних факторів раціону харчування увагу дослідників привертають фітоестрогени (ФЕ), які спроможні зв'язуватись з α - та β - рецепторами естрогенів [3], виступаючи за різних обставин як синергісти або антагоністи ендогенних естрогенів. Багатим джерелом ФЕ є боби сої (до 300 мг / 100 г), споживання якої населенням значно зросло в останні роки внаслідок включення сої та її похідних до складу більшості продуктів харчування (м'ясні, рибні, макаронні, кондитерські вироби та інше) з метою зниження їх собівартості та покращення споживчих характеристик.

До теперішнього часу лишається відкритим питання про наслідки впливу тривалого споживання ФЕ для функціональних систем організму людини, зокрема на її репродуктивну систему. Показано, що у жінок дієта, багата на ФЕ, призводить до подовження менструального циклу, супресії піків лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів у його середині, до змін стану піхвового епітелію [4]. Якщо результати уживання надлишку ФЕ особинами жіночої статі вивчені достатньо повно, то кількість досліджень стосовно наслідків споживання значної кількості ФЕ чоловіками та самцями тварин вкрай обмежена, але вони також вказують на значний вплив ФЕ на стан чоловічої репродуктивної функції. Так, у чоловіків – представників європеїдної раси уживання «азіатської» дієти, яка містить переважно вуглеводи, багаті на ФЕ, корелює з більш високим рівнем в крові глобуліну, що зв'язує статеві гормони, лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів та більш низькою концентрацією вільного та загального тестостерону, ніж за умов уживання «західної» дієти з високим вмістом жиру, білка та зменшеною часткою вуглеводів [5, 6]. У чоловіків продукти з сої або геністеїн викликають зростання рівнів естрогену та E_2 (естрадіолу) на тлі зменшення вмісту андрогенів, особливо дигідротестостерону, шляхом пригнічення активності 5α -редуктази [7]. Хоча інші автори стверджують, що ФЕ не впливають на рівень статевих гормонів у чоловіків [8].

Мета дослідження – встановити вплив фітоестрогенізації щура-батька на сомато-статевий розвиток та репродуктивну функцію нащадків чоловічої статі.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилися відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Експериментальні тварини утримувалися у стандартних умовах віварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилев-

ського НАМН України» при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, і питному режимі *ad libitum*.

Роботу виконано на 114 дорослих самцях та самицях щурів популяції Вістар масою 220–320 г та їх нащадках чоловічої статі. Тварин знеживлювали шляхом швидкої декапітації без використання наркозу для запобігання впливу на рівень статевих гормонів.

Самцям батькам згодовували суміш ФЕ протягом 30 діб до спаровування (в прекокусумативний період) з інтактними самицями. Для моделювання аліментарного надходження надлишку ФЕ використовували препарат Genistein Soy Complex isoflavone-rich (Soylife, USA) відносний вміст ізофлавононів у якому (у перерахунку на індивідуальні аглікони) був: 1) дайдзеїну 60%, 2) гліцитеїну 22%, 3) геністеїну 18%. Дозу розраховували за так званим «геністеїновим еквівалентом», в експерименті біологічну дію ФЕ вивчали при застосуванні дози 20 мг/кг маси тіла протягом 30 діб батьку.

Частину запліднених самиць знеживлювали на 20 добу вагітності для визначення показників, що характеризують фертильність самців, іншу частину залишали до природних пологів. У тварин батьківського покоління після 30-ти добової фітоестрогенізації досліджували репродуктивну функцію за такими характеристиками, як статева поведінка, фертильність, спермограма. По виведенню тварин з експерименту на автопсії визначали масу андрогензалежних органів. Після знеживлювання самців, брали зразки сироватки крові для визначення концентрації гормонів (Т та E_2), які зберігалися до аналізу при температурі мінус 18°C, також визначали співвідношення T/E_2 . Рівень статевих гормонів у самців батьків визначали за допомогою тест-наборів ИФА- E_2 ООО «ХЕМА-Медика» та ИФА-Тестостерон (ООО «ХЕМА-Медика», Росія). У нащадків рівень Т визначали комерційним набором Стероид ИФА-тестостерон-01 (ЗАО Алкор-Био, Росія).

Експериментальні щури (батьки) були поділені на дві групи: 1) інтактні – $Ro(-)$, 2) самці які отримували надлишок ФЕ протягом 30 діб перед спаровуванням – $Ro(ФЕ)$. Далі одна група інтактних самиць була спарована з інтактними батьками, народжені щурята утворили інтактну групу $Ro(-)/F_1(-)$. Іншу групу самиць зсаджували з фітоестрогенізованими самцями, а їх нащадки склали групу $Ro(ФЕ)/F_1(-)$. День пологів вважали першим днем життя щурят.

Щурят усіх груп відлучали від матерів у 30-ти денному віці. У тварин простежували перебіг сомато-статевого розвитку (з першого дня народження до 60 доби життя) та виживаність. Доведено, що для статевої диференціації мозку важливим є

період андрогенної активності сім'яників самців у так званий критичний період (у щурів – з 20 доби перинатального життя до 7 доби після народження). Для визначення характеру рівня Т частину нащадків груп Ро(ФЕ)/F₁(-) та Ро(-)/F₁(-) виводили з експерименту на п'ятий день після народження та збирали зразки сироватки крові для визначення рівня Т.

По досягненню шестимісячного віку у нащадків чоловічої статі усіх досліджуваних груп вивчали статеву поведінку, фертильність, стан сперматогенезу, рівень гормонів, масу досліджуваних органів.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою пакету програм Excel 2003 та Statistica 6.0. Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Для порівняння показників, які характеризуються нормальним розподілом, застосовували t критерій Стюдента. Для порівняння декількох груп з нормальним розподілом використовували метод Шеффе. Для порівняння змінних із розподілом, відмінним від нормального застосовували критерії U-Манна-Уїтні, Крускала-Уолліса та χ^2 . Отримані результати представлено в таблицях як середнє арифметичне ($\bar{x}$) та його похибка ($S_{\bar{x}}$). Перевірку статистичної гіпотези проводили на рівні значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження. Спочатку було досліджено вплив надлишку ФЕ на репродуктивну функцію самців щурів батьків. При вивченні статевої поведінки інтактних самців за 15 хв тесту відмічали усі елементи статевої поведінки: залицяльної (наближення до самки з обнюхуванням ано-генітальної ділянки) та саме копулятивної (садки, інтромісії та еякуляції). Введення ФЕ впродовж 30 діб не вплинуло на здатність самців до парування, але спостерігали послаблення копулятивної активності, так як сума садок та інтромісій у інтактній групі становила ($28,2 \pm 1,8$) реакцій за тест, у фітоестрогенізованих тварин цей показник дорівнював лише ($20,4 \pm 1,0$) реакцій за тест, що статистично значуще менше ($p < 0,05$). До того ж, у жодного самця групи Ро(ФЕ) не був зареєстрований початок другої серії копуляцій, що свідчить про збільшення тривалості постеякуляторного рефрактерного періоду, тоді як у інтактних тварин він був відмічений у 22,2% щурів. Це можна трактувати як ослаблення статевої мотивації.

Надходження надлишку ФЕ в прекопсуляційний період у дорослих самців, незважаючи на зменшення копулятивної активності, не вплинуло на запліднюючу здатність та плодючість дорослих самців, на перебіг вагітності запліднених ними самиць.

Уведення ФЕ дорослим щурам батьківського покоління позначилось на масі внутрішніх органів:

значуще більша відносна маса сім'яних пухирців ($188,9 \pm 14,2$ проти ($239,6 \pm 15,4$) мг / 100 г маси тіла, $p < 0,05$), гіпофіза ($2,2 \pm 0,1$ проти ($2,9 \pm 0,1$) мг / 100 г маси тіла, $p < 0,05$) та менша маса надниркових залоз ($17,4 \pm 1,1$ проти ($14,7 \pm 0,6$) мг / 100 г маси тіла, $p < 0,05$) на тлі незмінної маси тіла порівняно з даними інтактних тварин.

Як відомо, спермограма відображає результат сперматогенезу та сперміогенезу – від початкових поділів клітин сперматогенного епітелію до дозрівання вже диференційованих сперматозоїдів у придатку сім'яника. У випадку 30 добового згодовування ФЕ у суспензії клітин епідидиміса простежували клітини, які знаходились на стадії сперматоцитів на початку згодовування суміші. Внаслідок місячної фітоестрогенізації у щурів відбувалося значуще зниження концентрації сперматозоїдів (на 39%), серед яких удвічі зросла кількість клітин з аномальною будовою ($19,0 \pm 2,5$ проти ($39,8 \pm 3,5$); $p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами. Гістоструктура сім'яників щурів характеризувалась незначним зменшенням діаметру сім'яних каналців та збільшенням сполучно-тканинних прошарків строми. Клітинний склад сім'яних каналців дещо змінювався та кількість сперматогоній лишається нормальною, але в деяких каналцях спостерігалось пригнічення 2-ої та 3-ої стадій сперматогенезу.

Встановлено, що через 30 діб після застосування ФЕ у самців спостерігали майже п'ятикратне підвищення рівня Е₂ порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1 – рівень гормонів у крові статевозрілих самців щурів, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Група, кількість тварин	
	Ро(-)	Ро(ФЕ)
Естрадіол, нмоль/л	$0,04 \pm 0,01$ n=5	$0,18 \pm 0,04$ n=7 $p < 0,05$
Тестостерон, нмоль/л	$28,5 \pm 7,1$ n=5	$39,4 \pm 5,1$ n=8
Тестостерон/естрадіол	$941,1 \pm 238,6$ n=5	$333,8 \pm 83,9$ n=7 $p < 0,05$

Примітка: p – рівень значущості порівняно до інтактної групи ($p < 0,05$).

Співвідношення Т/Е₂ знижено майже в три рази переважно за рахунок значного збільшення вмісту Е₂. Тобто тривале застосування ФЕ призводило до абсолютної та відносної гіперестрогенії статевозрілих самців. Такий гормональний дисбаланс може пояснювати сповільнення статевої поведінки у тварин при паруванні їх з рецетивною самицею. Водночас, порушення фінальних етапів

сперматогенезу, яке веде до зменшення концентрації сперматозоїдів, утворення їх неповноцінних форм, не вплинуло на запліднюючу здатність та плодючість дорослих самців.

Далі були досліджені самці нащадки фітоестрогенізованих батьків. Фітоестрогенізація самця батька позначилась на кількості нащадків у виводку. Так, кількість нащадків інтактної групи була меншою, ніж у групі $Po(ФЕ)/F_1(-)$. У виводках кількість щурят була більшою порівняно з інтактної групи: $(9,3 \pm 0,7)$ проти $(6,5 \pm 0,7)$ щурят ($p < 0,05$). Серед новонароджених тварин було на 60% більше самиць: $(5,3 \pm 0,5)$ проти $(3,3 \pm 0,5)$ щурят ($p < 0,05$), тому співвідношення самиці: самці складало 1,3:1,0.

Щурята-нащадки знаходились в однакових умовах утримання: освітлення, годування та інше, але виживаність у досліджуваних двох групах ($Po(ФЕ)/F_1(-)$ та $Po(-)/F_1(-)$) різнилась і загибель переважно відбувалась між 1 та 20 добою після-натального життя. Загальна кількість нащадків у інтактній групі, які дожили до 20 доби, складала 82%, у групі $Po(ФЕ)/F_1(-)$ – 100%, ($p < 0,05$).

Інтегральним показником фізичного стану тварини прийнято вважати масу тіла, зміни якої досліджували впродовж 150 діб. У молодих статевозрілих нащадків дослідної групи у віці 90 діб, спостерігали значуще відставання на 17% у масі тіла ($220,0 \pm 12,2$ проти $(186,5 \pm 7,7)$ г ($p < 0,05$)). У віці 150 діб, це відставання вже дорівнювало 28,2%, а саме $317,9 \pm 10,4$ проти $(228,2 \pm 7,1)$ г ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою.

Показник величини ано-генітальної відстані є ознакою перебігу внутрішньоутробного статевого розвитку. У самців-нащадків фітоестрогенізованого батька величина ано-генітальної відстані при народженні була меншою, ніж у інтактних тварин (на 13%; $p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2 – показники статевого розвитку нащадків чоловічої статі, ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Група, кількість тварин	
	$Po(-)/F_1(-)$	$Po(ФЕ)/F_1(-)$
Ано-генітальна відстань, мм	$3,1 \pm 0,0$ n=13	$2,7 \pm 0,1$ n=11 $p < 0,05$
Опущення сім'яників, діб	$22,6 \pm 0,4$ n=15	$24,0 \pm 0,3$ n=11 $p < 0,05$

Примітка: p – рівень значущості порівняно до інтактної групи ($p < 0,05$).

Крім того, у нащадків спостерігали затримку статевого дозрівання порівняно з інтактними тваринами, яка проявлялася в уповільненні опущення яєчок у мошонку (табл. 2). Ці спостереження свідчать про фемінізацію нащадків фітоестрогенізованого батька.

При дослідженні статевозрілих нащадків чоловічої статі цієї групи встановлено, що всі вони, як і інтактні тварини, здатні проявляти копуляторні реакції (садки та інтромісії). Однак, лише 10% з них за час тесту встигали завершити серію парувальних еякуляцій, що було значуще менше, ніж у контрольній групі (100%, $p < 0,05$) (рис. 1, 2).

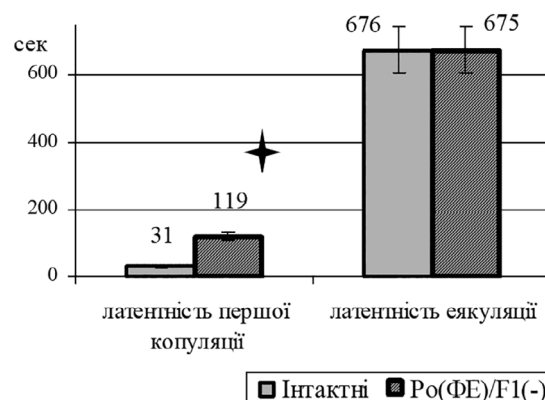


Рис. 1 – Часові показники статевої поведінки самців-нащадків

Примітка: ★ – відмінності значущі по відношенню до інтактної групи, $p < 0,05$.

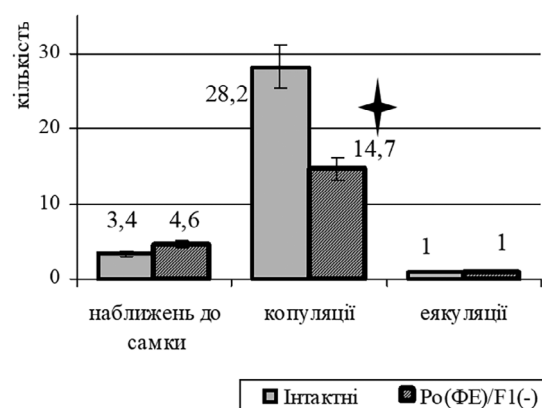


Рис. 2 – Кількісні показники статевої поведінки самців-нащадків:

Примітка: ★ – відмінності значущі по відношенню до інтактної групи, $p < 0,05$.

Через таку невелику кількість еякуляцій у групі, другої серії парувальних не зареєстровано. Можна також відмітити кількісні зміни, які полягали у двократному зменшенні числа копуляторних реакцій за час тесту у порівнянні з інтактними тваринами – $(14,7 \pm 1,6)$ проти $(28,2 \pm 1,8)$ разів у контролі ($p < 0,05$). Крім того, латентність реакції на рецептивну самицю була більшою, ніж у інтактній групі, вона зросла з $(30,5 \pm 8,6)$ секунд до $(119,0 \pm 31,1)$ секунд ($p < 0,05$).

Індекс вагітності у досліджуваній групі склав 60%, що було значуще менше, ніж у контрольній групі (100%, $p < 0,05$).

Розрахунок інтегрального показника фертильності, який враховує кількість запліднених та вагітних самиць й середню кількість плодів у вагітних самиць, показав, що у самців групи $Po(ФЕ)/F_1(-)$ плідність зменшена вдвічі ($9,5 \pm 1,2$ проти $(4,5 \pm 0,2)$ плодів; $p < 0,05$) у інтактних тварин. Це пояснюється саме зменшенням частки вагітних самиць серед запліднених, і призводить до меншої кількості нащадків, яку потенційно можна отримати від самців піддослідної групи після дії певного чинника.

У досліджуваних тварин спостерігали статистично значущі зміни маси тіла та деяких органів порівняно з нащадками інтактних батьків. Так, маса тіла нащадків була меншою ($322,3 \pm 8,8$ проти $(277,9 \pm 6,2)$ г; $p < 0,05$), але відносна маса сім'яників була більша ($1085,6 \pm 32,2$ проти $(1248,8 \pm 51,5)$ мг/100 г маси тіла; $p < 0,05$), гіпофіза ($2,7 \pm 0,1$ проти $(3,0 \pm 0,1)$ мг/100 г маси тіла; $p < 0,05$) та надниркових залоз ($15,8 \pm 0,8$ проти $(18,0 \pm 0,5)$ мг/100 г маси тіла; $p < 0,05$). Відносна маса придатків сім'яників, сім'яних пухирців та передміхурової залози не мала значущих відхилень.

