

Запорожский медицинский журнал



Том 22, № 6(123), ноябрь – декабрь 2020 г.

Редакционная коллегия

Главный редактор – проф. Ю.М. Колесник
Зам. гл. редактора – проф. В.А. Визир
Ответственный секретарь – проф. В.В. Сыволап

проф. А.В. Абрамов (Запорожье)
проф. М.Н. Алёхин (Москва, Россия)
академик НАМН Украины, проф. М.А. Андрейчин (Тернополь)
проф. И.Ф. Беленичев (Запорожье)
проф. И.Н. Бондаренко (Днепро)
проф. Маргус Виигимаа (Таллинн, Эстония)
проф. М.Л. Головаха (Запорожье)
проф. М.Н. Долженко (Киев)
проф. Н.Г. Завгородняя (Запорожье)
академик НАМН Украины, проф. В.Н. Запорожан (Одесса)
проф. Луциуш Запрукто (Познань, Польша)
проф. Марек Зентек (Вроцлав, Польша)
проф. А.Г. Каплаушенко (Запорожье)
проф. В.Н. Клименко (Запорожье)
академик НАМН Украины, проф. В.Н. Коваленко (Киев)
проф. С.И. Коваленко (Запорожье)
проф. С.Н. Коваль (Харьков)
проф. А.А. Козёлкин (Запорожье)
проф. Н.А. Корж (Харьков)
чл.-кор. НАН, академик НАМН Украины О.В. Коркушко (Киев)
проф. Г.А. Леженко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.Н. Лисовой (Харьков)
проф. И.А. Мазур (Запорожье)
проф. Кшиштоф Наркевич (Гданьск, Польша)
проф. С.Н. Недельская (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. В.З. Нетяженко (Киев)
академик НАМН, чл.-кор. НАН Украины, проф. А.С. Никоненко
проф. Петер Нильссон (Мальмё, Швеция)
проф. Дженнаро Пагано (Неаполь, Италия)
проф. А.И. Панасенко (Запорожье)
чл.-кор. НАМН Украины, проф. Т.А. Перцева (Днепро)
проф. Ю.М. Степанов (Днепро)
проф. В.Д. Сыволап (Запорожье)
проф. В.А. Туманский (Запорожье)
проф. Генриетта Фаркаш (Будапешт, Венгрия)
академик НАМН Украины, проф. Ю.И. Фещенко (Киев)
проф. Свапандип Сингх Чимни (Амритсар, Индия)
проф. Яцек Шепетовски (Вроцлав, Польша)

Editorial Board

Editor-in-Chief – Yu.M. Kolesnyk
Deputy Editor-in-Chief – V.A. Vizir
Executive secretary – V.V. Syvolap

A.V. Abramov (Zaporizhzhia, Ukraine)
M.N. Alekhin (Moscow, Russia)
M.A. Andreichyn (Ternopil, Ukraine)
I.F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I.M. Bondarenko (Dnipro, Ukraine)
Swapandeep Singh Chimni (Amritsar, India)
M.N. Dolzhenko (Kyiv, Ukraine)
Henriette Farkas (Budapest, Hungary)
Yu.I. Feshchenko (Kyiv, Ukraine)
M.L. Holovakha (Zaporizhzhia, Ukraine)
A.H. Kaplaushenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Klymenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O.V. Korkushko (Kyiv, Ukraine)
N.A. Korzh (Kharkiv, Ukraine)
S.M. Koval (Kharkiv, Ukraine)
S.I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Kovalenko (Kyiv, Ukraine)
O.A. Koziolkin (Zaporizhzhia, Ukraine)
H.O. Lezhenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.M. Lisovyi (Kharkiv, Ukraine)
I.A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
Krzysztof Narkiewicz (Gdansk, Poland)
S.M. Nedelska (Zaporizhzhia, Ukraine)
V.Z. Netiazhenko (Kyiv, Ukraine)
Peter M. Nilsson (Malmö, Sweden)
O.S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
O.I. Panasenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
T.O. Pertseva (Dnipro, Ukraine)
Yu.M. Stepanov (Dnipro, Ukraine)
V.D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland)
V.O. Tumanskyi (Zaporizhzhia, Ukraine)
Margus Viigimaa (Tallinn, Estonia)
V.M. Zaporozhan (Odesa, Ukraine)
Lucjusz Zaprutko (Poznan, Poland)
N.H. Zavorodnia (Zaporizhzhia, Ukraine)
Marek Ziętek (Wroclaw, Poland)

Научно-практический журнал
Запорожского государственного
медицинского университета

Издаётся с сентября 1999 года.
Периодичность выхода –
1 раз в два месяца.
Свидетельство о регистрации
КВ №20603-10403ПР
от 27.02.2014 г.
Подписной индекс – 90253.

Аттестован как научное
профессиональное издание
Украины категории «А»,
в котором публикуются результаты
диссертаций на соискание учёных
степеней доктора философии,
доктора и кандидата наук.
Область знаний –
охрана здоровья (22);
специальности: медицина – 222,
педиатрия – 228, стоматология –
221, фармация, промышленная
фармация – 226
(приказ МОН Украины
№ 1301 от 15.10.2019 г.)

Журнал включён в

WEB OF SCIENCE™

и другие международные
научометрические базы данных.
Статьи рецензируются
по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons



Рекомендован к печати

Учёным советом ЗГМУ,
протокол № 5 от 24.11.2020 г.
Подписан на печать
07.12.2020 г.

Редакция:

Начальник редакционно-
издательского отдела
В. Н. Миклашевский
Литературный редактор
О. С. Савеленко
Технический редактор
Ю. В. Полупан

Адрес редакции и издателя:

Украина, 69035, г. Запорожье,
пр. Маяковского, 26, ЗГМУ,
e-mail: med_jur@zsmu.zp.ua
<http://zmj.zsmu.edu.ua>

Отпечатан

в типографии ООО «Х-ПРЕСС».
69068, г. Запорожье,
ул. Круговая, д. 165/18
e-mail: xpresszp@gmail.com
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
© Бумага мелованная,
бескислотная. Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 11/20.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 22 No. 6 November – December 2020

Scientific Medical Journal. Established in September 1999
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE
e-mail: med_jur@zsmu.zp.ua
<http://zmj.zsmu.edu.ua>

Оригинальные исследования

Матова О. О., Міщенко Л. А., Купчинська О. Г., Сербенюк К. І.

Трирічна динаміка структурних показників лівого шлуночка у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі чотириккомпонентної терапії

Ташук В. К., Мухамед Васек Аль Салама, Амеліна Т. М., Маковійчук І. О., Дінова О. П.

Клініко-функціональні особливості перебігу стабільної стенокардії різних функціональних класів, враховуючи наявність інфаркту міокарда в анамнезі

Буряк Р. В., Руденко К. В., Крикунов О. А.

Віддалені результати ізольованого медикаментозного лікування хворих на дилатаційну кардіоміопатію, що ускладнена мітральною недостатністю важкого ступеня

Лучинець О. Ф., Лазоршинець В. В., Крикунов О. А.

Клінічні прояви та результати реконструктивних втручань у хворих із первинною та вторинною мітральною недостатністю

Канигіна С. М., Сиволап В. В., Потапенко М. С.

Вегетативне забезпечення фізичних якостей витривалості, сили, швидкості у спортсменів

Солакович С., Йогончич А., Павлович Р., Врчич М., Чович Н., Солакович Е., Скрипченко І. Т., Чаушевич Д., Дорофєєва О. Є., Яримбаш К. С.

Дія тривалих тренувань помірної інтенсивності на мікроциркуляторні порушення та товщину інтима-медіа сонної артерії в пацієнтів після ендоваскулярного та класичного шунтування

Клигуненко О. М., Кравець О. В., Седінкін В. А.

Оптимізація відновлення функції кишківника при різних режимах інфузійної терапії у хворих середнього хірургічного ризику з невідкладною патологією органів черевної порожнини

Ісаєнко О. Ю., Мінухін В. В., Рижкова Т. М., Коцар О. В.

Комбінований вплив метаболітного комплексу *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii* та амікацину на інфіковані рани в моделях *in vivo*

Головаха М. Л., Щокін О. В., Кузнєцов Б. А.

Порівняльний аналіз відкритої та артроскопічної операції Латарже

Перцов В. І., Телушко Я. В., Савченко С. І.

Гнійний артрит грудино-ключичного суглоба та його ускладнення: тактика хірургічного лікування, результати відновлення

Гребняк М. П., Кірсанова О. В., Таранов В. В.

Геопатогенні зони й онкологічна захворюваність населення

Original research

740 Matova O. O., Mishchenko L. A., Kupchynska O. H., Serbeniuk K. I.

Three-year dynamics of left ventricular structural parameters in patients with resistant arterial hypertension on four-component therapy

749 Tashchuk V. K., Muhamed Vasek Al Salama, Amelina T. M., Makoviichuk I. O., Dinova O. P.

Clinical-functional peculiarities of stable angina of different functional classes considering myocardial infarction in an anamnesis

755 Buriak R. V., Rudenko K. V., Krykunov O. A.

Long-term results of medicamentous therapy alone in patients with dilated cardiomyopathy complicated by severe mitral insufficiency

760 Luchynets O. F., Lazoryshynets V. V., Krykunov O. A.

Clinical manifestations and results of reconstructive surgeries in patients with primary and secondary mitral insufficiency

767 Kanyhina S. M., Syvolap V. V., Potapenko M. S.

Autonomic support of endurance, strength and speed performance in athletes

775 Solaković S., Jagončić A., Pavlović R., Vrcić M., Čović N., Solaković E., Skrypchenko I. T., Čaušević D., Dorofieieva O. Ye., Yarymbash K. S.

Effects of moderate-intensity continuous training therapy on claudication symptoms and carotid intima-media thickness in patients after endovascular and classical bypass treatment (a pilot study)

784 Klyhunen O. M., Kravets O. V., Sedinkin V. A.

Optimizing restoration of intestinal function in moderate-risk surgical patients with abdominal emergencies using different infusion therapy regimens

791 Isaienko O. Yu., Minukhin V. V., Ryzhkova T. M., Kotsar O. V.

The combined influence of a metabolite complex of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* with amikacin on infected wounds in models *in vivo*

799 Holovakha M. L., Shchokin O. V., Kuznietsov B. A.

Comparative analysis of the open and the arthroscopic Latarjet procedure

804 Pertsov V. I., Tielushko Ya. V., Savchenko S. I.

Sternoclavicular joint purulent arthritis and its complications: tactics of surgical treatment, results of restoration

811 Hrebniak M. P., Kirsanova O. V., Taranov V. V.

Geopathogenic zones and oncological morbidity of the population

Оригинальные исследования

Бокоч А. В., Гончарук-Хомин М. Ю., Пензелик І. В.
Удосконалення методу фіксації суцільнокерамічних коронок із застосуванням конструкції трансфер-шаблону

Білокобила С. О., Рябокони О. В., Рябокони Ю. Ю., Оніщенко Н. В.