При дослідженні суспензії епідидимальних сперматозоїдів було встановлено, що за такими параметрами, як концентрація, рухливість та частка патологічних форм спермограм нащадків фітоестрогенізованого батька не відрізняються від спермограм інтактних тварин.

Морфометричні показники гістологічної картини сім'яників вказують на зменшення діаметру сім'яних каналців на 11% ($p < 0,05$), яке сполучається зі збільшеною на 20% ($p < 0,05$) кількістю сперматогоніїв. Таке поєднання дає змогу відтворювати нормальну кількість сперматозоїдів, хоча індекс сперматогенезу, який свідчить про інтенсивність процесу, знижений на 14% ($p < 0,05$). Тобто відбувається компенсація за рахунок збільшення середньої кількості сперматогоніїв у каналцях. Деяке підвищення відносних мас органів свідчить про гормональні зміни у нащадків. Це припущення було підтверджено визначенням в крові вмісту статевих гормонів. Виявлено, що у нащадків фітоестрогенізованого батька рівень Т був у межах контрольних показників, а концентрація E_2 перевищувала норму в п'ять разів ($p < 0,05$) порівняно з інтактними щурами. Такий дисбаланс визначив відносну гіперестрогенію – співвідношення T/E_2 було нижче ($163,8 \pm 33,7$ проти $734,5 \pm 141,9$), ніж у інтактних щурів.

Відомо, що у особин чоловічої статі саме сім'яник у визначений проміжок часу внутрішньо-утробного та неонатального розвитку формує розвиток статевої системи за чоловічим чи жіночим типом, ініціюючи формоутворюючий процес у певному напрямку. Тестостерон, що секретують сім'яники у критичний період, відіграє провідну

роль у морфогенезі чоловічих статевих органів ембріона та статевої диференціації мозку. У нащадків-самців, які були народжені від фітоестрогенізованого батька, рівень Т на 5 добу життя (у період статевої диференціації мозку) був на 25% меншим порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити, що надлишкове вживання ФЕ батьком перед спаровуванням призводить до народження однією самкою більшої кількості нащадків, які відрізняються кращою виживаністю, зниженим рівнем Т у критичний період розвитку (на 5 добу життя), нормальним перебігом соматичного розвитку, порушеним (фемінізованим) статевим розвитком.

Отримані результати свідчать, що дія естрогеноподібних речовин проявляється не тільки за умов надходження у критичні періоди ембріонального та постнатального періодів, а й, навіть, при дії на статеві клітини батьків-щурів. Скоріше за все, має місце вплив ФЕ на ДНК сперматозоїдів батька на епігенетичному рівні, що, можливо, пов'язано зі зміною процесів метилювання нуклеїнових кислот [9, 10]. Адже мутагенна дія чинника проявилася б зростанням внутрішньоутробних втрат у вагітних самиць і за умов згодовування речовини у більшій дозі. До того ж для геністеїну максимально безпечна доза для самиць та щурят становить 100 мг/кг маси тіла, що в п'ять раз більше, ніж у нашому дослідженні [11]. Змінюється експресія окремих генів, що проявляється у фенотипі нащадків відмінностями, зокрема, регулювання функції гонад, темпів соматостатевого розвитку, особливостями обміну речовин та інше. Вважають, що особливості метилювання ДНК, які є реакцією на зміну довкілля, зберігаються протягом існування контамінуючого фактора.

Висновки

1. Тривале введення ФЕ статевозрілим щурам-самцям батькам спричиняє абсолютну та відносну гіперестрогенію, що призводить до ослаблення копулятивної активності, порушення сперматогенезу, в той же час не позначається на репродуктивному потенціалі фітоестрогенізованих самців.
2. Наявність надлишку сполук з естрогенною активністю у раціоні статевозрілих самців в прекокусумційний період призводить до народження самців-нащадків, у яких спостерігається знижений рівень тестостерону (на 25%) в критичний період статевої диференціації мозку (на 5 добу життя). В подальшому це призводить до порушення статевого розвитку та затримці опущення сім'яників у мошонку.

3. Репродуктивна функція статевозрілих нащадків фітоестрогенізованого батька характеризується відмінностями статевої поведінки: менша копулятивна активність – на 50%, менша кількість садок та інтромісій, кількість самців з еякуляцією дорівнює 10%; уповільнені статеві реакції – втричі більша латентність першої садки; і меншим репродуктивним потенціалом. Зниження репродуктивного потенціалу нащадків фітоестроге-

нізованого батька відбувається через зменшення частки ефективних запліднень, що свідчить про негативні зміни у сперматозоїдах, розвиток яких, починаючи зі стадії сперматоцитів, відбувався в умовах абсолютної та відносної гіперестрогенії.

Перспективою подальших досліджень є дослідження особливостей репродуктивної функції самиць нащадків, які були народжені фітоестрогенізованими батьками.

References

1. Suen AA, Kenan AC, Williams CJ. Developmental exposure to phytoestrogens found in soy: New findings and clinical implications. *Biochem Pharmacol.* 2022 Jan;195:114848. PMID: 34801523; PMCID: PMC8712417. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114848
2. Wyse JM, Latif S, Gurusinghe S, Berntsen ED, Weston LA, Stephen CP. Characterization of Phytoestrogens in *Medicago sativa* L. and Grazing Beef Cattle. *Metabolites.* 2021 Aug 20;11(8):550. PMID: 34436490; PMCID: PMC8398016. doi: 10.3390/metabo11080550
3. Yuan XX, Zhang B, Li LL, Xiao CW, Fan JX, Geng MM, et al. Effects of soybean isoflavones on reproductive parameters in Chinese mini-pig boars. *J Anim Sci Biotechnol.* 2012 Oct 29;3(1):31. PMID: 23107449; PMCID: PMC3503841. doi: 10.1186/2049-1891-3-31
4. Poluzzi E, Piccinni C, Raschi E, Rampa A, Recanatini M, De Ponti F. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Curr Med Chem.* 2014;21(4):417-36. PMID: 24164197; PMCID: PMC3963458 doi: 10.2174/09298673113206660297.
5. Iwamoto T, Nozawa S, Yoshiike M. Semen quality of Asian men. *Reprod Med Biol.* 2007 Nov 7;6(4):185-193. PMID: 29699277; PMCID: PMC5904753. doi: 10.1111/j.1447-0578.2007.00184.x
6. Vij U, Kumar A. Phyto-oestrogens and prostatic growth. *Natl Med J India.* 2004 Jan-Feb;17(1):22-6. PMID: 15115228
7. Dillingham BL, McVeigh BL, Lampe JW, Duncan AM. Soy protein isolates of varying isoflavone content exert minor effects on serum reproductive hormones in healthy young men. *J Nutr.* 2005 Mar;135(3):584-91. PMID: 15735098. doi: 10.1093/jn/135.3.584
8. Reed KE, Camargo J, Hamilton-Reeves J, Kurzer M, Messina M. Neither soy nor isoflavone intake affects male reproductive hormones: An expanded and updated meta-analysis of clinical studies. *Reprod Toxicol.* 2021 Mar;100:60-67. PMID: 33383165. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.12.019
9. Mohammadzadeh M, Pourtezar M, Zare-Zardini H, Nabi A, Esmailabad SG, Khodadadian A, et al. The effects of sesame oil and different doses of estradiol on testicular structure, sperm parameters, and chromatin integrity in old mice. *Clin Exp Reprod Med.* 2021 Mar;48(1):34-42. PMID: 33648043; PMCID: PMC7943348. doi: 10.5653/term.2020.03524
10. Leavy M, Trottmann M, Liedl B, Reese S, Stief C, Freitag B, et al. Effects of Elevated β -Estradiol Levels on the Functional Morphology of the Testis - New Insights. *Sci Rep.* 2017 Jan 3;7:39931. PMID: 28045098; PMCID: PMC5206739. doi: 10.1038/srep39931
11. McClain RM, Wolz E, Davidovich A, Edwards J, Bausch J. Reproductive safety studies with genistein in rats. *Food Chem Toxicol.* 2007 Aug;45(8):1319-32. PMID: 17433519. doi: 10.1016/j.fct.2007.01.009

UDC 612.616;591.463:615.256.51

Features of the Development of the Reproductive System

of Male Rats Offspring Born from Fathers who Received Phytoestrogens before Mating

Seliukova N. Yu., Perets O. V., Gladchenko O. M., Karabut L. V., Matviichuk O. P.

Abstract. The purpose of the study was the research of the influence of rats father's excessive consumption of phytoestrogens on somato-sexual development and reproductive function of male offspring.

Materials and methods. Male parents were fed with a mixture of phytoestrogens before mating with intact females at a dose of 20 mg/kg of body weight for 30 days. In reproductive animals, reproductive function was studied for such characteristics as sexual behavior, fertility, spermogram, the mass of androgen-dependent organs was determined, and the level of sex hormones was determined. Experimental parents were divided into two groups: 1) intact, 2) males who received excess phytoestrogens. After the birth of male offspring from these parents, their reproductive system was examined.

Results and discussion. Prolonged administration of phytoestrogens to mature male parents (parents) causes absolute and relative hyperestrogenism (five-fold increase in E_2 and vice versa reduction of T/E_2 three-fold), which leads to a decrease in copulatory activity (reduction of the number of nurseries and intromissions by 28%), violation of spermatogenesis (reduction of sperm concentration by 39%, doubling the proportion of abnormal forms), at the same time does not affect the reproductive potential of male who were born to fathers who received an excess consumption of phytoestrogens.

The presence of excess compounds with estrogenic activity in the diet of adult males in the preconsumption period leads to the birth of male offspring, which have reduced testosterone levels (25%) in the critical period of sexual differentiation of the brain (5 days of life).

Descendants of the male sex of the phytoestrogenized father have a normal course of somatic development but are characterized by impaired sexual development (less anogenital distance by 13%) and delayed lowering of the testicles into the scrotum, lower body weight in adulthood (28.2% in 150 day rats).

Reproductive function of the offspring of phytoestrogenized father is characterized by differences in sexual behavior: less copulatory activity – 50%, less number intromission, the number of males with ejaculation is 10%; delayed sexual reactions; and lower reproductive potential (two-fold reduction of the integrated indicator of potential fertility of animals).

Decreased reproductive potential of the offspring, who were born to fathers who received an excess consumption of phytoestrogens, occurs due to a decrease in the proportion of effective fertilization (pregnant females among those fertilized only 60%), indicating negative changes in sperm, the development of which, starting from the stage of spermatocytes, occurred in conditions of absolute and relative hyperestrogenism.

Conclusion. The male who were born to fathers who received an excess consumption of phytoestrogens, have complications in the functioning of the reproductive system.

Keywords: phytoestrogens, reproductive system, male rats, offspring, fertility.

ORCID and contributionship:

Nataliia Yu. Seliukova : 0000-0001-9657-6888 ^{A,B,C,D,E,F}

Olena V. Perets : ^C

Oleg M. Gladchenko : 0000-0002-5967-3280 ^E

Larisa V. Karabut : 0000-0003-3535-2527 ^E

Olena P. Matviichuk : 0000-0001-6296-5463 ^E

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Nataliia Yu. Seliukova

National University of Pharmacy,

Veterinary Medicine and Pharmacy Department

53, Pushkinska St., Kharkiv 61002, Ukraine

tel: +380971698941, e-mail: selyk3@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТЕОРЕТИЧНІ ОСНОВИ ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ДІТЕЙ З ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили,
Миколаїв, Україна

Мета: теоретично обґрунтувати необхідність використання високотехнологічних засобів реабілітації у дітей з церебральним паралічем.

Матеріал і методи: використовувався методологічний підхід: аналіз літературних джерел та ресурсів мережі Інтернет (зарубіжних та вітчизняних на платформах PubMed та Google Scholar), метод системного аналізу, метод порівняння та зіставлення.

Результати. В сучасних умовах актуальним стає застосування для лікування дітей з церебральним паралічем нових методів ЛФК з використанням високотехнологічних роботизованих апаратів (Lokomat, Armeo), а також нових методів фізіотерапії, зокрема, транслінгвальної електричної стимуляції головного мозку (ТЕСГМ) апаратом Brain-port. Визначено особливості використання вищезазначених апаратів та деякі обмеження у їх використанні. Заняття на пристрої «Lokomat» допомагає сформувати руховий «стереотип» фізіологічної ходьби, а також зміцнити м'язи нижніх кінцівок, а з допомогою біологічного зворотнього зв'язку підвищити мотивацію до занять у дитини. Терапевтичні цілі Armeo полягають у поліпшенні або підтримці досяжності, рухів захоплення та передачі, активного діапазону рухів, за допомогою приєднання екзоскелету до руки пацієнта. Транслінгвальна нейростимуляція відіграє важливу роль у модулюванні нейропластичних змін у головному мозку, забезпечує електричну стимуляцію трійчастих та лицьових черепно-мозкових нервів, які модулюють сенсомоторні та вестибулярні функції. Вищезазначені пристрої сприяють покращенню статичної та динамічної функції тіла, зниженню м'язового тону, покращенню рухливості суглобів у дітей з церебральним паралічем. Їх використання в процесі фізичної терапії дозволяє підкреслити необхідність індивідуалізації програм реабілітації.

Висновки. Аналіз літературних джерел свідчить про ефективність використання високотехнологічних засобів у процесі реабілітації дітей з церебральним паралічем у комплексі із традиційними методами. Їх використання сприяє покращенню моторної та когнітивної функції у дітей з церебральним паралічем.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, високотехнологічна реабілітація, моторна функція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно плану науково-дослідної роботи Чорноморського національного університету імені Петра Могили «Розробка та реалізація інноваційних технологій та корекція функціонального стану людини при фізичних навантаженнях в спорті та реабілітації», № державної реєстрації 0117U007145.

Вступ. Дитячий церебральний параліч (ДЦП) – це узагальнюючий термін для групи хронічних захворювань, викликаних непрогресуючими церебральними аномаліями, що виникають до народження або в ранньому віці і призводять до рухових порушень і, отже, обмежень активності [1, 2]. ДЦП вражає 2-3 дітей із 1000 живонароджених [3]. Крім порушень моторного контролю, у дітей з ДЦП часто спостерігаються супутні захворювання, такі як зниження чутливості, когнітивних функцій, тону та сили. Ці дефіцити можуть призвести до порушень повсякденного життя від ледь помітних до тих, що дуже обмежують [2, 4]. Отже, однією з основних цілей у процесі абілітації дітей, які страждають на ДЦП, є покращення моторного контролю і, таким чином, підвищення незалежності, участі та загальної якості життя [5].

Моторне навчання включає рухову адаптацію, прийняття рішень та набуття навичок [6, 7]. Кракауер [6] характеризує набуття навичок як «*залежне від практики зменшення кінематичних (геометрія та швидкість руху) та динамічних (сили, необхідні для створення руху) помилок продуктивності*». Це означає, що з часом рух, що відпрацьовується, стане більш плавним, швидким, точним і ефективним. Ці фактори сприяють підвищенню продуктивності і таким чином вказують на успішне набуття навички. Однак моторне навчання також має на увазі збереження та передачу руху, які мають вирішальне значення для процесу (ре)абілітації [6, 8]. Якщо пацієнт намагається потягнутися за чашкою і показує поліпшення під час тренування (придбання), цей прогрес повинен бути певною мірою і в більш пізній момент часу (утримання). Більш того, щоб бути корисним у повсякденному житті, рух має бути переносимим (або узагальнюючим) у різних умовах, таких як інше середовище (наприклад, взяття чашки зі столу або вищої шафи) або захоплення іншої чашки [5, 9, 10].

В даний час поряд з медикаментозною терапією та хірургічним лікуванням використовується реабілітація фізичними методами та засобами: лікувальна фізкультура (ЛФК), фізіотерапія, гідрокінезотерапія, лікувальний масаж. В сучасних умовах актуальним стає застосування для лікування дітей з ДЦП нових методів ЛФК з використанням високотехнологічних роботизованих апаратів (Lokomat, Armeo), а також нових методів фізіотерапії, зокрема транслінгвальної електричної стимуляції головного мозку (ТЕСГМ) апаратом Brain-port [11].

Мета роботи – теоретично обґрунтувати необхідність використання високотехнологічних засобів реабілітації у дітей з церебральним паралічем.

Матеріали і методи дослідження. Аналіз літератури проводився на основі наукових публікацій, розміщених на PubMed та Google Scholar. Використовувався методологічний підхід: аналіз літературних джерел (зарубіжних та вітчизняних) та ресурсів мережі Інтернет, метод системного аналізу, метод порівняння та зіставлення.