Особливості серологічного профілю в дорослих, які хворі на кір, залежно від розвитку ускладнень

Резніченко Н. Ю., Резніченко Ю. Г.

Дослідження ефективності та безпечності застосування топічних кортикостероїдів у лікуванні псоріазу в підлітків і дорослих

Хоміцький М. Є.

Оптимізація психосоціальної реабілітації хворих на шизоафективний розлад, враховуючи типологію патоперсоналогічних трансформацій

Мищенко М. В., Штриголь С. Ю., Лесик Р. Б., Лозинський А. В., Голота С. М.

Скринінгове дослідження нових похідних тiazолідинону на протисудомну активність

Обзоры

Котвіцька А. А., Братішко Ю. С., Волкова А. В., Тарасенко Д. Ю., Посилкіна О. В., Ольховська А. Б.

Аналіз сучасних вимог роботодавців щодо функціональних обов'язків і компетентностей фармацевтичного персоналу

Федун І. Р., Фурдичко А. І., Ільчишин М. П., Баріляк А. Я., Ган І. В., Возний О. В.

Вплив наркозалежності на патологію порожнини рота та особливості надання стоматологічної допомоги наркозалежним хворим (огляд літератури)

Авраменко Н. В., Кабаченко О. В., Барковський Д. Є., Серих К. В.

Сучасні аспекти менеджменту пацієнток із синдромом полікістозу яєчників

Лембрик І. С., Буяк П. З.

Сучасні погляди на поширеність і перебіг геморагічного васкуліту Шенляйн-Геноха в дітей: огляд літератури

Клинический случай

Завгородній С. М., Данилюк М. Б., Кубрак М. А., Щуров М. Ф.

Шваннома шлунка (клінічний випадок)

Макуріна Г. І., Макарчук О. І., Дмитренко І. П., Головкін А. С., Соколовська І. А., Чорненко А. С.

Верукозна лейкоплакія червоної облямівки губ на тлі використання системи нагрівання тютюну IQOS (клінічний випадок)

Original research

816 Bokoch A. V., Honcharuk-Khomyn M. Yu., Penzelyk I. V.
Improvement of all-ceramic crowns fixation method with the use of transfer-template construction

823 Bilokobyla S. O., Riabokon O. V., Riabokon Yu. Yu., Onishchenko N. V.
Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications

828 Reznichenko N. Yu., Reznichenko Yu. H.
The effectiveness and safety study of topical corticosteroids for psoriasis in adolescent and adult population treatment

833 Khomitskyi M. Ye.
Optimization of psychosocial rehabilitation of patients with schizoaffective disorder according to a typology of pathopersonological transformations

840 Mishchenko M. V., Shtrygol S. Yu., Lesyk R. B., Lozynskyi A. V., Holota S. M.
Screening study of new thiazolidinone derivatives for anticonvulsant activity

Review

847 Kotvitska A. A., Bratishko Yu. S., Volkova A. V., Tarasenko D. Yu., Posylkina O. V., Olkhovska A. B.
Analysis of modern employers' requirements to responsibilities and competencies of pharmaceutical staff

858 Fedun I. R., Furdychko A. I., Ilchyshyn M. P., Baryliak A. Ya., Han I. V., Voznyi O. V.
Influence of drug addiction on oral pathology and peculiarities of dental care for drug addicts (literature review)

865 Avramenko N. V., Kabachenko O. V., Barkovskiy D. Ye., Sierykh K. V.
Modern aspects of management of patients with polycystic ovary syndrome

874 Lembryk I. S., Buiak Z. P.
Modern views at the morbidity and course of Henoch-Schönlein purpura in children: a literature review

Case report

881 Zavhorodnii S. M., Danyliuk M. B., Kubrak M. A., Shchurov M. F.
Gastric schwannoma (a case report)

885 Makurina H. I., Makarchuk O. I., Dmytrenko I. P., Holovkin A. V., Sokolovska I. A., Chornenka A. S.
Verrucous leukoplakia of the red border caused by the use of IQOS heated tobacco product (a case report)

Трирічна динаміка структурних показників лівого шлуночка у хворих на резистентну артеріальну гіпертензію на тлі чотирикомпонентної терапії

О. О. Матова *^{A,B,C,D,E}, Л. А. Міщенко ^{A,E,F}, О. Г. Купчинська ^E, К. І. Сербенюк ^{B,D}

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

резистентна артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, антигіпертензивні засоби.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 740-748

*E-mail: olenamatova@ukr.net

Мета роботи – вивчити динаміку структурних показників лівого шлуночка (ЛШ) під впливом трирічної чотирикомпонентної антигіпертензивної терапії в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ).

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 102 пацієнти з істотною РАГ. Тривалість спостереження – $3,2 \pm 0,1$ року. Пацієнти отримували потрійну фіксовану комбінацію антигіпертензивних препаратів (ПФК), до якої по чергово на 3 місяці додавали спіронолактон, еплеренон, моксонідин, торасемід або небіволл; надалі пацієнти отримували ПФК із додаванням найефективнішого з названих четвертого препарату. Виконували офісне й амбулаторне вимірювання артеріального тиску (АТ), ЕхоКГ, оцінювали клінічні характеристики, особливості нейрогуморального, прозапального статусу.

Результати. Пацієнтів згрупували залежно від змін індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) протягом 3 років. Перша група – 68 хворих, у яких відбувся регрес гіпертрофії ЛШ (ГЛШ), друга група – 28 пацієнтів, у яких ІММЛШ не змінився або збільшився. На тлі досягнення цільового рівня АТ у 44 % хворих та відновлення фізіологічного добового ритму АТ у 39 % пацієнтів нормалізацію ІММЛШ спостерігали у 38,2 % пацієнтів, зниження ступеня ГЛШ від тяжкого до помірного – у 61,8 % хворих. У групі без регресу ГЛШ нормалізації АТ досягли тільки 28,6 % хворих, здебільшого пацієнти з супутньою ішемічною хворобою серця (42,3 %) та хронічною хворобою нирок (64,3 %).

Висновки. Ефективна антигіпертензивна терапія, що забезпечує контроль АТ протягом доби та відновлює фізіологічний добовий ритм АТ, сприяє регресу ГЛШ у 66,7 % хворих на РАГ. Незалежними предикторами регресу ГЛШ є вищі вихідні значення ІММЛШ ($\beta = 0,655$; $p < 0,0001$) і рівня активного реніну плазми ($\beta = 0,442$; $p = 0,005$), менша добова екскреція альбуміну з сечею ($\beta = -0,475$; $p < 0,0001$).

Key words:

resistant arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, antihypertensive agents.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 740-748

Three-year dynamics of left ventricular structural parameters in patients with resistant arterial hypertension on four-component therapy

O. O. Matova, L. A. Mishchenko, O. H. Kupchynska, K. I. Serbeniuk

Aim. To study the three-year dynamics of left ventricular (LV) structural parameters with the four-component antihypertensive therapy in patients with resistant arterial hypertension (RAH).

Material and methods. A total of 102 patients with true RAH were included. The duration of the treatment was 3.2 ± 0.1 years. Patients received triple single-pill combination of antihypertensive drugs (TSPC), which was alternately added by spironolactone, eplerenone, moxonidine, torasemide, or nebivolol for three-months treatment. Then patients received the TSPC with an addition of the most effective of the four medications listed. Office and ambulatory blood pressure (BP) measurements and echocardiography were performed, clinical characteristics; specifics of neurohumoral and proinflammatory status were assessed.

Results. The patients were divided into 2 groups according to the changes in LV mass index (LVMI) within three years. The 1st group included 68 patients who demonstrated regression of LV hypertrophy (LVH). The 2nd group included 28 patients who had LVMI unchanged or increased. LVMI was normalized in 38.2 % of patients, and a degree of LVH was reduced from severe to moderate in 61.8 % of patients in achieving the target BP level in 44 % of patients and restoring the physiological 24-hour BP rhythm in 39 % of patients. In the 2nd group, 28.6 % of patients achieved BP targets; a large proportion of them were patients with concomitant coronary heart disease (42.3 %) and chronic kidney disease (64.3 %).

Conclusions. Effective antihypertensive therapy providing 24-hour BP control and restoring the physiological 24-hour BP rhythm contributes to LVH regression in 66.7 % of patients with RAH. Higher baseline LVMI ($\beta = 0.655$; $P < 0.0001$) and plasma active renin ($\beta = 0.442$; $P = 0.005$), lower 24-hour urinary albumin excretion rate ($\beta = -0.475$; $P < 0.0001$) are independent predictors of LVH regression in RAH patients.

Трехлетняя динамика структурных показателей левого желудочка у больных с резистентной артериальной гипертензией на фоне четырехкомпонентной терапии

Е. А. Матова, Л. А. Мищенко, Е. Г. Купчинская, Е. И. Сербенюк

Цель работы – изучить динамику структурных показателей левого желудочка (ЛЖ) под влиянием трехлетней четырехкомпонентной антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (РАГ).

Матеріали і методи. В дослідження включили 102 пацієнтів з істинною РАГ. Длительность наблюдения – $3,2 \pm 0,1$ года. Пациенты принимали тройную фиксированную комбинацию антигипертензивных препаратов (ТФК), к которой поочередно на 3 месяца добавляли спиронолактон, эплеренон, моксонидин, торасемид или небиволол; далее пациенты получали ТФК с добавлением наиболее эффективного из перечисленных четвертого препарата. Выполняли офисное и амбулаторное измерения артериального давления (АД), ЭхоКГ, оценивали клинические характеристики, особенности нейророморального, провоспалительного статуса.

Результаты. Пациентов сгруппировали в зависимости от изменений индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) в течение трех лет. Первую группу составили 68 больных, у которых произошел регресс гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), вторую группу – 28 пациентов, у которых ИММЛЖ не изменился или увеличился. На фоне достижения целевого уровня АД у 44 % больных, восстановления физиологического суточного ритма АД у 39 % пациентов нормализацию ИММЛЖ отметили у 38,2 %, снижение степени ГЛЖ от тяжелой к средней – у 61,8 % больных. В группе без регресса ГЛЖ нормализации АД достигли 28,6 % больных, в основном пациенты с сопутствующей ишемической болезнью сердца (42,3 %) и хронической болезнью почек (64,3 %).

Выводы. Эффективная антигипертензивная терапия, обеспечивающая контроль АД в течение суток, восстановление физиологического суточного профиля АД, способствует регрессу ГЛЖ у 66,7 % больных с РАГ. Независимые предикторы регресса ГЛЖ: большие исходные значения ИММЛЖ ($\beta = 0,655$; $p < 0,0001$) и уровня активного ренина плазмы ($\beta = 0,442$; $p = 0,005$), меньшая суточная экскреция альбумина с мочой ($\beta = -0,475$; $p < 0,0001$).

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, антигипертензивные средства.