Результати дослідження. Високотехнологічна програма реабілітації відрізняється від традиційної включенням до лікувального процесу високотехнологічних пристроїв, таких як «Lokomat», «Armeo» та «Brain-port» (транслінгвальна електростимуляція головного мозку – ТЕСГМ). Особливості та обмеження пристроїв зведені в **таблицю**.

Lokomat – це комерційно доступний роботизований екзоскелет, який використовується у неврологічних пацієнтів [8, 12]. Наявність педіатричної моделі дозволяє навчати дітей [13]. Приведений в дію екзоскелет Lokomat переміщає ноги за заданим шаблоном і поєднується з біговою доріжкою та системою підтримки ваги тіла (СПВТ) [12]. Тренувальні можливості Lokomat визначаються трьома параметрами: швидкістю бігової доріжки, СПВТ та підтримкою руху. Хоча задля забезпечення роботизованої підтримки можуть використовуватися різні алгоритми, найпоширенішим підходом є контроль імпульсу регулювання направляючої сили. Терапевт може

встановити керівництво, яке визначає, з якою силою руху навколо коліна та стегна повертаються до вихідної траєкторії. Показник може бути змінений від 0 до 100%, і в останньому випадку екзоскелет працює в режимі керування положенням. Цей режим не допускає відхилень від еталонного шаблону, а також не вимагає активної участі пацієнта [12].

Два аспекти (локомоторного) тренування відіграють ключову роль у її ефективності. По-перше, пацієнти повинні активно сприяти зробленому руху. Було показано, що добровільне зусилля призводить до кращої продуктивності та більших кортикальних реорганізацій, ніж пасивні рухи, у яких відсутній цей добровільний та автономний рух [14]. По-друге, тренувальне середовище має дозволяти виконувати різноманітні рухи. Нещодавні дослідження показали, що наявність мінливості від руху до руху важлива для моторного навчання, оскільки вона дає можливість досліджувати рішення з управління та виявляють помилки руху, що стимулюють підвищення продуктивності. Тому для ефективного застосування тренування Lokomat у дітей з ДЦП важливо розуміти, як ходьба в екзоскелеті та варіації параметрів тренування впливають на активний внесок пацієнтів та рівень варіабельності рухів, що відображаються [15].

Один із підходів до вивчення активного внеску та варіативності – подивитися на м'язову активність, яка лежить в основі вироблених рухів. Попередні дослідження показали, що нервово-м'язовий контроль у Lokomat відрізняється від ходьби по біговій доріжці без опори. Амплітуда активності зазвичай нижче під час ходьби під керівництвом Lokomat [16], збільшення кількості вказівок зазвичай знижує активність та змінює ефекти швидкості та СПВТ. Це вказує на те, що активний внесок зазвичай є нижчим під час ходьби під керівництвом Lokomat, і що його можна налаштувати шляхом коригування доступних параметрів тренування [15].

Заняття на пристрої «Lokomat» допомагає сформувати руховий «стереотип» фізіологічної ходьби, а також зміцнити м'язи нижніх кінцівок, а з допомогою

Таблиця – Результати огляду досліджень

Пристрій	Мета використання	Обмеження
Lokomat	Вироблення правильного патерну ходьби	Максимальна швидкість доріжки показана більше для осіб з серйозними порушеннями рівноваги та / або ходьби
Armeo	Покращення або підтримка захвату і передачі, активного діапазону рухів, регулювання сили і часу початку руху	Складно кількісно визначити точну величину опору ваги для кожного положення руки в трьохмірному просторі, тож величина опору ваги пронумерована для плеча от А (майже без напруження, тобто мінімальний опір ваги) до І (максимальне напруження, тобто максимальна підтримка ваги) і для передпліччя від А до Е
Brain-port	Відновлення моторної функції або навчання новим моторним навичкам	Язик технічно кращий для електричної стимуляції, оскільки порожнина рота дає більш сприятливі умови, такі як постійний рівень кислотності, постійна температура, електропровідність і вологість, а також низькі пороги збудливості в порівнянні з іншими ділянками шкіри

біологічного зворотнього зв'язку підвищити мотивацію до занять у дитини. Необхідними етапами для проведення даної процедури є:

- підготувати фіксуючі елементи пристрою;
- увімкнути пристрій;
- задати антропометричні дані пацієнта;
- налаштувати довжину, ширину гомілки та стегна;
- вибрати потрібну глибину сідалища, налаштувати висоту та глибину опори для спини;
- зафіксувати пацієнта у пристрої та здійснити розвантаження з допомогою піднесення дитини над доріжкою;
- закріпити таз пацієнта ременем;
- зафіксувати грудну клітину пацієнта ременем [11].

Аналіз даних дозволяє зробити висновок, що Lokomat є ефективним, однак у Lokomat є обмеження максимальної швидкості стрічки (рівне 3,2 км/год), на відміну від звичайної бігової доріжки. Можна стверджувати, що аеробні, моторно-когнітивні та цілеспрямовані реабілітаційні процедури, що базуються на мультидисциплінарному та інтенсивному підході, корисні для пацієнтів з ДЦП. Тренування з використанням Lokomat може бути показане пацієнтам із серйозними порушеннями рівноваги та/або ходьбою, які обмежують використання бігової доріжки [17, 18].

Армео – це пасивна система, що забезпечує підтримку ваги за допомогою регульованого пружинного механізму. Армео дозволяє пацієнту виконувати самостійні рухи у тривимірному робочому просторі, посилюючи будь-яку залишкову функцію. Терапевтичні цілі полягають у поліпшенні або підтримці досяжності, рухів захоплення та передачі, активного діапазону рухів, регулювання сили та початку руху [19]. Адаптований екзоскелет прикріплюється до руки пацієнта у верхній та нижній частині руки та поруч із зап'ястям. Датчики положення та програмне забезпечення дозволяють тренуватися у віртуальному середовищі з розширеним зворотним зв'язком. За допомогою гвинта можна відрегулювати натяг двох пружин, однієї для верхнього плеча та однієї для нижнього, для збільшення опори ваги [5, 20, 21].

Все більше даних свідчить про те, що транслінгвальна нейростимуляція (ТЛНС) відіграє роль у модулюванні нейропластичних змін у головному мозку. Забезпечує електричну стимуляцію трійчастих та лицевих черепно-мозкових нервів, які модулюють сенсомоторні та вестибулярні функції. Передбачається, що стимуляція сходиться і модулює зорові, вестибулярні, ноцицептивні та вісцеральні сенсорні сигнали через висхідні шляхи мозочка і стовбура мозку для створення ефектів нейромодуляції, що впливають на глобальну функцію мозку та збільшення нейропластичності [19, 22]. Тривала стимуляція дає безліч позитивних результатів, включаючи корекцію порушень ходи та рівноваги у поєднанні з фізіотерапією.

Передбачається, що стимуляція трійчастого та лицевого черепних нервів індукує нейромодуляторний ефект у кількох мережах через стовбур мозку та мозочок [23]. У свою чергу, ця стимуляція може сприяти активації нейронів безлічі систем, що беруть участь у когнітивній обробці [24].

Принцип дії пристрою ґрунтується на нейропластичності мозку. Передня поверхня язика є унікальною. Вона містить епітелій, відносно тонкий у порівнянні зі шкірою, товщиною 300–400 мкм, насичений різними видами рецепторів, а також зону з вільними нервовими закінченнями, що знаходяться у глибині. Ця зона з максимальною щільністю механорецепторів має мінімальний двоточковий поріг дискримінації: 0,5–1 мм для механічної стимуляції та 0,25–0,5 мм для електричної стимуляції. Два основних нерви від кінчика язика забезпечують інформаційні потоки безпосередньо в стовбур мозку, активуючи комплекс ядер трійчастого нерва, що йдуть від спинного мозку до середнього. Поруч знаходиться солітарне ядро, тут же ретикулярна формація стовбура мозку і 3 пари ніжок мозочка. Як відомо, ця зона стовбура мозку має велике скупчення ядер (86), половина з яких відповідає за автономне регулювання кровообігу та дихання, а друга половина – за сенсомоторну регуляцію. Інтенсивна ритмічна стимуляція нейронів призводить до відповідної активації синаптичних контактів та аксонів, у тому числі весь комплекс перед- та постсинаптичних нейрохімічних механізмів. Стимуляція з устрою підвищує вроджену здатність мозку до підвищення його функції. Ціль стимуляції: відновити моторну функцію або навчити новим моторним навичкам. Об'єднання активації мозку з цільовим фізичним тренуванням, спрямованим на відновлення втраченої функції або навчання нових навичок, як при церебральному паралічі у дітей, які не вміють сидіти, стояти, ходити, – можливо, дозволить активувати нервові шляхи, безпосередньо пов'язані з локомоторною функцією [11, 25].

Відмінною особливістю реабілітації за допомогою ТЕСГМ є індивідуальний підхід інструктора до кожного хворого: залежно від особливостей захворювання інструктор варіює як вихідним станом, так і ступенем складності вправ. При цьому тренування з використанням пристрою «Brain-port» направлені на:

- покращення статичної функції тіла;
- покращення динамічної функції тіла;
- поліпшення вирівнювання положення тіла у просторі;
- зниження м'язового тону;
- покращення рухливості суглобів;
- поліпшення самообслуговування та самоконтролю над рухами.

Під час тренування інструктор ЛФК використовує складний комплекс вправ у вихідних положеннях

стоячи або сидячи, спрямований на покращення певної функції. Наприклад:

- сидіння на стільці із зміною положення центру ваги тіла;
- стояння у опори;
- стояння біля опори із зміною положення центру тяжкості тіла;
- стояння без опори;
- стояння без опори із зміною становища центру тяжкості;
- навчання самостійного вертикального пересування за допомогою засобів опори;
- навчання самостійного пересування без засобів опори;
- навчання поворотів, розворотів, перемикачів уваги [11].

Висновки. Використання високотехнологічних засобів реабілітації сприяє покращенню моторної та когнітивної функції у дітей з ДЦП. В порівнянні із традиційною програмою реабілітації, сучасні високотехнологічні засоби дозволяють урізноманітнити процес відновлення та пришвидшити його. Слід підкреслити роль таких приладів, як «Locomat», «Армео» та «Brain-port». Аналіз літературних джерел свідчить про ефективність їх використання у процесі реабілітації дітей з ДЦП у комплексі із традиційними методами (ЛФК, масаж).

Перспективою подальших досліджень є визначення впливу високотехнологічних засобів реабілітації як на моторні та когнітивні функції, так і на психофізіологічні показники дітей з ДЦП.

References

1. Blair E, Watson L. Epidemiology of cerebral palsy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(2):117–25. PMID: 16338186. doi: 10.1016/j.siny.2005.10.010
2. O'Shea M. Cerebral palsy. *Semin Perinatol.* 2008 Feb;32(1):35–41. PMID: 18249238. doi: 10.1053/j.semperi.2007.12.008
3. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(12):816–24. PMID: 11132255. doi: 10.1017/S0012162200001511
4. Cans C, de-la-Cruz J, Mermet MA. Epidemiology of cerebral palsy. Symposium: Special needs. *Pediatr Child Health.* 2008;18:393–8. doi: 10.1016/j.paed.2008.05.015
5. Keller JW, van Hedel HJA. Weight-supported training of the upper extremity in children with cerebral palsy: a motor learning study. *J Neuroeng Rehabil.* 2017 Aug 30;14(1):87. PMID: 28854939. PMCID: PMC5577664. doi: 10.1186/s12984-017-0293-3
6. Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Curr Opin Neurol.* 2006;19(1):84–90. PMID: 16415682/ doi: 10.1097/01.wco.0000200544.29915.cc
7. Kitago T, Krakauer JW. Motor learning principles for neurorehabilitation. *Handb Clin Neurol.* 2013;110:93–103. PMID: 23312633. doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00008-3
8. Colombo G, Joerg M, Schreier R, Dietz V. Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis. *J Rehabil Res Dev.* 2000 Nov-Dec;37(6):693–700. PMID: 11321005
9. Ryan JL, Wright FV, Levac DE. Exploring Physiotherapists' Use of Motor Learning Strategies in Gait-Based Interventions for Children with Cerebral Palsy. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2020;40(1):79–92. PMID: 31154883. PMCID: PMC6864228. doi: 10.1080/01942638.2019.1622623
10. Ryan JL, Levac DE, Wright FV. Reliability of the Motor Learning Strategies Rating Instrument in physiotherapy intervention for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2019 Sep;61(9):1061–1066. PMID: 30740648. PMCID: PMC6753581. doi: 10.1111/dmcn.14177
11. Deineko VV, Krysyuk OB, Safonov LV, Shurygin SN. Sovremennye vozmozhnosti i prognoz fizicheskoi reabilitatsii detei s tserebral'nym paralichom [Modern opportunities and prognosis of physical rehabilitation of children with cerebral palsy]. *Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova.* 2020;120(6):88–91. [Russian]. PMID: 32678553. doi: 10.17116/jnevro202012006188
12. Riener R, Lünenburger L, Maier IC, Colombo G, Dietz V. Locomotor training in subjects with sensori-motor deficits: an overview of the robotic gait orthosis lokomat. *J Healthc Eng.* 2010;1:197–216 doi: 10.1260/2040-2295.1.2.197
13. Meyer-Heim A, Borggraefe I, Ammann-Reiffer C, Berweck S, Sennhauser FH, Colombo G, Knecht B, Heinen F. Feasibility of robotic-assisted locomotor training in children with central gait impairment. *Dev Med Child Neurol.* 2007 Dec;49(12):900–6. PMID: 18039236. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00900.x
14. Kaelin-Lang A, Sawaki L, Cohen LG. Role of voluntary drive in encoding an elementary motor memory. *J Neurophysiol.* 2005 Feb;93(2):1099–103. PMID: 15456807. doi: 10.1152/jn.00143.2004
15. Van Kammen K, Reinders-Messelink HA, Elsinghorst AL, Wesselink CF, Meeuwisse-de Vries B, van der Woude LHV, Boonstra AM, den Otter R. Amplitude and stride-to-stride variability of muscle activity during Lokomat guid-

- ed walking and treadmill walking in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Nov;29:108-117. PMID: 32900595. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.08.003
16. Van Kammen K, Boonstra A, Reinders-Messelink H, den Otter R. The combined effects of body weight support and gait speed on gait related muscle activity: a comparison between walking in the Lokomat exoskeleton and regular treadmill walking. *PLoS One*. 2014 Sep 16;9(9):e107323. PMID: 25226302. PMCID: PMC4167325. doi: 10.1371/journal.pone.0107323
 17. Clerici I, Ferrazzoli D, Maestri R, Bossio F, Zivi I, Canesi M, et al. Rehabilitation in progressive supranuclear palsy: Effectiveness of two multidisciplinary treatments. *PLoS One*. 2017 Feb 3;12(2):e0170927. PMID: 28158197. PMCID: PMC5291505. doi: 10.1371/journal.pone.0170927
 18. Wallard L, Dietrich G, Kerlirzin Y, Bredin J. Robotic-assisted gait training improves walking abilities in diplegic children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017 May;21(3):557-564. PMID: 28188024. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.01.012
 19. Diep D, Lam ACL, Ko G. A Review of the Evidence and Current Applications of Portable Translingual Neurostimulation Technology. *Neuromodulation*. 2021 Dec;24(8):1377-1387. PMID: 32881193. doi: 10.1111/ner.13260.
 20. Cherni Y, Ballaz L, Lemaire J, Dal Maso F, Begon M. Effect of low dose robotic-gait training on walking capacity in children and adolescents with cerebral palsy. *Neurophysiol Clin*. 2020 Nov;50(6):507-519. PMID: 33011059. doi: 10.1016/j.neucli.2020.09.005
 21. El-Shamy SM. Efficacy of Armeo® Robotic Therapy Versus Conventional Therapy on Upper Limb Function in Children With Hemiplegic Cerebral Palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2018 Mar;97(3):164-169. PMID: 29059068. doi: 10.1097/PHM.0000000000000852
 22. Wildenberg JC, Tyler ME, Danilov YP, Kaczmarek KA, Meyerand ME. Altered connectivity of the balance processing network after tongue stimulation in balance-impaired individuals. *Brain Connect*. 2013;3:87-97. doi: 10.1089/brain.2012.0123
 23. Danilov Y, Paltin D. Translingual neurostimulation (TLNS): perspective on a novel approach to neurorehabilitation after brain injury. In: *Pre-Clinical and Clinical Methods in Brain Trauma Research*. Eds by AK Srivastava, CS. Cox. NY: Springer; 2018 p. 307-327. doi: 10.1007/978-1-4939-8564-7_19
 24. Smith CJ, Livingstone A, Fickling SD, Tannouri P, Campbell NKJ, Lakhani B, et al. Brain Vital Signs Detect Information Processing Differences When Neuromodulation Is Used During Cognitive Skills Training. *Front Hum Neurosci*. 2020 Sep 14;14:358. PMID: 33117138. PMCID: PMC7521129. doi: 10.3389/fnhum.2020.00358
 25. Kaczmarek KA. The tongue display unit (TDU) for electrotactile spatiotemporal pattern presentation. *Sci Iran D Comput Sci Eng Electr Eng*. 2011 Dec;18(6):1476-1485. PMID: 28748231. PMCID: PMC5523951. doi: 10.1016/j.scient.2011.08.020

UDC 615.8:616.7/.8-053.2

Theoretical Basis of the Use of High-Tech Rehabilitation Means in Children with Cerebral Palsy

Topalov M. O., Krainyk T. M.

Abstract. The purpose of the study was to substantiate theoretically the need in high-tech rehabilitation tools for children with cerebral palsy, to identify the shortcomings of their use and to determine the role of the equipment in correcting the pathological stereotype of movement.

Materials and methods. Methodological approach was used: analysis of literature sources and resources of the Internet (foreign and domestic on the PubMed and Google Scholar platforms), method of system analysis, method of comparison.

Results and discussion. One of the main goals in the process of rehabilitation of children with cerebral palsy is to improve motor control and, thus, increase independence, participation and overall quality of life. In the modern world, the use of new methods of exercise therapy using high-tech robotic devices («Lokomat», «Armeo»), as well as new methods of physiotherapy, in particular, translingual electrical stimulation of the brain (TESB) «Brain-port» is becoming relevant for the treatment of children with cerebral palsy. Features and some restrictions of use of the above-stated devices were defined. Exercises on the Lokomat device help to form a motor «stereotype» of physiological walking, as well as strengthen the muscles of the lower extremities, and with the help of biological feedback to increase the motivation to exercise in children. The therapeutic goals of Armeo are to improve or maintain reach, capture and transmission movements, active range of motion by attaching an exoskeleton to the patient's arm. Translingual neurostimulation plays an important role in modulating neuroplastic changes in the brain, provides electrical stimulation of trigeminal and facial cranial nerves that modulate sensorimotor and vestibular functions. The devices help to improve the static and dynamic function of the body, reduce muscle tone, improve joint mobility in children with cerebral palsy. Their use in the process of physical therapy emphasizes the need for individualization of rehabilitation programs.

Conclusion. The analysis of literature sources testifies to the effectiveness of the use of high-tech tools in the process of rehabilitation of children with cerebral palsy in combination with traditional methods. It helps to improve motor and cognitive function in children with cerebral palsy by correcting the mechanism of musculoskeletal control. Robotic techniques allow to change the pathological stereotype of movement. The prospect is to study the psychophysiological parameters of children with cerebral palsy during rehabilitation using modern technologies.

Keywords: cerebral palsy, high-tech rehabilitation, motor function.

ORCID and contributionship:

Mykhailo O. Topalov : 0000-0002-1207-6673 ^{A,B,D}

Tetiana M. Krainyk : 0000-0001-6643-6745 ^{B,E,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Mykhailo O. Topalov

Petro Mohyla Black Sea National University

Biomedical Bases of Sport and Physical Rehabilitation Department

10, 68 Desantnykiv Str., Mykolaiv 54003, Ukraine

tel: +380989137916, e-mail: tmo19993@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs07.01.324

УДК 796.011.3

Романчук С. В.¹, Одеров А. М.¹, Тичина І. В.²,

Климович В. Б.¹, Гоманюк С. В.³, Балдецький А. А.², Смовж М. А.²

ПРИНЦИПИ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВКИ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ СУХОПУТНИХ ВІЙСЬК ЗБРОЙНИХ СИЛ США ЗА НАСТАНОВОЮ FM-7-22

¹Національна академія сухопутних військ імені гетьмана Петра Сагайдачного,
Львів, Україна

²Військовий інститут Київського національного університету імені Тараса Шевченка,
Україна

³Харківський національний університет Повітряних Сил ім. Івана Кожедуба,
Україна

Мета. Дослідження структури та змісту Настанови з фізичної підготовки сухопутних військ збройних сил США. Для вирішення мети було сформовано завдання: проаналізувати основні компоненти керівного документу, їх завдання та напрями реалізації; визначити основні принципи організації та проведення фізичної підготовки у сухопутних військах збройних сил США.

Матеріал та методи. Основним матеріалом були наукові статті, архівні дані, керівні документи з організації, структури та змісту фізичної підготовки у збройних силах держав НАТО та США. Для досягнення мети використовували комплекс загальнонаукових методів дослідження. Насамперед, використали розповідь, оскільки вона дозволяє різнобічно охарактеризувати широке коло питань. Разом з тим, мінімізації суб'єктивних поглядів і суджень сприяло використання різних джерел інформації, але перевагу надавали літературним і документальним, застосовуючи критичний підхід до їхнього вибору. Формування кола літературних джерел здійснювали після їхнього пошуку у базі даних Scopus, SPORT Discus, Web of Science. Враховували також часовий аспект появи інформації з певної тематики. Аналогічно відбувалося безпосереднє вивчення друкованих літературних джерел, зокрема інформації статей журналів про списки використаної літератури. В цілому проаналізовано понад 60 джерел інформації, після цього проведено останній огляд та виокремлено 28 джерел літератури, з яких 10 іноземних авторів, матеріал яких було опрацьовано за допомогою загальнонаукових методів. За допомогою методу – теоретичний аналіз та узагальнення науково-методичної

літератури, було одержано наукову інформацію за темою дослідження.

Результати. В роботі визначено, що Настава з фізичної підготовки складається з трьох основних глав у яких розкривається методологія організації занять фізичними вправами з військовослужбовцями. Відокремлено сім принципів за якими формується зміст занять фізичною підготовкою на різних етапах військової служби та різних її умовах. Головним напрямом усіх принципів є взаємозалежність фізичної готовності військовослужбовців та ефективності виконання бойових на навчальних завдань.

Висновки. Доведено, що думка більшості вітчизняних фахівців щодо формування змісту форм фізичної підготовки у Збройних Силах України суттєво не відрізняється від положень керівних документів з фізичної підготовки збройних сил США.

Ключові слова: принцип, фізична підготовка, залежність, бойова готовність, ефективність, військовослужбовець.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукову роботу виконано відповідно до Зведеного плану науково-дослідної роботи Міністерства оборони України в межах теми «Обґрунтування норм та психоемоційного навантаження військовослужбовців під час ведення бойових дій», шифр – «ГАРМОНІЯ», № державної реєстрації 0118U001599С.

Вступ. У Збройних Силах України анонсовано етап переходу підготовки фахівців за стандартами збройних сил держав Північноатлантичного альянсу. Основною відмінністю від попередніх

реформ не виконання організаційно-штатних, військово-технічних й ідеологічних змін є переосмислення та обґрунтування процесу формування військово-професійній готовності військовослужбовців.

Одним з найбільш важливих елементів військово-професійної готовності військовослужбовців є їх фізична готовність. Тобто, це конкретний фізичний стан, що дозволяє військовослужбовцю виконувати вимогам сучасного бою та військово-професійні завдання відповідно до бойового призначення [1].

З метою формування якісного керівного документу з фізичної підготовки у Збройних Силах України необхідно провести детальний аналіз документів інших держав, а саме Настанови з фізичної підготовки сухопутних військ США (FM 7-22).

Настанова з фізичної підготовки сухопутних військ США (FM 7-22), яка прийнята в 2012 році розкриває підхід та керівництво фізичною підготовкою сухопутних військ збройних сил США, розкриває програми підготовки військовослужбовців з фізичної підготовки, визначає питання планування та реалізації спеціальних програм з фізичної підготовки у спеціальних (бойових) умовах, а також дає класифікацію вправ, необхідних особовому складу сухопутних військ США, національної гвардії та резервістам для розвитку основних та спеціальних фізичних якостей [2, 3].

Мета роботи - дослідження структури та змісту Настанови з фізичної підготовки сухопутних військ збройних сил США. Для вирішення мети було сформовано завдання: проаналізувати основні компоненти керівного документу, їх завдання та напрями реалізації; визначити основні принципи організації та проведення фізичної підготовки у сухопутних військах збройних сил США.

Матеріал та методи дослідження. Основним матеріалом були наукові статті, архівні дані, керівні документи з організації, структури та змісту фізичної підготовки у збройних силах держав НАТО та США. Проаналізовано понад 60 джерел інформації, після цього проведено останній огляд та виокремлено 28 джерела літератури, з яких 10 іноземних авторів. Мінімізації суб'єктивних поглядів і суджень сприяло використання різних джерел інформації, але перевагу надавали літературним і документальним, застосовуючи критичний підхід до їхнього вибору. Коло літературних джерел формували після їхнього пошуку у базі даних Scopus, SPORT Discus, Web of Science.

В результаті теоретичного аналізу та узагальнення науково-методичної літератури, одержано наукову інформацію за темою дослідження. Основна увага приділялася наступним питанням: виявлення завдань фізичної підготовки в цілому та кожної частини настанови; аналіз принципів

фізичної підготовки та виявлення залежності змісту бойової та фізичної підготовки для військовослужбовців сухопутних військ збройних сил США.

Основні результати дослідження. Проведений аналіз Настанови з фізичної підготовки сухопутних військ FM-7-22 виявив основні завдання, які висуваються до керівного документу. Визначено, що Настанова:

- забезпечує військовослужбовців та керівників основними принципами перевірки рівня фізичної підготовки особового складу сухопутних військ;
- враховує досвід участі у бойових діях та визначає взаємозв'язок з теоріями та принципами фізичної культури;
- допомагає забезпечити цілісність та безпеку США;
- готує військовослужбовців фізично для бойових операцій на різних театрах бойових дій;
- пояснює вимоги та цілі навчання;
- надає інструкції, необхідні методичні ресурси, за якими фізична підготовка є обов'язковою вимогою до підготовки підрозділів, як це визначено в AR 350-1 «Бойова підготовка армії та підготовка керівного складу» [3];
- дозволяє керівникам адаптувати фізичну підготовку до завдань підрозділів та індивідуальних можливостей військовослужбовців;
- направляє керівників до пріоритетної підготовки сили, витривалості та мобільності (швидкості) військовослужбовців;
- надає різний зміст фізичної підготовки, який підвищує військові навички, необхідні для ефективного виконання бойового та службового завдань [3, 4].

Зазначимо, що Настанова з фізичної підготовки сухопутних військ збройних сил США складається з трьох основних частин:

- частина 1 «Філософія» – розкриває підхід, систему та керівництво;
- частина 2 «Стратегія» – визначає типи програм, питання планування програм у спеціальних умовах;
- частина 3 «Вправи» – включає навчання окремих вправ та розвиток основних фізичних якостей [5, 6].

Настанова містить кілька додатків, присвячених перевірці рівня фізичної підготовленості особового складу сухопутних військ, статуру та біомеханічним закономірностям руху тіла, подолання перешкод, як окремого виду фізичної підготовки.

У FM-7-22 надано визначення фізичної підготовки. Фізична підготовка – це здатність військо-

вослужбовця задовольняти фізичні вимоги будь-якого бойового чи службового завдання, на протязі тривалого часу продовжувати його виконувати та досягати перемоги [6, 7].

Фізична підготовка є обов'язковим елементом у навчанні, оскільки вважається вищим керівництвом армії США необхідним для індивідуальної, бойової та силової готовності, за законом є обов'язковою для всіх осіб та підрозділів.

Визначено основні підходи армії США до фізичної підготовки. Вони розкриваються за допомогою семи принципів:

1. Командири та інші керівники несуть відповідальність за підготовку підпорядкованих підрозділів.
2. Молодший командний склад навчає окремих осіб, екіпажі та невеликі групи.
3. Тренуйтеся так, як будете виконувати бойове завдання.
4. Навчання за стандартами.
5. Навчання підтримці кваліфікації на необхідному рівні.
6. Проведення підготовки на різних рівнях взаємопов'язано з завданнями бойової підготовки.
7. Навчання для підготовки досвідчених керівників [8, 9].

Деякі з цих принципів потребують роз'яснення. Так, наприклад, третій принцип «Тренуйтеся так, як будете виконувати бойове завдання» в основному визначається програмами бойової підготовки. Тому, основний зміст фізичної підготовки виходить далеко за межі підготовки до перевірки рівня фізичної підготовленості особового складу сухопутних військ. Військовослужбовці вдосконалюють свою фізичну готовність за допомогою фізичних вправ. Для досягнення військовослужбовцями необхідного рівня фізичної готовності програма підготовки підрозділу передбачає обґрунтований план навчання. Навчально-тренувальні заняття мають бути реалістичними та орієнтованими на забезпечення фізичної готовності військовослужбовців для виконання завдань за призначенням. Це закладено у наступних принципах організації фізичної підготовки [10, 11, 12]:

- підтримувати види воєнних операцій та сприяти швидкому переключенню до різних бойових завдань;
- підтримувати навички ведення загально-військових операцій та спільних бойових дій;
- основна увага має приділятися навчанню основних положень бойової підготовки;
- проводитися в реальних умовах та бути орієнтованою на досягнення конкретних цілей;

- включати складні, ситуаційні та неоднозначні ситуації;
- дотримуватися безпеки у діях та керуватися комплексною системою керування ризиками;
- проводитися в умовах, що імітують бойову обстановку;
- проводитися в районі бойових дій.

Фізична підготовка збройних сил має бути жорсткою, реалістичною та забезпечувати високе фізичне навантаження, але безпечною у її виконанні, включати вправи бойової підготовки, необхідні для ведення бойових дій у межах окремих операцій. Метою є розвиток фізичних можливостей військовослужбовців до виконання службово-бойових завдань. Фізична підготовка орієнтована на ті види навчальних заходів, які безпосередньо підтримують ведення бойових дій у рамках військових операцій. Заняття з фізичної підготовки включають такі фундаментальні навички, як скелелазіння, переповзання, стрибки, виконання посадки та спринт, тому що вони сприяють якісному виконанню більш складних дій у подоланні перешкод в умовах бойових та військових операцій [13, 14].

У четвертому принципі «Навчання за стандартом» закладено теорію «від простого до складного». Тренування спочатку забезпечують базову придатність та основні рухові навички, які закладають основу для всіх інших видів діяльності на підтримуючому (початковому) етапі. Після того, як військовослужбовці зможуть виконувати всі вправи, тренування та заходи відповідно до стандарту цієї Настанови, вони повинні бути готові до виконання більшості завдань з фізичної підготовки з підвищеним навантаженням.

П'ятий принцип «Навчання підтримці кваліфікації на необхідному рівні» можна розкрити, використовуючи дані **таблиць 1 та 2**.

Система фізичної підготовки збройних сил використовує комплексний підхід до фізичної підготовки шляхом навчання найбільш важливим компонентам – сила, витривалість та мобільність (швидкість). У таблиці 2 вказано взаємозв'язок між військовими завданнями й бойовими навичками з компонентами та розділами фізичної підготовки [15]. Військовослужбовці та керівники виконують заплановану програму, оцінюють ефективність та проходять перепідготовку до того часу, доки показники не будуть відповідати стандартам системи фізичної підготовки з врахуванням умов, які імітують бойову обстановку. Кінцевий стан вимагає від керівників інтегрувати відносні фізичні можливості кожного військовослужбовця для створення ефективної бойової одиниці [16]. Вирішальне значення для якісної професійної діяльності окремого

Таблиця 1 – Вміння та навички військової служби та вимоги фізичної підготовки

Ведення вогню	Вимоги до фізичної підготовки
Вимоги до фізичної підготовки	Використання ручних гранат, біг з навантаженням, стрибки, перекати, переповзання, підйом на висоту, віджимання, підтягування, присідання, випади, перевероти, зупинки, розбіг, зміна напрямків руху, піднімання/нахили та кидки.
Маневр	Вимоги до фізичної підготовки
Виконання індивідуальних технік руху	Марш та біг з навантаженням, стрибки, перекати, переповзання, підйоми, віджимання, підтягування, присідання, випади, перевероти, зупинки, спринти, зміна напрямків, піднімання/нахили.
Переміщення на місцевості	Марш та біг з навантаженням, стрибки, перекати, переповзання, підйоми, віджимання, підтягування, присідання, випади, перевероти, зупинки, розбіги, зміна напрямку, піднімання та нахили.
Витримати удар	Вимоги до фізичної підготовки
Виконання бойових дій	Реагувати на контакт між військовослужбовцями, віджимання, підтягування, біг, перевероти, кидки, приземлення, керувати вагою тіла, присідання, випади, переміщення за колом, нахили, блоки, удари, поштовхи, зупинки, розбіг, зміна напрямку руху та піднімання/нахили.
Адаптація	Вимоги до фізичної підготовки
Оцінка та відповідь на загрози (ескалація сили)	Реагувати на контакт між військовослужбовцями, віджимання, підтягування, біг, перевероти, кидки, приземлення, керувати вагою тіла, присідання, випади, переміщення за колом, нахили, блоки, удари, поштовхи, зупинки, розбіги, зміна напрямку руху та піднімання/нахили, біг з навантаженням, стрибки, перекати, переповзання, підйоми, віджимання, підтягування, присідання, стрибки вперед, перевероти, зупинки, розбіги, зміна напрямку руху, піднімання/нахили та кидки.
Бойові навчання	Вимоги до фізичної підготовки
Реагування на контакт	Швидкий біг з навантаженням, стрибки, перекати, переповзання, віджимання, підтягування, присідання, перевероти, зупинки, розбіги, зміна напрямку руху, піднімання/нахили.
Евакуація постраждалого	Присідання, випади, згинання/розгинання/повороти тулуба, ходьба/біг, підняття та перенесення.