Запорозький медичинський журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 740-748

Мета лікування хворого на артеріальну гіпертензію (АГ) – не тільки зниження артеріального тиску (АТ), але й суттєвий позитивний вплив на фактори серцево-судинного (СС) ризику, що істотно покращує прогноз життя пацієнта. Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) є головною дезадаптивною реакцією на хронічне перевантаження тиском і важливим, незалежним від рівня АТ фактором ризику розвитку СС ускладнень при АГ [13]. Наявність ГЛШ у хворого збільшує ризик серцево-судинних подій у 2–4 рази порівняно з пацієнтами з нормальною масою лівого шлуночка (ЛШ) [2]. Тому зменшення маси міокарда ЛШ на тлі антигіпертензивної терапії асоціюється зі зниженням СС захворюваності (ССЗ) та смертності пацієнтів [6,15]. Регрес ГЛШ – терапевтична мета і зворотний маркер СС ризику при АГ.

Для хворих на істинну резистентну АГ (РАГ), поширеність якої серед пацієнтів, які приймають антигіпертензивні препарати, коливається від 9,0 % до 21,8 % [1], характерний високий ризик СС ускладнень. У дослідженні за участю 205 705 пацієнтів з АГ резистентність до лікування супроводжувалася збільшенням СС подій (інфаркту міокарда, серцевої недостатності, інсульту) в 1,47 рази [4]. В іншому проспективному дослідженні резистентний перебіг АГ асоціювався із 2,2-разовим зростанням ризику СС ускладнень порівняно з пацієнтами без РАГ [17]. Поширеність ГЛШ у хворих на РАГ, за результатами різних досліджень, становить від 50 % до 100 % [3,7,16]. Регрес ГЛШ під впливом багатокomпонентної терапії – надійний критерій поліпшення прогнозу хворих на РАГ. Однак вплив сучасного медикаментозного лікування на зміну маси міокарда ЛШ в умовах РАГ розглянуто в невеликій кількості досліджень [17].

Мета роботи

Вивчити динаміку структурних показників лівого шлуночка під впливом трирічної чотирикомпонентної антигіпертензивної терапії в пацієнтів із резистентною артеріальною гіпертензією.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 102 пацієнти з істинною РАГ. Тривалість спостереження в середньому стано-

вила $3,2 \pm 0,1$ року. Впродовж цього періоду перші три місяці пацієнти отримували стандартизовану терапію – потрійну фіксовану комбінацію блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) / антагоніст кальцію / діуретик у максимально переносимих дозах. Унаслідок недосягнення цільового рівня АТ на тлі трикомпонентної терапії за достатньої схильності до лікування пацієнтам почергово на три місяці додавали спиронолактон, еплеренон, моксонидин, торасемид або небіволол. Наприкінці цього фрагмента дослідження до трикомпонентної терапії кожному пацієнту для застосування надалі призначали найефективніший із названих четвертий антигіпертензивний препарат. Так, для 56,1 % хворих це антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, для 26,8 % – торасемід, 14,6 % – небіволол, 2,5 % – моксонидин. Під час залучення в дослідження та на кожному етапі лікування пацієнтам надавали інформацію про засоби модифікації способу життя та корекції традиційних факторів СС ризику.

Пацієнти ознайомлені з умовами дослідження та надали інформовану згоду на участь у ньому. В дослідження не залучали хворих із вторинною АГ, наявністю перенесених менше як за 6 місяців інфаркту міокарда, реваскуляризації, мозкового інсульту, серцевої недостатності III–IV функціонального класу за NYHA, уражень клапанів серця, що потребують хірургічного втручання, онкологічних захворювань протягом останніх 5 років, вагітності, зловживання алкоголем або наркотиками, декомпенсованого цукрового діабету ($HbA1c \geq 8$ %).

Середній вік на час включення в дослідження становив $51,5 \pm 1,0$ року, тривалість АГ – $13,5 \pm 1,0$ року; кількість чоловіків (52 %) і жінок (48 %), яких залучили в дослідження, вірогідно не відрізнялась. Усім пацієнтам здійснили комплексне клінічне обстеження – аналіз характеру скарг, анамнестичних та об'єктивних даних на початку дослідження, а також на всіх етапах спостереження.

Оцінювання офісного й амбулаторного АТ виконали на візиті залучення в дослідження на тлі попередньої терапії, потім – на тлі лікування, яке призначили. Офісний АТ вимірювали відповідно до правил вимірювання АТ у присутності медперсоналу осцилометричним методом, використовуючи автоматичний прилад OMRON 705-IT [18]. Добове амбулаторне моніторування АТ (ДМАТ)

здійснювали за допомогою апарата АВРМ-04 (Meditech, Угорщина) за стандартною методикою з 15-хвилинними інтервалами в денний (з 6 до 22 год) та 30-хвилинними інтервалами в нічний (з 22 до 6 год) періоди. Цільовим рівнем АТ за даними офісних вимірювань вважали <140/90 мм рт. ст.; за даними ДМАТ: для середньодобового АТ – <130/80 мм рт. ст., середньоденного АТ – <135/85 мм рт. ст., середньонічного АТ <120/70 мм рт. ст. [18].

Усім пацієнтам виконали ЕхоКГ в режимах М- і секторального сканування за стандартним протоколом на початку дослідження та наприкінці, через 3 роки. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою [14]:

$$\text{ММ ЛШ} = 0,8 \times [1,04 \times (\text{КДР} + T_{\text{зд}} + T_{\text{мд}})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6,$$

де КДР – кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка; $T_{\text{зд}}$ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; $T_{\text{мд}}$ – товщина міжшлуночкової перетинки в діастолу.