Таблиця 2 – Компоненти фізичної підготовки, необхідні для ефективного виконання бойових завдань

Компоненти фізичної підготовки	Використання ручних гранат	Використання індивідуальних засобів пересування	Переміщення з одного місця в інше	Рух під вогнем противника	Виконання бойових дій	Реагування на загрозу	Реагування на контакт з противником	Евакуація постраждалого
Сила								
Максимальна сила	x	x	x	x	x	x	x	x
Силова витривалість	x	x	x	x	x	x		x
Витривалість								
Анаеробна витривалість	x	x	x	x	x	x	x	x
Аеробна витривалість		x	x			x		x
Швидкість								
Оперативність дій	x	x	x	x	x	x	x	x
Рівновага сил	x	x	x	x	x	x	x	x
Взаємодія	x	x	x	x	x	x	x	x
Оперативність	x	x	x	x	x	x	x	x
Стратегія	x	x	x	x	x	x	x	x
Стійкість	x	x	x	x	x	x	x	x
Швидкість	x	x	x	x	x	x	x	x
Потенціал	x	x	x	x	x	x	x	x

військовослужбовця чи військового підрозділу має здатність розвивати фізичний потенціал кожного для досягнення максимальної продуктивності при виконанні військових завдань та бойових умінь [17, 18].

Шостий принцип «проведення підготовки на різних рівнях взаємопов'язано з завданнями бойової підготовки» – це одночасна підготовка більш ніж одного підрозділу за різними завданнями. Він є найбільш ефективним та дієвим способом підтримки професійного рівня у виконанні основних завдань при обмеженому часі та ресурсах. Всі багаторівневі методи навчання мають відмінні риси [19]:

- вимагають детального планування та координації з боку командирів та керівників кожного ешелону;
- підтримують бойовий задум, пов'язуючи індивідуальні та колективні бойові завдання з переліком питань, необхідних для виконання загального завдання підрозділу та в рамках великомасштабних навчальних заходів переліку завдань, необхідних для виконання спільної діяльності [20, 21];
- вони зазвичай навчають, принаймні, два підрозділи одночасно за окремими завданнями, необхідними для виконання загального завдання, та вимагають максимального використання виділених ресурсів й часу [22, 23].

Дискусія. Визначено, що головна мета Настанови з фізичної підготовки армії США полягає в розвитку військовослужбовців, які фізично здатні та готові виконувати свої службові завдання або брати участь у бойових діях. Для досягнення цієї мети керівники використовують таку систему навчання фізичної підготовки, щоб насамперед прагнути розвитку сили, витривалості і мобільності (швидкості) [24].

У керівних документах з фізичної підготовки у збройних силах США, що вказується у роботах українських вчених Романчука С.В., Одерова А.М. Ольхового О.М. та ін., зазначено, що фізична підготовка необхідна для забезпечення бойової готовності військовослужбовців та військових підрозділів [25].

У дослідженні доведено, що фізична підготовка допомагає військовослужбовцям та підрозділам

фізично бути успішними у проведенні операцій повного спектра. Іншими цілями навчання з фізичної підготовки є формування у військовослужбовців впевненості та волі до перемоги; зміцнення згуртованості при спільній роботі; поєднання агресивності, винахідливості та стійкості [26].

У роботах Борисенка В.В., Утенка В.А. підтверджено, що система навчання фізичної підготовки має бути побудована таким чином, щоб допомагати військовослужбовцям психологічно бути готовими до виконання завдань військової служби.

Підтверджено результати вітчизняних науковців, що за керівними документами, військовослужбовці повинні [27, 28] бути здатні виконувати необхідні обов'язки та підтримувати активність у ході бойових операцій. Аналіз Настанови виявив, що у сухопутних військах збройних сил США військовослужбовці, які пройшли підготовку у рамках фізичної підготовки, мають демонструвати високу мобільність, використовувати силу та витривалість для виконання основних військових навичок, таких як піші марші, біг на швидкості, стрибки, стрибки з опорою, скелелазіння, повзання, бойові дії та виживання у воді. Як й у роботах вітчизняних вчених, усі ці навички необхідні військовослужбовцю для особистої безпеки та ефективного виконання бойових завдань.

Висновки. У статті представлений матеріал, що відображає основні вимоги та принципи фізичної підготовки, які пред'являються командуванням армії США до військовослужбовців сухопутних військ, національної гвардії, а також до військовослужбовців, що знаходяться в резерві та щорічні збори.

Настанова (FM-7-22) складається з трьох основних частин, десяти розділів та п'яти додатків, в яких описані цілі, завдання, вимоги до фізичної підготовки військовослужбовців армії США, наведені програми тренувань, розписані завдання та обов'язки керівників занять фізичної підготовки.

Перспективами подальших досліджень стане створення стійкої мотивації до здорового і продуктивного способу життя, формування потреби у фізичному самовдосконаленні, якісної організації та змістовного наповнення систем фізичної підготовки у ЗС України за зразком Збройних Сил держав-членів НАТО.

References

1. Oderov A, Klymovych V, Romanchuk S, Dunets-Lesko A, Liudovyk T, Lishchuk V, et al. Combat army system – as a means of increasing and improving the physical fitness of servicemen of the armed forces. *Visnyk Kamyanets-Podilskoho natsionalnoho universytetu imeni Ivana Ohiyenka. Fizychnye vykhovannya, sport i zdorovya lyudyny*. 2021;22(2021):5-10. doi: 10.32626/2309-8082.2021-22.15-10
2. Borysenko VV, Samoylenko OM. *Organizatsiynna struktura Ministerstva oborony USA* [Organizational structure of the US Department of Defense]. *Viyskova osvita*. Kh: Osnova; 2012. p. 247-252. [Ukrainian]

3. Anzhersky S. Sukhoputnye voyska USA [US Army]. *Zarubezh voen obozr.* 1995;3:16-20. [Russian]
4. NATO is preparing World War III? [Electronic resource]. Available from: <http://www.electorat.info/blog/8649.html>
5. Groshev Y. Boevaya podgotovka v Sukhoputnykh voyskakh USA (Pryntsypy obuchenyya y formy organizatsyy uchenogo protsessa) [Combat training in the US Army (Principles of training and forms of organization of the scientific process)]. *Zarubezh voen obozr.* 1988;10:19-23.
6. The Army Physical Fitness Program. *Army Training and Leader Development.* 2017 Dec;AR350-1:17-19.
7. Glazunov NK. Strategycheskiye kontseptsyy y razvitye vooruzhennykh syl Severoatlanticheskogo soyuza [Alliance Strategic Concepts and Development]. *Voen yst zhurn.* 1978;11:80-86. [Russian]
8. Headquarters Department of the Army. *Physical Fitness Training (Washington DC).* 1992 September 30;FM21-20:14-26.
9. Ryabchuk V. Fyzycheskaya podgotovka v VMS USA [Physical training in the US Navy]. *Voenn vestn.* 1993;9:81-86. [Russian]
10. Utenko VN, Shchegolev VA, Lutchenko NG. *Fyzycheskaya podgotovka v ynostrannykh armiyakh* [Physical training in foreign armies]. Ucheb posob. L: VDKYFK; 1997. 33 p. [Russian]
11. Army Training and Evaluation Program № 17 – 237 – 10 – MTP: Mission Training Plan for the Tank Platoon. *Headquarters Department of Army 25.09.1996.* Washington DC; 1996. 401 p.
12. *The Army Weight Control Program.* 1992 Aug; AR 600-9: 22-56.
13. Army Combat Fitness Test. Information and Resources. Available from:
14. <http://www.army.com/content/new-fitness-and-combat-readiness-tests/>
15. Oderov A, Korchagin M, Romanchuk S. Correlation of Physical Fitness and Professional Military Training of Servicemen. *SportMont.* 2020;18(2):79-82. doi: 10.26773/smj.200612.
16. Oderov A, Shlyamar I, Baldetsky A. System of inspection and assessment of physical fitness of servicemen of the Armed Forces of foreign states. *Young sports science of Ukraine.* 2013;17(2):109-113.
17. Romanchuk S, Romanchuk V. Fizychna pidhotovka v sukhoputnykh viys'kakh zbroynykh syl providnykh derzhav NATO [Physical training in the ground forces of the leading forces of NATO]. *Moloda sportyvna nauka Ukrayiny.* 2010;14(2):302. [Ukrainian]
18. Berkutov S. Vliyanye opyta lokalnykh voyn na stroytelstvo vooruzhennykh syl USA [The influence of the experience of local wars on the construction of the US armed forces]. *Voen-yst zhurn.* 1986;1:66-73. [Russian]
19. Stability Operations and Support Operations. US. *Headquarters Departure of the Army (Washington DC).* 2003;FM3-07:7-16.
20. Dorofeev VA, Nesterov AA. *Systema proverky y otsenky fyzycheskoy podgotovky vooruzhennykh syl stran NATO* [The system of verification and assessment of physical fitness of the armed forces of NATO countries]. L: VYFK; 1990. 54 p. [Russian]
21. Oderov A, Romanchuk S, Fedak S, Kuznetsov M, Petruk A, Dunets-Lesko A, et al. Innovative approaches for evaluating physical fitness of servicemen in the system of professional training. *J Physical Edu Sport.* 2017;17(3):23-27.
22. *Army Command, Leadership, and Management: Theory and Practice.* US Army War College, Carlisle Barracks, Pennsylvania; 1995. 465 p.
23. *Sportschule der Bundeswehr.* Available from: <http://www.sportschule.bundwehr.de>
24. Schegolev VA, Ryabchuk VV. The experience of organizing sports work of the armed forces of leading NATO countries. *Actual problems of physical and special training of law enforcement agencies.* 2009;4:156-161.
25. U.S. Army. Available from: www.army.mil
26. Klymovych V, Korchagin M, Olkhovyi O, Romanchuk S, Oderov A. Motivation of forming students healthcare culture on principles of interdisciplinary integration. *SportMont.* 2019;17(3):79-83. doi: 10.26773/smj.191017
27. Korchagin MV, Yur'yev SO. Profesiyno spryamovana fizychna pidhotovka viys'kovosluzhbovtiv [Professionally oriented physical training of servicemen]. *Materialy II Mizhnarodnoyi nauk-prakt konf «Suchasni tendentsiyi ta perspektyvy rozvytku fizychnoyi pidhotovky i sportu u Zbroynykh Sylakh Ukrayiny, pravookhoronnykh orhanakh, ryatuvальnykh ta inshykh spetsial'nykh sluzhb na shlyakhu yevroatlantychnoyi intehtatsiyi Ukrayiny».* Kyiv; 14-15 lyutoho 2019 r. K: NUOU; 2019. s. 92-93. [Ukrainian]
28. Oderov AM, Klymovych VB, Pidteleychuk RV, Dobrovol's'kyy VB, Korchagin MV. Osoblyvosti orhanizatsiyi ta zmistovne napovnennya system fizychnoyi pidhotovky u zbroynykh sylakh derzhav-chleniv NATO ta Ukrayiny [Peculiarities of Organization and the Content of Physical Training Systems in the Armed Forces of NATO Member States and Ukraine]. *UJMBS.* 2020;2(24):271-280. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.02.271
29. Oderov A, Klymovych V, Romanchuk S. Experimental Results of the Psychophysical Endurance Development of the Military Professionals. *J Physical Educ Sport.* 2021;21(Suppl 2):1076-1083. doi: 10.7752/jpes.2021.s2135

UDC 796.011.3

Physical Training Principles for US Land Military Service Personnel according to FM-7-22**Romanchuk S. V., Oderov A. M., Tychyna I. V., Klymovych V. B.,****Homanyuk S. V., Baldetskiy A. A., Smovzh M. A.**

Abstract. *The purpose of the work* was to study the structure and content of the Guidelines for Physical Training of the US Army. To solve the goal, the following tasks were formed: to analyze the main components of the guiding document, their tasks and directions of implementation; to determine the basic principles of organization and content of physical training in the ground forces of the US armed forces.

Materials and methods. The main materials were scientific articles, archival data, guidelines on the organization, structure and content of physical training in the armed forces of NATO and the United States. To achieve this goal, a set of general scientific research methods was used. First of all, we used the story because it allows us to describe a wide range of issues. At the same time, the use of different sources of information helped to minimize subjective views and judgments, but they preferred literary and documentary sources, using a critical approach to their choice. The formation of a circle of literature sources was carried out after their search in the Scopus, SPORT Discus, Web of Science database. The temporal aspect of the appearance of information on certain topics was also taken into account. Similarly, there was a direct study of printed literature sources, including information from journal articles on lists of used literature. In total, more than 60 sources of information were analyzed, followed by a final review and 28 sources of literature, including 10 foreign authors, the material of which was processed using general scientific methods. With the help of the method – theoretical analysis and generalization of scientific and methodological literature, we obtained scientific information on the research topic.

Results and discussion. The work determines that the Physical Training Manual consists of three main chapters, which reveal the methodology for organizing physical exercises with military personnel. We have isolated seven principles, according to which the content of physical training classes is formed at different stages of military service and its various conditions. The main direction of all principles is the interdependence of the physical readiness of military personnel and the effectiveness of the performance of combat training tasks.

Conclusion. It has been proved that the opinion of the majority of domestic experts on the formation of the content of forms of physical training in the Armed Forces of Ukraine does not differ significantly from the provisions of the governing documents on the physical training of the US Armed Forces.

Keywords: physical readiness, military personnel, organization, control, physical training, system.

ORCID and contributionship:Serhii Romanchuk: 0000-0002-2246-6587 ^{D, F}Artur Oderov : 0000-0002-7791-0825 ^{B, D}Iryna Tychyna : 0000-0003-2793-1668 ^CVolodymyr Klymovych : 0000-0003-4678-5002 ^ASerhii Homaniuk : 0000-003-4140-3415 ^EAndriy Baldetskiy : 0000-0001-6979-066X ^EMykhailo Smovzh : 0000-0003-4360-9003 ^B

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Artur Oderov**

National Academy of the Army,

Physical Education, Special Physical Training and Sports Department

32, Heroes Maidana Str., Lviv 79026, Ukraine

tel: +3080930042437, e-mail: stroyova@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.01.331

УДК 796.012.1:612.821-057.875-055.2

Коробейнікова Л. Г., Муса Джаміль С. А.

ВПЛИВ ЯКІСНОГО СПІВВІДНОШЕННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВКИ ТА ПРОФЕСІЙНО-ПРИКЛАДНОЇ НА УДОСКОНАЛЕННЯ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СТУДЕНТОК-ДИЗАЙНЕРІВ

Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна

Мета дослідження – визначення якісного співвідношення загальної фізичної підготовки та професійно-прикладної щодо впливу на процес удосконалення психофізіологічних властивостей студенток-дизайнерів.

Матеріали і методи. Використовувалась тестова батарея для оцінки професійно-значущих властивостей. Оцінювалась швидкість зорово-моторної реакції; комплексного тесту, спрямованого на визначення точності різноспрямованих швидкісно-силових рухів за певний час (за комп'ютерною програмою «Психофізіолог»); статична, динамічна рівновага; розподіл уваги; обсяг оперативної пам'яті; швидкість оперативного мислення; швидкість перемикання, зосередженість уваги та точність виконання завдання визначалися на спеціальному пристрої.

Результати. Дослідження показали, що у студенток контрольної групи під впливом традиційної програми з фізичного виховання (без елементів професійно-прикладної фізичної підготовки) за час педагогічного експерименту показники професійно-значущих властивостей достовірно змінилися на 15%.

Експериментальна програма з фізичного виховання з 75% засобів професійно-прикладної фізичної підготовки, так само як і програма з 50% засобів професійно-прикладної фізичної підготовки, є більш ефективною і професійно-орієнтованою, ніж експериментальна програма з 25% засобів професійно-прикладної фізичної підготовки та традиційна для закладів вищої освіти. Проте друга експериментальна програма з фізичного виховання виглядає за групою проаналізованих показників оптимальнішою, ніж третя експериментальна програма, оскільки в ній достовірно більшість властивостей змінюється позитивно і мають краще якісне вираження.

Висновки. Найбільш ефективною виявилася експериментальна програма № 2, де реалізовувалось 50% професійно-прикладної фізичної підго-

товки. Її реалізація дала змогу спостерігати достовірне поліпшення 60% показників загальнофізичної підготовки у студенток ЕГ₂. Психофізіологічні властивості студенток цієї групи більше виражені у порівнянні з іншими групами.

Ключові слова: дизайнери, психофізіологічні властивості, професійно-прикладна фізична підготовка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено згідно Зведеного плану науково-дослідних робіт у сфері фізичної культури і спорту «Технології психолого-педагогічного супроводу та розвитку суб'єктів спортивної діяльності», № державної реєстрації 0116U001627.