Індекс ММЛШ визначали за відношенням до площі поверхні тіла (ІММЛШs) та, враховуючи чималу кількість пацієнтів з ожирінням, за відношенням до зросту пацієнта у ступені 2,7 ($\text{м}^{2,7}$) (ІММЛШh). Відносно товщину стінок (ВТС) обчислювали за формулою:

$$\text{ВТС} = 2T_{\text{зд}} / \text{КДР}.$$

Гіпертрофію ЛШ діагностували при значеннях ІММЛШ понад 115 г/м^2 і 95 г/м^2 (або $50 \text{ кг/м}^{2,7}$ і $47 \text{ кг/м}^{2,7}$) у чоловіків і жінок відповідно [14], концентричний характер змін ЛШ – при значеннях ВТС $\geq 0,43$ [14]. Розраховували об'єм лівого передсердя (ЛП) та індекс кінцево-діастолічного об'єму (КДО), фракцію викиду (ФВ) за відомими формулами.

Біохімічні дослідження (вміст у крові глюкози, креатиніну, сечової кислоти, дослідження ліпідного профілю) виконували за допомогою біохімічного аналізатора Biosystems A25 (Іспанія). Визначали імунотурбідиметричним методом рівень високочутливого С-реактивного протеїну (СРП), фібриногену, екскрецію альбуміну в добовому зразку сечі (ЕАС) на автоматичному аналізаторі Biosystems A25 (Іспанія). Функцію нирок оцінювали за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) розрахунковим методом за формулою СКД-ЕРІ [11]. Імуноферментним методом визначали концентрацію активного реніну (ІВЛ, ФРН) і альдостерону (bdc, Канада) у плазмі, метанефринів (ІВЛ, ФРН) у добовій сечі, фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6) плазми, використовуючи набори ELISA.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали за допомогою програми IBM SPSS Statistic 22. Характер розподілу оцінювали за тестом Колмогорова–Смирнова. Для кількісних змінних розраховували середнє значення показника та середню стандартну помилку, для якісних – кількість і проценти. Залежно від характеру розподілу змінних використовували параметричні або непараметричні методи статистики. Для порівняння середніх величин різних вибірок застосовували t-критерій Стьюдента або U-тест за методом Манна–Уїтні, для порівняння якісних показників – хі-квадрат за Пірсоном із побудовою таблиць спряженості.

Для визначення наявності та ступеня взаємозв'язку між змінними використовували парний кореляційний аналіз за Пірсоном або ранговий кореляційний аналіз за Спірменом. Для визначення предикторів застосовували покроковий регресійний аналіз. При значенні $p < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими.

Результати

Під час первинного обстеження (до призначення трикомпонентної антигіпертензивної терапії) у 96 (94,1 %) хворих на РАГ встановлено концентричну гіпертрофію ЛШ (КГЛШ), у 6 (5,9 %) пацієнтів – концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ). Через 3 роки лікування регрес ГЛШ спостерігали у 66,7 % пацієнтів, а частка хворих з ознаками ГЛШ зменшилася до 68,6 % (рис. 1). У 6 пацієнтів із вихідним концентричним ремоделюванням ЛШ характер ремоделювання та значення ІММЛШ через 3 роки вірогідно не змінилися (надалі в дослідження їх не включали). Отже, аналіз тривалої динаміки структурних показників ЛШ вивчали у 96 пацієнтів із РАГ. Пацієнтів згрупували залежно від змін ІММЛШ упродовж 3 років. У першу групу включили 68 хворих, у яких відбувся регрес ГЛШ (зменшення ІММЛШ на $>10,0 \text{ г/м}^2$ та/або $>5,0 \text{ г/м}^{2,7}$ від початкового значення), другу групу – 28 хворих, у яких ІММЛШ не змінився або збільшився.

Клінічна характеристика хворих обох груп на початку дослідження наведена в таблиці 1. Пацієнти груп дослідження не відрізнялися за віком, статтю, тривалістю АГ, індексом маси тіла (ІМТ), були зів'язані за сімейним анамнезом ранніх серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, дисліпідемії, паління.

Однак у пацієнтів другої групи значно частіше спостерігали супутні захворювання: ішемічну хворобу серця (ІХС) (42,9 % проти 14,7 %, $p = 0,044$), хронічну хворобу нирок (ХХН) (64,3 % проти 17,6 %, $p = 0,003$). Але цереброваскулярні ускладнення, як-от інсульт або транзиторна ішемічна атака (ТІА), у пацієнтів другої групи виявлені дещо рідше, ніж у хворих першої групи (у 7,1 % і 20,6 % відповідно, $p = 0,080$). Під час первинного обстеження у хворих без регресу ГЛШ виявили більший вміст у крові сечової кислоти ($p = 0,038$), креатиніну ($p = 0,049$), суттєво нижчу ШКФ ($p = 0,006$), значущу альбумінурію ($p = 0,017$). Це відповідає більшій кількості хворих на ХХН у цій групі ($p = 0,003$).

Активність запалення низької градації, яку оцінювали за вмістом у крові білків гострої фази запалення (СРП і фібриногену) та прозапальних цитокинів (ІЛ-6, ФНП- α), у хворих з і без регресії ГЛШ значущо не відрізнялася.

Для визначення впливу активності РААС і симпатoadrenalової системи на динаміку ремоделювання ЛШ у пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, проаналізували рівень альдостерону та активного реніну у плазмі крові, добову екскрецію метанефринів із сечею. Виявили, що у хворих із регресією ГЛШ рівень активного реніну в плазмі крові у 2,9 раза ($p = 0,038$) перевищував такий у пацієнтів другої групи. За вихідним рівнем альдостерону плазми крові та добовою екскрецією метанефринів групи не відрізнялися.

Привертають увагу вираженіші ознаки ремоделювання ЛШ у пацієнтів першої групи (табл. 2): у них вірогідно більшими були КДР ($p = 0,022$), товщина задньої

стілки ЛШ ($p = 0,021$) та міжшлуночкової перетинки ($p = 0,048$), значення ІММЛШs ($p = 0,01$) та ІММЛШh ($p = 0,023$), хоча відносна товщина стінок у групах вірогідно не відрізнялася, і характер ремоделювання ЛШ в усіх пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, відповідав його концентричній гіпертрофії.

На початку дослідження рівень АТ до призначення антигіпертензивної терапії, за даними офісних вимірювань і його 24-годинного моніторингу, у групах суттєво не відрізнявся (табл. 3). Пацієнти першої групи мали вираженіше порушення добового ритму АТ. Значення показника добового індексу (ДІ) систолічного АТ (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) у хворих першої групи були вірогідно нижчі, ніж у пацієнтів другої групи ($p = 0,048$ і $p = 0,013$ відповідно для ДІ САТ і ДІ ДАТ). Під час первинного обстеження нормальний двофазний добовий ритм АТ (dipper) рідше виявляли в пацієнтів першої групи, ніж другої – у 26,5 % і 78,6 % відповідно ($p = 0,001$).

Частка пацієнтів із недостатнім зниженням АТ у період сну (non-dipper) у першій групі була істотно більшою ($p = 0,001$), ніж у другій – 50,0 % і 14,3 % відповідно. Найнесприятливіший добовий профіль АТ, що характеризується підвищенням АТ у період сну (night-peaker), виявили тільки в пацієнтів першої групи (17,6 %), у другій групі не було пацієнтів із таким добовим ритмом АТ. Частка пацієнтів із надмірним зниженням АТ уночі (over-dipper) в обох групах не відрізнялася (5,9 % – I група, 7,1 % – II група, $p > 0,05$). Отже, більші вихідні значення ІММЛШ у пацієнтів першої групи асоціювалися з частішим виявленням найбільш несприятливих типів добового ритму АТ – non-dipper та night-peaker – порівняно з пацієнтами другої групи.

Регрес ГЛШ, який спостерігали у хворих першої групи, призводив до зниження ІММЛШ в середньому на 25,2 % ($p < 0,0001$) внаслідок зменшення товщини стінок ЛШ (задньої стінки – на 11,9 %, міжшлуночкової перетинки – на 10,3 %) та його порожнини (ІКДО – на 16,6 %). Зворотний розвиток ГЛШ супроводжувався змінами геометрії ЛШ, як-от зменшенням концентричного ремоделювання ЛШ, на що вказувала позитивна динаміка середнього значення ВТС ЛШ з $0,57 \pm 0,01$ до $0,53 \pm 0,01$ ($p = 0,01$). Наприкінці спостереження у 38,2 % (26 хворих) першої групи ІММЛШ нормалізувався, з них у 20 пацієнтів встановили КРЛШ, у 6 осіб – нормальну геометрію ЛШ. В інших 61,8 % пацієнтів ($n = 42$) зберігався концентричний тип ГЛШ, але ІММЛШ через 2 роки зменшився в середньому з $159,1 \pm 9,6$ г/м² до $120,0 \pm 6,0$ г/м² ($p < 0,0001$), або з $76,8 \pm 4,1$ г/м^{2.7} до $58,6 \pm 2,3$ г/м^{2.7} ($p < 0,0001$). Це свідчить про зменшення ступеня ГЛШ від тяжкого на початку дослідження до помірного через 3 роки спостереження [12].

У хворих другої групи протягом спостереження тип ремоделювання ЛШ (концентрична ГЛШ), а також ІММЛШ, товщина його стінок і розмір порожнини не змінилися ($p > 0,05$).

Регрес ГЛШ у хворих першої групи встановлено на тлі вираженої позитивної динаміки АТ (табл. 3). За даними офісних і 24-годинних вимірювань, виявлено вірогідне ($p < 0,0001$) зниження САТ і ДАТ: офісних, середньодобових, середньоденних, середьноночних показників. За період спостереження офісний і середньо-

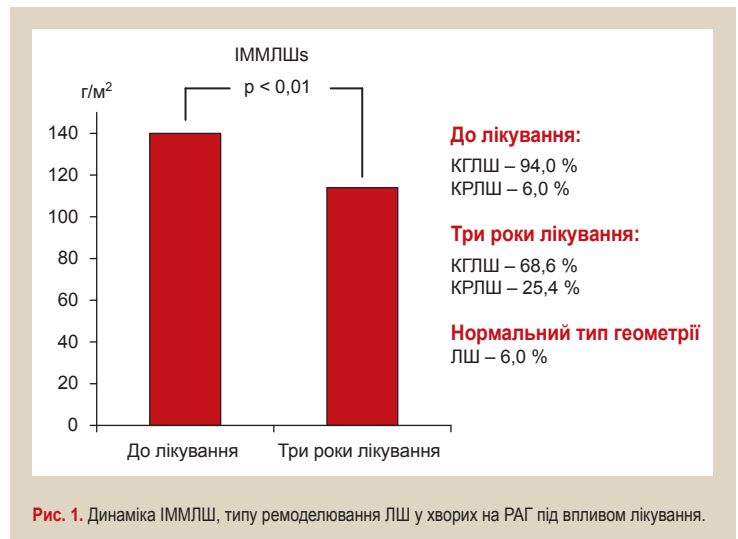


Рис. 1. Динаміка ІММЛШ, типу ремоделювання ЛШ у хворих на РАГ під впливом лікування.