Вступ. В Україні особливої популярності набувають творчі професії. В той же час є дані про недостатній рівень фізичної підготовленості, стан здоров'я і трудову діяльність фахівців подібного профілю. В процесі навчання в університеті формування професійних якостей майбутніх дизайнерів є одним з найважливіших завдань [1, 2]. Професія дизайнера, хоча і продовжує залишатися творчою, вимагає ряду умінь і навичок до точного диференціювання, відтворення, відмірювання просторових, силових і часових параметрів руху, м'язових зусиль, рівноваги, до розподілу та інтенсивності уваги, а також до хорошої орієнтації у просторі [3, 4]. Підготовка фахівця в університеті включає цілий ряд педагогічних аспектів, у тому числі і професійно-прикладну фізичну підготовку [5, 6, 7]. У зв'язку з цим виникає необхідність вдосконалення навчального процесу майбутніх фахівців творчих професій, зростання їх інтересу і потреби у фізкультурно-спортивній діяльності.

Мета дослідження – визначення якісного співвідношення загальної фізичної підготовки та професійно-прикладної щодо впливу її на процес удосконалення психофізіологічних властивостей студенток-дизайнерів.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженнях взяли участь студентки Київського національного університету технологій та дизайну у кількості 70 чоловік, які були поділені на 4 групи. Першу контрольну групу (КГ) склали 17 дівчат першого курсу, друга група була експериментальною (ЕГ1) у кількості 18 дівчат, а третя і четверта також експериментальні групи (ЕГ2) і (ЕГ3) відповідно по 16 та 19 студенток. Всі вони навчалися протягом року на першому курсі, впродовж якого проводились дані дослідження.

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожна учасниця підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасниць.

Тестування контрольної і експериментальних груп проводилося на початковому і завершальному етапах експерименту, який тривав впродовж усього навчального року 2019-2020. Було використано тестову батарею для оцінки професійно-значущих властивостей. Вона складалася з тестів на оцінювання швидкості зорово-моторної реакції (простої та складної); комплексного тесту, спрямованого на визначення точності різноспрямованих швидкісно-силових рухів за певний час (за комп'ютерною програмою «Психофізіолог»); визначення статичної рівноваги (проба Ромберга, поза «Лелеки»); оцінювання динамічної рівноваги за тестом «Повороти на гімнастичній лавці»; визначення розподілу уваги (тест «Відшукування чисел»); обсяг оперативної пам'яті (тест «Кількість чоловічків»); визначення розподілу уваги та швидкості оперативного мислення (тест «Складання пазлів за певний час»); тест на швидкість оперативного мислення («Кубики Косса»); швидкість, перемикання, зосередженість уваги та точність виконання завдання визначалися на спеціальному пристрої [8, 9].

Ця батарея тестів дала змогу проаналізувати особливості динаміки показників фізичної підготовленості та функціонального стану окремих систем організму студенток під впливом різних програм занять з фізичного виховання з елементами професійно-прикладної фізичної підготовки (ППФП). З метою оцінювання ефективності альтернативних програм фізичного виховання з елементами ППФП був організований 8-місячний педагогічний експеримент.

Результати дослідження. Дослідження показали, що у студенток контрольної групи під впливом традиційної програми з фізичного виховання (без елементів ППФП) за час педагогічного експерименту показники професійно-значущих властивостей

достовірно змінилися на 15% У студенток експериментальних груп спостерігалися більш виражені зміни психофізіологічних показників професійно-значущих властивостей. (табл. 1).

Таблиця 1 – Зміни показників професійно-значущих властивостей студенток КГ на початку (1) та наприкінці (2) педагогічного експерименту (n=18)

Показники	$\bar{X} \pm S$	
	1	2
Статична рівновага, с	18,60±2,33	22,10±2,31
Динамічна рівновага, с	11,34±2,11	13,20±1,97
Проста зорово-моторна реакція, мс	226±11	190±9
Час складної зорової реакції, мс	483±12	469±12
Загальний час СЗМР, мс	470±12	452±11
Швидкість оперативного мислення, бали	43,90±3,3	45,50±3,2
Швидкість уваги, к-ть	17,50±2,8	17,10±2,7
Розподіл уваги, хв.	5,70±0,13	5,60±0,11
Механічне запам'ятовування, к-ть	6,20±0,13	6,40±0,12
Розподіл уваги та швидкість оперативного мислення, хв.	13,00±0,25	13,33±0,22
Комплексний координаційний тест, у.о.	37,90±3,40	38,50±3,41

Причому, якщо за 8 показникам ці зміни були позитивними, то за 3 показниками (швидкості уваги, розподіл уваги та швидкість оперативного мислення) – негативні. Підвищення результатів в пробах і тестах сталися у межах встановлених норм. Найбільш суттєві зрушення у студенток КГ спостерігалися за показниками статичної рівноваги, простої зорово-моторної реакції (ПЗМР) та динамічної рівноваги.

У студенток експериментальних груп спостерігалися більш виражені зміни психофізіологічних показників професійно-значущих властивостей.

У групі ЕГ₁ під впливом програми з фізичного виховання з елементами ППФП виявляється достовірне поліпшення прояву показників професійно-значущих властивостей на 45%. Найбільш суттєві позитивні зміни відзначалися за показниками статичної і динамічної рівноваги, швидкості уваги, ПЗМР і механічного запам'ятовування (табл. 2).

Таким чином, застосування 25% засобів ППФП до традиційної програми для закладів вищої освіти (ЗВО), призводить до більш виражених змін у значеннях професійно-значущих показників, ніж це спостерігалось під впливом традиційної програми.

У студенток другої експериментальної групи (ЕГ₂) виявляються більш виражені достовірно кількісні зміни показників професійно-значущих

Таблиця 2 – Зміни показників професійно-значущих властивостей студенток ЕГ₁ на початку (1) та наприкінці (2) педагогічного експерименту (n=16)

Показники	$\bar{X} \pm S$	
	1	2
Статична рівновага, с	18,40±2,41	20,40±2,33
Динамічна рівновага, с	11,89±2,22	12,90±1,99
ПЗМР, мс	228±12	214±11
Час СЗМР, мс	485±14	435±13
Загальний час СЗМР, мс	471±14	433±13
Швидкість оперативного мислення, бали	43,80±3,5	44,90±3,3
Швидкість уваги, к-ть	17,60±2,5	18,60±2,4
Розподіл уваги, хв.	5,76±0,15	5,50±0,11
Механічне запам'ятовування, к-ть	6,10±0,14	7,20±0,13
Розподіл уваги та швидкість оперативного мислення, хв.	13,18±0,33	13,00±0,22
Комплексний координаційний тест, у.о.	37,80±3,6	39,20±3,38

властивостей. Це завдяки реалізації експериментальної програми з фізичного виховання із збільшенням (50%) обсягом засобів ППФП. Ці зміни торкнулися 95% проаналізованих показників, що реєструвалися (табл. 3). Виняток становили лише показники швидкості уваги, які збільшилися лише на 4,6%.

Таблиця 3 – Зміни показників професійно-значущих властивостей студенток ЕГ₂ на початку (1) та наприкінці (2) педагогічного експерименту (n=17)

Показники	$\bar{X} \pm S$	
	1	2
Статична рівновага, с	19,70±2,44	24,40±2,19
Динамічна рівновага, с	11,29±2,15	16,70±2,00
ПЗМР, мс	224±12	150±10
Час СЗМР, мс	481±13	415±13
Загальний час СЗМР, мс	475±13	422±13
Швидкість оперативного мислення, бали	43,70±3,7	49,60±3,4
Швидкість уваги, к-ть	17,40±2,9	18,20±2,9
Розподіл уваги, хв.	5,80±0,15	5,44±0,13
Механічне запам'ятовування, к-ть	6,16±0,15	7,20±0,13
Розподіл уваги та швидкість оперативного мислення, хв.	13,08±0,24	9,24±0,29
Комплексний координаційний тест, у.о.	38,10±3,6	44,40±3,45

Найбільші зрушення сталися в показниках тестів статичної рівноваги (+30,1%), динамічної рівноваги (+47,9%), розподілу уваги і швидкості оперативного мислення (+29,3%), ПЗМР (+33,0%).

Можна зазначити, що друга експериментальна програма має більш ефективний вплив на прояв професійно-значущих властивостей студенток.

Порівняльний аналіз зміни показників професійно-значущих властивостей студенток третьої експериментальної групи (ЕГ₃) на початку та наприкінці педагогічного експерименту дав підстави встановити, що програма з фізичного виховання з 75% засобів ППФП призводить до незначних змін у порівнянні з другою програмою (табл. 4).

Таблиця 4 – Зміни показників професійно-значущих властивостей студенток ЕГ₃ на початку (1) та наприкінці (2) педагогічного експерименту (n=19)

Показники	$\bar{X} \pm S$	
	1	2
Статична рівновага, с	18,50±2,37	22,10±2,31
Динамічна рівновага, с	11,37±2,21	13,20±1,97
ПЗМР, мс	227±13	190±9
Час СЗМР, мс	487±13	457±10
Загальний час СЗМР, мс	477±9	452±13
Швидкість оперативного мислення, бали	44,00±3,1	47,60±3,3
Швидкість уваги, к-ть	17,52±2,4	18,00±2,2
Розподіл уваги, хв.	5,66±0,11	5,50±0,14
Механічне запам'ятовування, к-ть	6,19±0,12	6,80±0,12
Розподіл уваги та швидкість оперативного мислення, хв.	12,88±0,24	12,25±0,34
Комплексний координаційний тест, у.о.	38,40±3,30	43,10±3,72

Зокрема, до них відносяться показники статичної і динамічної рівноваги, ПЗМР, комплексного координаційного тесту, механічного запам'ятовування, швидкості оперативного мислення.

Таким чином, експериментальна програма з фізичного виховання з 75% засобів ППФП, так само як і програма з 50% засобів ППФП, є більш ефективною і професійно-орієнтованою, ніж експериментальна програма з 25% засобів ППФП та традиційна для закладів вищої освіти. Проте друга експериментальна програма з фізичного виховання виглядає за групою проаналізованих показників оптимальнішою, ніж третя експериментальна програма, оскільки в ній достовірно більшість ознак змінюється позитивно і мають краще якісне вираження.

Обговорення результатів дослідження. Виконання професійних обов'язків вимагає від фахівців творчих професій прояву загальної витривалості та сили м'язів спини, шиї, живота і рук (особливо кистей), що дає змогу вважати вказані якості професійно-важливими [3, 10]. З числа професійних психофізіологічних функцій слід виділити: увагу (розподіл, обсяг), пам'ять, урівноваженість, комунікабельність, стійкість до стресів тощо [11, 12].

Ряд досліджень свідчить про те, що успішність оволодіння конкретними професійними навичками залежить від рівня загальної та спеціальної фізичної підготовки людини [8, 10, 13].

Ряд інших авторів при визначенні змісту профільного фізичного виховання рекомендують навчати студентів прийомам і навичкам, які імітують виробничі операції майбутніх професій за характером, темпом, ритмом [1, 2, 10]. Вважаємо, що такий підхід науковців є дискусійним, адже в такому випадку фізичні вправи втрачають свій початковий зміст та перетворюються в імітацію робочих рухів і не досягають поставленої мети.

Також існують дані [3, 6, 7], які вказують про те, що точність м'язових відчуттів - найважливіший компонент руху при формуванні рухових навичок. Ряд вчених вказують на те, що значну роль у точності м'язових зусиль відіграє рухливість у суглобах, у результаті якої покращується можливість здійснювати рухи більш якісно.

За чотири роки навчання у студенток-дизайнерів знижується рівень розвитку тонкої моторики рук, такої необхідної для професії дизайнера, а також залишаються у них на низькому рівні розвиток здібності орієнтуватися у просторі, складаючи з окремих елементів єдине ціле.

Як показали дані дослідження, фізичне виховання студенток-дизайнерів базується на їх різнобічній фізичній підготовці, не підміняючи і не змінюючи її. Важливість такого поєднання визначається рядом об'єктивних закономірностей формування фізичних і психічних якостей людини [5, 10, 12].

На основі отриманих даних кореляційного аналізу була розроблена експериментальна програма з фізичного виховання. Аналіз результатів проведеного дослідження дає підстави стверджу-

вати, що для оптимізації навчального процесу і поліпшення рівня розвитку професійно-значущих властивостей організму, необхідних для успішної роботи майбутньому дизайнеру, необхідно до занять з фізичного виховання цілеспрямовано включати професійно-прикладну фізичну підготовку у обсязі 50%.

Висновки

1. У студенток експериментальної групи 1 реалізація інноваційної програми із 25% засобів ППФП привела до позитивних змін психофізіологічних показників у порівнянні з контрольною групою.
2. Аналіз динаміки показників фізичної підготовленості та психофізіологічних показників студенток, які брали участь в реалізації програм з фізичного виховання з різним співвідношенням засобів загальнофізичної підготовки (ЗФП) і ППФП, дав можливість встановити неоднакову міру їх впливу на контрольовані психофізіологічні показники і показники фізичної підготовленості.
3. Найбільш ефективною виявилася експериментальна програма №2 (50% ППФП). Її реалізація дала змогу спостерігати достовірне поліпшення 60% показників ЗФП у студенток ЕГ₂. Психофізіологічні показники у студенток цієї групи більше виражені у позитивному напрямку.
4. Середню ефективність мала експериментальна програма №3, де реалізовувалася інноваційна програма із 75% засобів ППФП. Перевага ж над показниками студенток інших груп тут не спостерігалася. У психофізіологічних показниках достовірне поліпшення відзначалося за дещо меншим числом показників, ніж в групі ЕГ₂, але більшим, ніж в групі ЕГ₁ і контрольній. Так, в цій групі достовірно покращало 60% показників.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується впровадження результатів дослідження у підготовку спеціалістів різних професій з пошуком оптимальних підходів, з метою удосконалення процесу професійного становлення.

References

1. Kolumbet OM, Maksymovych NY. *Profesiyno-prykladna fizychna pidhotovka studentiv* [Professional and applied physical training of students]. Navch-metod posibnyk. K: KMPU; 2009. 144 p. [Ukrainian]
2. Pilipey LP. *Profesiyno-prikladna fizychna pidgotovka studentiv: monografiya* [Professionally-applied physical training of students: monograph]. Sumi: UABS NBU; 2009. 588 p. [Ukrainian]
3. Korobeynikova LG, Musa DC, Perepilitcha AV, Richok TM, Aksutin VV. Obgruntuvannya spetsializgovanoi fizichnoy pidgotovki specialistov tvorchih profesiy [The Justification of Specialized Physical Training of Creative Sphere Specialists]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2019;4(5):384-389. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs04.05.384
4. Korobeynikov GV. *Psikhofiziologicheskaya organizatsiya deiatel'nosti cheloveka* [Psychophysiological organization of human activities]. Belaya Cerkov: BNAU; 2008. 254 p. [Russian]

5. Polyanskiy VP. *Teoretiko-metodicheskiye osnovy sovershenstvovaniya prikladnoy fizicheskoy kul'tury (ee soderzhaniya i form) v sovremennom obshchestve* [Theoretical and methodological foundations for the improvement of applied physical culture (its content and forms) in modern society]. Abstr. Dr.Sci. (Ped.). M; 1999. 62 p. [Russian]
6. Bozhyk MV. *Profesiyno-prykladna fizychna pidhotovka maybutnikh vchyteliv-predmetnykiv* [Professional and applied physical training of future subject teachers]. *Teoriya ta metodyka fizychnoho vykhovannya*. 2009;9:17-9. [Ukrainian]
7. Volkov VA. *Osnovy profesiyno-prykladnoyi fizychnoyi pidhotovky student-s'koyi molodi* [Fundamentals of professional and applied physical training of student youth]. K: Znannya Ukrainy; 2004. 508 p. [Ukrainian]
8. Kolumbet OM. *Profesiyno-prykladna fizychna pidhotovka studentiv vyshchyykh tekhnichnykh navchal'nykh zakladiv* [Professional and applied physical training of students of higher technical educational institutions]. Navch posibnyk. K: KNUTD; 2016. 196 p. [Ukrainian]
9. Korobeynikov G, Pristupa E, Korobeynikova L, Briskin U. *Otsinyuvannya psykho-fiziologichnykh staniv u sporti* [Evaluation of physiological conditions in sport]. Lviv: LDUFK; 2013. 311 p. [Ukrainian]
10. Boreyko NYu. *Pedahohichni umovy profesiyno-prykladnoyi fizychnoyi pidhotovky studentiv vyshchyykh navchal'nykh zakladiv* [Pedagogical conditions of professional and practical physical education of students of higher educational institutions]. Abstr. PhD. (Ped.). Luhansk; 2008. 22 p. [Ukrainian]
11. Logkin GV, Noskova OV, Tolkunova IV. *Psihologiya zdorovya cheloveka* [Psychology of human health]. Uchebnoe posobie. Sevastopol: Veber; 2003. 257 p. [Russian]
12. Solov'yeva VP. *O differentsirovannom podkhode k otsenke napryazhennosti umstvennogo truda. Fiziologiya truda* [On a differentiated approach to assessing the intensity of mental labor. Physiology of labor]. M; 1973. p. 332-324. [Russian]
13. Kabachkov VA, Polyevskyy SA, Burov AE. *Professyonal'naya fizycheskaya kul'tura v sisteme nepreryvnoho obrazovannya molodezhy* [Professional physical culture in the system of continuous education of youth]. M: Sovetskyy sport; 2010. 257 s. [Russian]

UDC 796.012.1:612.821-057.875-055.2

The Influence of Qualitative Relationship between General Physical Training and Professionally-Applied Training on the Improvement of Psycho-Physiological Properties of Female Students-Designers

Korobeynikova L. G., Musa Djamil S. A.

Abstract. *The purpose of the study was to determine the qualitative ratio of general physical training and professional-applied training to the impact on the process of improving the psycho-physiological properties of female students-designers.*

Materials and methods. Testing of control and experimental groups was conducted at the initial and final stages of the experiment, which lasted throughout the school year of 2019-2020. A test battery was used to evaluate professionally significant properties. It consisted of tests to assess the speed of visual-motor response; a comprehensive test aimed at determining the accuracy of multidirectional speed and power movements over time (according to the computer program "Psychophysicologist"); determination of static equilibrium; assessment of dynamic equilibrium; determining the distribution of attention; the amount of short term memory; determining the distribution of attention and speed of operational thinking; speed, switching, concentration and accuracy of the task were determined on a special device.

In order to evaluate the effectiveness of alternative physical education programs with elements of professional and applied physical training, an 8-month pedagogical experiment was organized.

Results and discussion. Studies have shown that in students of the control group under the influence of traditional physical education program (without elements of professional and applied physical training) during the pedagogical experiment the indicators of professionally significant properties changed significantly by 15%.

In the experimental group 1 under the influence of the program of physical education with elements of professional and applied physical training, there is a significant improvement in the manifestation of indicators of professionally significant properties by 45%. The most significant positive changes were observed in terms of static and dynamic balance, speed of attention, simple visual-motor reaction and mechanical memory.

The students of the second experimental group show more pronounced and significantly quantitative changes in the indicators of professionally significant properties. This is due to the implementation of an experimental program of physical education with an increased (50%) amount of professional and applied physical training. These changes affected 95% of the analyzed indicators registered. The only exception was the indicators of the speed of attention, which increased by only 4.6%.

It can be noted that the second experimental program has a more effective impact on the manifestation of professionally significant characteristics of female students.

A comparative analysis of changes in the indicators of professionally significant characteristics of students of the third experimental group at the beginning and end of the pedagogical experiment gave grounds to establish that the physical education program with 75% of professional and applied physical training, leads to minor changes compared to the second program.

In particular, these include indicators of static and dynamic equilibrium, simple visual-motor reaction, comprehensive coordination test, mechanical memorization, speed of operational thinking.

Thus, the experimental program on physical education with 75% of professional and applied physical training, as well as the program with 50% of professional and applied physical training, is more effective and professionally oriented than the experimental program with 25% of professional and applied physical training, and traditional for higher education institutions. However, the second experimental program in physical education looks more optimal in terms of the group of analyzed indicators than the third experimental program, because in it most of the features change positively and have a better quality expression.

Conclusion. The experimental program 2 (50% of professional and applied physical training) proved to be the most effective. Its implementation made it possible to observe a significant improvement of 60% of general physical training indicators in the students of experimental group 2. Psychophysiological indicators in students of this group are more pronounced in a positive direction.

Keywords: designers, psychophysiological properties, professional and applied physical training.

ORCID and contributionship:

Lesia G. Korobeynikova : 0000-0001-8648-316X ^{A,B,D,E,F}

Musa Djamil : 0000-0002-2086-9120 ^{C,D,F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Lesia G. Korobeynikova

National University of Ukraine on Physical Education and Sport,
Psychology and Pedagogy Department
1, Fizkulturna St., Kyiv 03150, Ukraine
tel: +380951392054, e-mail: korlesia.66@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ТА ФІЗИЧНА ПІДГОТОВЛЕНІСТЬ УЧНІВ СЕРЕДЬНОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ ЗАГАЛЬНООСВІТНІХ ШКІЛ м. ЛЬВОВА

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна

Мета – визначити особливості фізичного розвитку та фізичної підготовленості учнів середнього шкільного віку.

Матеріали і методи. У дослідженні брали участь учні середнього шкільного віку загальноосвітніх шкіл м. Львова. Було залучено 254 учнів 5–8-х класів. Теоретичний аналіз і узагальнення даних науково-методичної літератури та інтернет-ресурсів проводився з метою вивчення проблемних питань у фізичному вихованні учнів середнього шкільного віку. У ході дослідження застосовано педагогічне тестування та антропометричні вимірювання. Проведено тестування фізичної підготовленості, а саме для оцінки рівня розвитку швидкості використано тест у бігу на 60 м, витривалості – біг на 1500 м та швидкісно-силових показників – стрибок у довжину з місця. Оцінка фізичної підготовленості проводилась за методикою Т. Ю. Круцевич (метод індексів). Швидкісний індекс розраховувався співвідношенням довжини тіла учня до результату у бігу на 60 м, швидкісно-силовий індекс – співвідношення довжини тіла до результату у стрибку в довжину з місця, індекс витривалості – співвідношенням добутку довжина тіла і результату в бігу на 1500 м до маси тіла.

Результати та висновки. Встановлено, що більшість антропометричних показників учнів 5–8-х класів відповідають нормам фізичного розвитку дітей середнього шкільного віку. Виявлено, що в дівчат і хлопців 5-6-х класів суттєвих між статевих розбіжностей у показника фізичного розвитку не виявлено. У хлопців 7-8-х класів показники зросту суттєво переважали над показниками дівчат. У дівчат 8-х класів виявлено дещо вище норми вагових показників. Встановлено, що в учнів 5-6-х класів швидкість характеризується середнім рівнем розвитку (3,47 – 3,56 ум.од. у дівчат та 3,68 – 3,70 ум.од. у хлопців). Швидкісно-силові показники відповідають середньому рівню розвитку у хлопців та дівчат 5-х класів (1,08 ум.од., 0,94 ум.од.

відповідно). У хлопців 6-х класів виявлено середній рівень швидкісно-силових показників (1,13 ум.од.), а у дівчат вище від середнього рівня (1,08 ум.од.). В учнів 7-х класів зафіксовано середній рівень розвитку швидкості, витривалості та швидкісно-силових показників, окрім хлопців за швидкісно-силовим індексом, де результати відповідають нижчим від середнього рівнем (1,05 ум.од.). У дівчат 8-х класів встановлено низький рівень витривалості (0,8 ум.од.). Виявлено, що у хлопців 8-х класів – середній рівень розвитку швидкісно-силових показників (1,15 ум.од.), рівень швидкості відповідає вище від середнього рівня розвитку (3,90 ум.од.), а витривалість – нижче від середнього рівня (1,09 ум.од.).

Ключові слова: фізичний розвиток, фізичні якості, учні, середній шкільний вік, фізичне виховання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно з темою «Теоретико-методичні основи формування освітніх компетентностей, рухової активності, фізичної підготовленості різних груп населення в умовах нових викликів» Зведеного плану науково-дослідної роботи Львівського державного університету фізичної культури імені Івана Боберського на 2021–2024 рр. (протокол засідання вченої ради № 4 від 09.02.2021 р.).

Вступ. Ключовою характеристикою рухової активності є фізична підготовленість, сформованість фізичних якостей, які сприяють ефективній життєдіяльності людини та її фізичному здоров'ю [1]. Такі фактори, як інтенсифікація навчального процесу та науково-технічний прогрес не сприяють досягненню необхідного рівня фізичного розвитку школярів. За результатами досліджень [2, 3] кількість дітей з хронічними захворюваннями за останні 10 років зросла з 45 до 70%. За останні роки збільшилась кількість респіраторно-вірусних

інфекцій до 7 разів на рік, захворюваність органів шлунково-кишкового тракту в школярів зростає майже 1,4 рази, ендокринної системи у 2 рази [3, 4]. У 70-90% дітей шкільного віку простежується порушення постави, з'ясовано що найбільшу кількість учнів з вадами постави зафіксовано в дітей саме у віці 13-14 років. Численні дослідження проблеми кризового стану здоров'я школярів сьогодення доводять, що однією з основних причин є дефіцит фізичної активності [5, 6, 7]. Як стверджують науковці Bodnar I., Petryshyn Y., Solovey A. et al. [8, 9], лише 13% громадян України мають достатній рівень рухової активності.

Фізичне виховання в загальноосвітній школі може бути ефективним за умови врахування вікових та індивідуальних особливостей фізичного розвитку дітей [10, 11]. У кожному віковому періоді фізичний розвиток дітей характеризується певним комплексом пов'язаних між собою та із зовнішнім середовищем морфо-функціональних властивостей організму та запасом фізичних можливостей [12]. Середній шкільний вік є сенситивним для розвитку більшості фізичних якостей та формування рухових вмінь і навичок. У цьому віці спостерігаються високі темпи зростання фізичної підготовленості, які певною мірою відображають формування структурних і функціональних властивостей організму. Важливо ретельно підходити до планування навчально-виховного процесу даної вікової групи, враховуючи зміни, які відбуваються в даному віковому періоді.

Якість фізичної підготовленості школярів і її контроль є невід'ємною складовою фізичного виховання, і виконує важливі педагогічні та соціальні функції. Реалізація оздоровчої функції фізичного виховання школярів вимагає, перш за все, надійної, інформативної моніторингової системи [13, 14]. Серед фахівців [9, 15, 16] є розбіжності щодо нормативів та критеріїв оцінювання фізичної підготовленості, Державні нормативи дещо завищені та є складними для дітей, деякі фахівці використовують тести для оцінки фізичної підготовленості В. Романенка, частина науковців надають перевагу тестуванню за Л. Сергієнком. Т. Круцевич пропонує здійснювати оцінювання фізичної підготовленості з врахуванням показників фізичного розвитку методом індексів. Професорка [15] доводить, що об'єктивну оцінку фізичної підготовленості можна отримати з врахуванням індивідуальних особливостей фізичного розвитку дитини. Враховуючи чутливість підліткового віку, видається доцільним застосування саме цієї методики оцінки фізичної підготовленості учнів середнього шкільного віку. А з огляду на швидкоплинність розвитку дітей середнього шкільного віку та перебудови організму, є вкрай важливо здійснювати постійний контроль

рівня їх фізичної підготовленості задля своєчасної корекції процесу фізичного виховання.

Мета роботи полягала у визначенні особливостей фізичного розвитку та фізичної підготовленості учнів середнього шкільного віку.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні брали участь учні середнього шкільного віку загальноосвітніх шкіл м. Львова. Було залучено 254 учнів 5-8 класів, а саме дівчат 5-х класів – 32 особи, 6-х – 28, дівчат 7-х – 30, 8-х класів – 33; хлопців 5-х класів було 34, 6-х класів – 30, 7-х – 34 і 8-х – 33 особи.

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Батьки кожного учасника підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Теоретичний аналіз і узагальнення даних науково-методичної літератури та інтернет-ресурсів проводився з метою вивчення проблемних питань у фізичному вихованні учнів середнього шкільного віку.

У ході дослідження застосовано педагогічне тестування та антропометричні вимірювання. Проведено тестування фізичної підготовленості, а саме для оцінки рівня розвитку швидкості використано тест у бігу на 60 м, витривалості – біг на 1500 м та швидкісно-силових показників – стрибок у довжину з місця. Оцінка фізичної підготовленості проводилась за методикою Т.Ю. Круцевич (метод індексів) [15]. Швидкісний індекс розраховувався співвідношення зросту учня до результату у бігу на 60 м, швидкісно-силовий індекс – співвідношення довжини тіла до результату у стрибку в довжину з місця, індекс витривалості – співвідношення довжини тіла і результату в бігу на 1500 м до маси тіла. Достовірність результатів дослідження визначалась за t-критерієм Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз показників зросту показує, в учнів 5-х класів відповідають віковим нормам, як у хлопців так і дівчат. У хлопчиків 5-х класів (11 років) середній зріст відповідає $140,60 \pm 7,42$ см, при коефіцієнті варіації 10%, що свідчить про однорідність групи (табл. 1). Порівнюючи зростові показники дівчат і хлопців 5-х класів суттєвих відмінностей не виявлено, хоча у дівчат дещо вища варіативність показника зросту ($V=13\%$). Вагові показники хлопців і дівчат 5-х класів є дещо нижчими від встановлених норм для даної вікової групи. Низька варіативність вагових показників у хлопців і дівчат свідчить про однорідність груп. Як у хлопців, так і дівчат 6-х класів виявлено високу варіативність показників особливо у зрості, що пояснюється гетерохронністю

Таблиця 1 – Антропометричні показники учнів 5–8 класів

Клас	Характеристики	Хлопці, n=131			Дівчата, n= 123		
		Ріст, см	Вага, кг		Ріст, см	Вага, кг	
5 клас n дів.=32, n хл.=34	$M \pm SD$	140,60 $\pm$ 7,42	32,73 $\pm$ 6,13		139,00 $\pm$ 8,34	35,44 $\pm$ 5,47	
	V	10,05	6,19		13,06	8,15	
6 клас n дів.=28, n хл.=30	$M \pm SD$	148,25 $\pm$ 8,83	38,13 $\pm$ 9,12		145,00 $\pm$ 9,21	37,62 $\pm$ 5,66	
	V	18,06	7,23		14,04	8,16	
7 клас n дів.=30, n хл.=34	$M \pm SD$	159,38 $\pm$ 11,73	45,94 $\pm$ 9,47		153,44 $\pm$ 10,98	47,69 $\pm$ 7,11	
	V	16,87	10,09		11,04	9,87	
8 клас n дів.=33, n хл.=33	$M \pm SD$	165,67 $\pm$ 12,83	47,17 $\pm$ 9,48		159,83 $\pm$ 8,37	55,83 $\pm$ 11,88	
	V	16,03	9,20		17,03	7,21	

фізичного розвитку дітей даної вікової групи (18 і 20% відповідно). Вагові показники у хлопців і дівчат 6-х класів відповідають модельним характеристикам фізичного розвитку для даної вікової групи.

Аналізуючи антропометричні показники учнів 7-х класів варто зазначити, що показник зросту у хлопчиків суттєво переважає над показником зросту в дівчат. У дівчат показники зросту є дещо нижчими від встановлених критеріїв для даної вікової групи, а у хлопців виявлено відхилення від норми у показниках ваги. Натомість у дівчат дещо вищі показники ваги ніж у хлопців, що пояснюється фізіологічними перебудовами організму дівчат. У хлопців 7-х класів виявлено вищу варіативність зростових показників ($V=16\%$), тоді як у дівчат виявлено групову однорідність показників ($V=14\%$). Вагові показники дівчат відповідають віковим нормам фізичного розвитку.

За результатами дослідження виявлено достовірні відмінності у показниках довжини та ваги

тіла між учнями 6-х і 7-х класів та між учнями 5-х і 7-х класів ($p < 0,05$). Дані результати свідчать про значний приріст у показниках фізичного розвитку учнів 5–7-х класів. Встановлено що в учнів 8-х класів спостерігалась висока варіативність показників зросту, як у хлопців, так і у дівчат (відповідно $V=16$ і 17%). Показники ваги у хлопців дещо є нижчими від встановлених норм для даної вікової групи (за Т. Круцевич). У дівчат показник зросту становить 159,83 $\pm$ 8,37 см, що відповідає показникам для даної вікової групи, а показник вага у дівчат, що становить 55,83 $\pm$ 11,88 кг, дещо переважає середньостатистичні дані.

Тестування швидкісних якостей в хлопців 5–8-х класів показало позитивну динаміку приросту показника швидкості з віком ($p \leq 0,05$). Аналізуючи показники швидкості у дівчат варто відмітити дещо нижчі показники у порівнянні з показниками хлопців у відповідності до нормативів оцінювання фізичної підготовленості за

Таблиця 2 – Показники фізичної підготовленості учнів 5-8 класів

Клас	Дівчата			Хлопці		
	Біг 60 м, с	Стрибок в довжину з місця, см	Біг 1500 м, с	Біг 60 м, с	Стрибок в довжину з місця, см	Біг 1500 м, с
5 клас, n дів.=32, n хл.=34	12,41 $\pm$ 0,41	32,25 $\pm$ 5,36	568,17 $\pm$ 10,54	11,66 $\pm$ 0,46	151,92 $\pm$ 6,87	473,63 $\pm$ 12,31
6 клас, n дів.=28, n хл.=30	11,71 $\pm$ 0,37*	146,46 $\pm$ 6,23*	558,83 $\pm$ 13,11	11,05 $\pm$ 0,56*	162,88 $\pm$ 7,32*	515,56 $\pm$ 12,54*
7 клас, n дів.=30, n хл.=34	11,42 $\pm$ 0,54	143,50 $\pm$ 4,98	581,58 $\pm$ 11,42	10,65 $\pm$ 0,43**	158,63 $\pm$ 6,43	481,33 $\pm$ 13,46**
8 клас, n дів.=33, n хл.=33	11,13 $\pm$ 0,39	158,00 $\pm$ 6,43***	602,50 $\pm$ 12,54***	9,73 $\pm$ 0,49***	181,67 $\pm$ 5,86***	544,85 $\pm$ 11,32***

Примітки: * – $p \leq 0,05$ між учнями 5 і 6 класів, ** – $p \leq 0,05$ достовірні зміни в учнів 6 і 7 класів, *** – $p \leq 0,05$ достовірні зміни між учнями 7 і 8 класів.