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на РАГ під час первинного обстеження залежно від динаміки ІММЛШ протягом 3 років, $M \pm m$, n (%)

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на РАГ		p
	I група (n = 68)	II група (n = 28)	
Вік, роки	52,1 ± 1,9	50,9 ± 2,9	>0,05
Чоловіки, %	46 (67,6 %)	10 (35,7 %)	0,066
Тривалість АГ, роки	13,7 ± 1,9	13,2 ± 2,7	>0,05
ІМТ, кг/м ²	32,7 ± 0,9	32,5 ± 0,9	>0,05
Ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м ²)	52 (76,5 %)	24 (85,7 %)	>0,05
Паління, n (%)	24 (35,3 %)	6 (21,4 %)	>0,05
Сімейний анамнез ранніх ССЗ, n (%)	48 (70,5 %)	16 (57,1 %)	>0,05
Цукровий діабет, n (%)	16 (23,5 %)	6 (21,4 %)	>0,05
ІХС, n (%)	10 (14,7 %)	12 (42,9 %)	0,044
Інсульт/ГІА, n (%)	14 (20,6 %)	2 (7,1 %)	0,080
ХХН, n (%)	12 (17,6 %)	18 (64,3 %)	0,003
Дисліпідемія, n (%)	50 (73,5 %)	24 (85,7 %)	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,8 ± 0,3	5,8 ± 0,4	>0,05
Креатинін, мкмоль/л	90,3 ± 3,9	106,4 ± 3,3	0,049
Сечова кислота, мкмоль/л	327,8 ± 15,1	378,9 ± 18,2	0,038
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	80,9 ± 3,6	64,0 ± 4,3	0,006
ЕАС, мг/24 год	26,9 ± 4,6	88,9 ± 6,7	0,017
СРП, мг/л	5,0 ± 0,9	4,5 ± 0,5	>0,05
ФНП-α, пг/мл	6,8 ± 0,4	6,8 ± 0,6	>0,05
Фібриноген, г/л	2,9 ± 0,1	3,1 ± 0,2	>0,05
ІЛ-6, пг/мл	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2	>0,05
Альдостерон, нг/дл	24,0 ± 2,5	26,5 ± 3,1	>0,05
Ренін активний, нг/л	12,8 ± 3,7	4,4 ± 1,2	0,038
Метанефрини в сечі, мкг/24 год	163,5 ± 10,2	148,6 ± 12,8	>0,05

p: вірогідність відмінностей показників між групами.

добовий АТ нормалізувався у 44,1 % хворих (30 осіб), у решти хворих (38 осіб, 55,9 %) АТ не досяг цільових рівнів, незважаючи на його істотне зниження. Суттєва позитивна динаміка АТ супроводжувалася відновленням добового профілю АТ: наприкінці дослідження відсоток хворих із фізіологічним добовим ритмом АТ збільшився вдвічі (з 26,5 % до 52,9 %; $p < 0,01$), а частка пацієнтів із добовим профілем АТ non-dipper і night-peaker зменшилася з 50,0 % до 35,3 % ($p < 0,01$) та з 17,6 % до 5,9 % ($p < 0,05$) відповідно. Кількість хворих з добовим ритмом АТ за типом over-dipper залишилася незмінною (5,9 %).

Таблиця 2. Динаміка структурних показників ЛШ у хворих першої та другої груп за період спостереження (M ± m)

Показники, одиниці вимірювання	Хворі на РАГ				p
	I група (n = 68)		II група (n = 28)		
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження	
ЛП, мл/м ²	33,4 ± 2,3	27,8 ± 1,3††	35,2 ± 2,6	30,6 ± 2,7	>0,05
КДР, см	5,1 ± 0,08	4,8 ± 0,08†	4,7 ± 0,09	4,8 ± 0,2	0,022
ІКДО, мл/м ²	57,9 ± 2,1	48,3 ± 1,3†	54,9 ± 3,2	53,0 ± 3,1	>0,05
Тзд, см	1,43 ± 0,03	1,26 ± 0,03†	1,34 ± 0,03	1,36 ± 0,03*	0,021
Тмд, см	1,45 ± 0,03	1,30 ± 0,03†	1,39 ± 0,05	1,41 ± 0,03*	0,048
ВТС ЛШ, умов. од.	0,57 ± 0,01	0,53 ± 0,01††	0,57 ± 0,01	0,57 ± 0,02	>0,05
ІММЛШs, г/м ²	147,8 ± 6,5	110,5 ± 4,4†	127,3 ± 4,1	133,6 ± 8,6 *	0,010
ІММЛШh, г/м ^{2,7}	70,7 ± 2,9	53,4 ± 1,9†	60,1 ± 3,8	65,1 ± 6,1 *	0,023
ФВ, %	63,9 ± 0,8	64,5 ± 0,6	64,7 ± 1,5	66,4 ± 1,7	>0,05

p: вірогідність відмінностей показників між групами під час первинного обстеження; *: вірогідність відмінностей показників між групами під час повторного обстеження, p < 0,05; ††: динаміка показника у групі вірогідна – p < 0,05; †: динаміка показника у групі вірогідна – p < 0,0001.

Таблиця 3. Динаміка АТ у хворих першої та другої груп за період спостереження (M ± m)

Показники	Хворі на РАГ				p
	I група (n = 68)		II група (n = 28)		
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	Первинне обстеження	Повторне обстеження	
Оф. САТ, мм рт. ст.	173,7 ± 3,1	134,2 ± 1,8†	171,3 ± 7,7	136,6 ± 3,4#	>