державними стандартами. Середні значення учнів 5-х класів відповідають нижче від середнього рівня підготовленості (табл. 2). За результатами дослідження швидкісних якостей встановлено середній рівень розвитку швидкості в учнів 5–7-х класів (рис. 1). У хлопців 8-х класів виявлено вище від середнього рівня розвитку швидкості, у а дівчат – середній рівень.

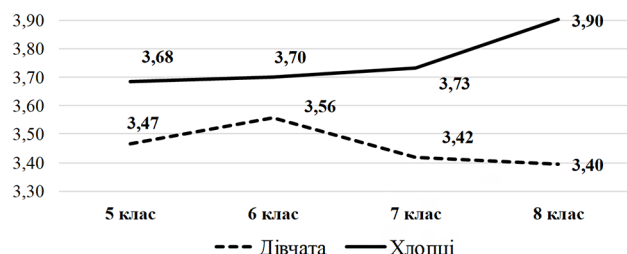


Рис. 1 – Результати індексу швидкості учнів 5–8 класів (ум. од.)

У хлопців спостерігалось підвищення швидкісних якостей з віком, тоді як у дівчат спостерігалась хвилюподібна динаміка розвитку швидкості з віком. З рис. 1 видно, що показник швидкості в учнів 6-х класів вищий у порівнянні з учнями 5-х класів. Суттєвий приріст швидкості виявлено у хлопців 8-х класів у порівнянні з учнями 7-х класів, тоді як у дівчат спостерігалась деяке зниження рівня швидкісних якостей ($p \leq 0,05$). Нижчі показники швидкісних якостей у дівчат 7-х та 8-х класах пояснюються фізіологічними особливостями дівчаток під час пубертатного періоду. Незважаючи на те, що результати у бігу на 60 м у дівчат покращувались з віком, у співвідношенні із зростовими показниками – рівень розвитку швидкості дещо знижувався, хоча статистично дані зміни не підтвердились. За винятком між дівчатами 5-х і 6-х класів, де виявлено приріст швидкісних якостей ($p < 0,05$).

Отримані результати дослідження співпадають з даними А. Демидової, О. Лукавенка та І. Масляк [16], які встановили, що показники швидкості у хлопців та дівчат 6–7-х класів відповідають «достатньому» рівню розвитку.

Рис. 2 ілюструє, що значення швидкісно-силового індексу протягом 5 – 8-х класів має хвилюподібну динаміку. Вищі показники спостерігаються в

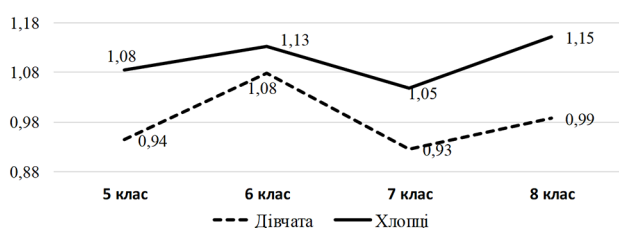


Рис. 2 – Результати швидкісно-силового індексу учнів 5–8 класів (ум. од.)

учнів 6-х та 8-х класів, нижчі показники в учнів 5-х та 7-х класів ($p < 0,05$). Швидкісно-силовий індекс в учнів 5-х класів відповідає середньому рівню розвитку швидкісно-силових якостей (у дівчат – $0,94 \pm 0,07$ ум. од. та у хлопців – $1,08 \pm 0,07$ ум. од.). У 6-ти класників виявлено, що хлопці характеризуються вищим від середнього рівнем розвитку швидкісно-силових якостей, а дівчата – середнім рівнем розвитку. Оцінюючи результати стрибка у довжину з місця за характеристиками І. Боднар [3], встановлено, що результатами тестування учнів 5–6-х класів відповідають нижче від середнього рівня розвитку швидкісно-силових якостей.

Аналізуючи результати тестування швидкісно-силових якостей в учнів 7-х класів виявлено деякі між статеві відмінності у рівні розвитку даної якості. У семикласників, як у хлопців, так і у дівчат виявлено зниження рівня швидкісно-силових якостей у порівнянні з 6-им класом. У дівчат швидкісно-силові показники відповідали нижче від середнього рівня розвитку ($0,93 \pm 0,47$ ум.од.). Тоді як у хлопців 7-х класів результати швидкісно-силового індексу відповідали середньому рівню ($1,05 \pm 0,11$ ум.од.).

В учнів 8-х класів як у хлопців, так і у дівчат спостерігалось покращення результатів у стрибках у довжину з місця, і результати відповідали середньому рівню розвитку швидкісно-силових показників (у хлопців – $1,15 \pm 0,12$ ум.од., у дівчат – $0,99 \pm 0,08$ ум.од.).

Вивчаючи результати тестування витривалості у дівчат встановлено, що відслідковується тенденція до зниження функціональних можливостей (рис. 3). Якщо у дівчат 5-6-х класів виявлено вищий від середнього рівень розвитку витривалості ($1,0 \pm 0,09$ ум.од. і $1,08 \pm 0,21$ ум.од. відповідно), то у дівчат 7-х класів середній ($0,99 \pm 0,31$ ум.од.), а у 8-класниць – низький рівень розвитку витривалості ($0,8 \pm 0,03$ ум.од) ($p \leq 0,05$).

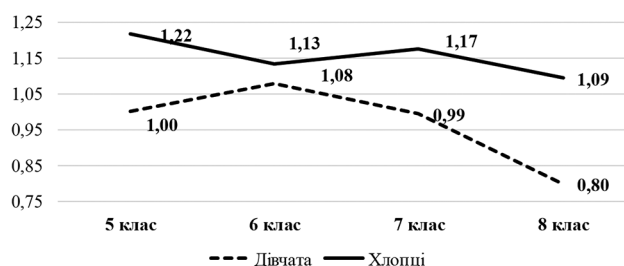


Рис. 3 – Результати індексу витривалості учнів 5–8 класів

Така негативна динаміка аеробних можливостей дівчат середнього шкільного віку можлива через перебудови організму у підлітковому віці, та різким зростанням ваги, оскільки результати антропометрії показали, що у дівчат перевищували норми ваги порівнюючи з модельними

характеристиками для даної вікової групи. Показники індексу витривалості у хлопців 5–8-х класів мають тенденцію до зниження, це означає, що рівень опору втомі зменшується з кожним наступним класом ($p \leq 0,05$). Варто зазначити, що показники витривалості у хлопців 5-х класів відповідають вище від середнього рівня розвитку ($1,22 \pm 0,11$ ум.од.). У хлопців 6-х та 7-х класів встановлено середній рівень розвитку витривалості ($1,13 \pm 0,17$ ум.од. $1,17 \pm 0,21$ ум.од.). Натомість у хлопців 8-х класів виявлено різке зниження функціональних можливостей організму ($p \leq 0,05$), і результати характеризуються нижчим від середнього рівнем розвитку ($1,09 \pm 0,06$ ум.од.).

Висновки. Встановлено, що більшість антропометричних показників учнів 5–8 класів відповідають нормам фізичного розвитку дітей середнього шкільного віку. У 7-микласниць та 8-класниць виявлено зростання ваги, у дівчат 8-х класів встановлено незначне перевищення норми ваги у відповідності до критерії оцінки фізичного розвитку даної вікової групи.

За результатами оцінки фізичної підготовленості встановлено, що в учнів 5-х класів показники швидкості (дівчата 3,47 ум.од. і хлопців 3,68 ум.од.) та швидко-силові відповідають середньому рівню розвитку (0,94 ум.од. і 1,08 ум.од. відповідно), рівень витривалості характеризується вищим від середнього рівнем (1,0 ум.од. і 1,22 ум. од. відповідно).

Показники швидкості в учнів обох статей 6–7-х класів відповідають середньому рівню розвитку.

Найнижчі показники розвитку витривалості зафіксовано у дівчат і хлопців 8-х класів (0,9 ум.од. та 1,09 ум.од.) та у хлопців 7-х класів нижчий від середнього рівень розвитку швидко-силових якостей (1,05 ум.од.).

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у вивченні шляхів формування рухового потенціалу дітей середнього шкільного віку, в обґрунтуванні та розробці спеціальних програм для підвищення витривалості та удосконалення швидко-силових показників.

References

1. Pro Natsional'nu stratehiyu z ozdorovchoyi rukhovoyi aktyvnosti v Ukrayini na period do 2025 roku "Rukhova aktyvnist' - zdorovy sposib zhyttya - zdorova natsiya" [National Strategy for Physical Activity in Ukraine for the period up to 2025 «Physical activity – a healthy lifestyle – a healthy nation»]. [Ukrainian]. Available from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/42/2016>
2. Ivashchenko OV, Khudolii OM, Iermakov SS, Prykhodko VV. Coordinating abilities: recognition of a state of development of 11-13 years old boys. *Journal Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. 2018;2:86-91. doi: 10.15561/18189172.2018.0204
3. Bodnar I. *Intehratyvne fizychnе vykhovannya shkolyariv riznykh medychnykh hrup* [Integrative physical education of schoolchildren of different medical groups]. Monograph. Lviv; 2014. 316 s. [Ukrainian]
4. Pavlova Iu, Fedechko O, Bodnar I. Health-related quality of life in Ukrainian young children: self-reports and proxy reports. *Discobolul*. 2019;Suppl is International Proceedings of Human Motricity. 181–189. doi: 10.35189/iphm.icpesk.2019.28
5. Rymar OV, Hanikiants OV. Otsinka sylovykh ta shvydkisno-sylovykh yakostey uchniv seredn'oho shkil'noho viku [Assessment of strength and speed-strength qualities of middle school students]. *Scientific Journal of the Dragomanov National Pedagogical University*. Series 15, Scientific and pedagogical problems of physical culture (physical culture and sports) Kyiv, 2020;3(123):364–371. [Ukrainian]
6. Tamozhanska GV. Stan fizychnoho rozvytku pidlitkiv z 11 do 12 rokiv osnovnoyi medychnoyi hrupy vprodovzh navchal'noho roku [The state of physical development of adolescents from 11 to 12 years of the main medical group during the school year]. *Slobozhansky scientific and sports bulletin*. 2015;3(47):115–119. [Ukrainian]. doi: 10.15391/snsv.2015-3.02
7. Tarovik NO, Korobeynikov GV, Dudnik OK, Vrzhesnevskaya GI. Psykhofiziologichnyy stan pidlitkiv z riznym rivnem rukhovoyi aktyvnosti v dynamitsi navchal'noho roku [Psychophysiological state of adolescents with different levels of motor activity in the dynamics of the school year]. *Ukr J Med Biol Sports*. 2017;6(9):119-125. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs02.07.119
8. Dukh T, Svyshch Y. Stavlennya uchniv seredn'oho shkil'noho viku do fizychnoho vykhovannya [The attitude of middle school students to physical education]. *Mater scientific-practical internet conference "Domestic science at the turn of the epochs: problems and prospects of development": Coll Science work. Pereyaslav; 2020*. 2020;64:232–235. [Ukrainian]
9. Bodnar I, Petryshyn Y, Solovey A, Rymar O. Health complaints and well-being complaints among secondary school children. *Journal of Physical Education and Sport (JPES)*. 2016;16(3):905–909.
10. Dyadechko IE, Babi V. Annual dynamics of physical fitness of middle school students during table tennis. *Physical Education and Sports*. 2021;(1): 44-49. doi: 10.26661/2663-5925-2021-1-06

11. Garlinska A, Lyashevich A, Chernukha I, Korniychuk N, Grishchuk S. Increasing the level of physical fitness of middle-aged students with the use of a set of special physical exercises. *Physical culture, sports and health of the nation*. 2019;(8):31-36.
12. Sitovsky AM. *Dyferentsiyovanyy pidkhid u fizychnomu vykhovanni pidlitkiv z riznymi tempamy biolohichnoho rozvytku (na prykladi uchniv 7 klasu)* [Differentiated approach in physical education of adolescents with different rates of biological development (on the example of 7th grade students)]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). Lviv, 2008. 20 p. [Ukrainian]
13. Trachuk S, Gen Ya, Mamedova I. Dosvid testuvannya fizychnoyi pidhotovlenosti uchnivskoyi molodi Ukrayiny i Kytays'koyi Narodnoyi Respubliki [Experience of testing the physical fitness of students in Ukraine and the People's Republic of China]. *Theory and methods of physical education*. 2020;4:96-100. [Ukrainian]. doi: 10.32652/tmfvs.2020.4.96-100
14. Krutsevych TYu. Model'no-tselevyye kharakteristiki fizicheskogo sostoyaniya v sisteme programmirovaniya fizkul'turno-ozdorovitel'nykh zanyatiy s podrostkami [Model-target characteristics of the physical state in the programming system of physical culture and health-improving classes with teenagers. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2002;1:23-29. [Russian]
15. Krutsevych TYu. Normuvannya rezul'tativ fizychnoyi pidhotovlenosti ditey, pidlitkiv ta yunatstva metodom indeksiv [Standardization of the results of physical fitness of children, adolescents and adolescents by the method of indexes]. *Sportyvnyy visnyk Prydniprov'ya*. 2005;2:22-26. [Ukrainian]
16. Demidova AE, Lukavenko OG, Maslyak IP. Otsynuyannya fizychnoyi pidhotovlenosti uchniv 6-7 klasiv zahal'noosvitnikh navchal'nykh zakladiv [Assessment of physical fitness of students in grades 6-7 of secondary schools]. *Coll. Science. works "Actual problems of physical education of different segments of the population"*, Kharkiv; 2018. 2018; 83-96. [Ukrainian]

UDC 796.012.6-053.4

Physical Development and Physical Preparedness of Secondary School Pupils of Lviv Dukh T. I.

Abstract. *The purpose of the study was to determine the features of physical development and level of development of physical qualities of secondary school pupils.*

Materials and methods. The study involved pupils of Lviv secondary schools. 254 students of 5-8 grades were involved. Theoretical analysis and generalization of data from scientific and methodological literature and Internet resources was conducted in order to study the problematic issues in physical education of secondary school pupils. Pedagogical testing and anthropometric measurements were used in the study. Tests of physical fitness were conducted, namely to assess the level of speed development the test in running 60 m was used, to assess endurance we used running 1500 m and speed and strength indicators were assessed by standing long jump. Assessment of physical fitness was performed according to T. Yu. Krutsevych methods (index method). The speed index was calculated as the ratio of the schoolchildren height to the result in the 60 m run, the speed-strength index was the ratio of body length to the result in the long jump, the endurance index was the ratio of body length and 1500 m to body weight.

Results and conclusion. It was found that most of the anthropometric indicators of students in grades 5-8 meet the standards of physical development of middle school children. It was found that in girls and boys of 5-6 grades significant gender differences in the indicator of physical development were not recorded. The growth rates of boys in grades 7-8 significantly outweighed those of girls. The 8th grade girls had slightly higher weights. For pupils of 5-6 grades, the speed is characterized by an average level of development (3.47-3.56 units in girls and 3.68-3.70 units in boys). Speed and power indicators correspond to the average level of development in boys and girls of the 5th grade (1.08 units, 0.94 units, respectively). The average level of speed and strength indicators (1.13 units) was found in the 6th grade boys, and higher than the average level (1.08 units) in girls. The average level of development of speed, endurance and speed-power indicators was recorded in the 7th grade pupils, except for the boys in the speed-power index, where the results correspond to a lower than average level (1.05 units). The 8th grade girls had an average level of speed development (3.40 units), speed and strength indicators (0.99 units) and a low level of endurance (0.8 units). The 8th grade boys showed an average level of development of speed and power indicators (1.15 units), the level of speed corresponds to the level above average of development (3.90 units), and endurance – below the average level (1.09 units).

Keywords: physical development, physical qualities, pupils, secondary school, physical education.

ORCID and contributionship:

Tetiana I. Dukh : 0000-0002-2401-9203 ^{A-F}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Tetiana I. Dukh

Ivan Bobersky Lviv State University of Physical Culture,
Athletics Department

11, Kosciuszko St., Lviv 79007, Ukraine

tel: +380966434683, e-mail: tatianadukh88@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування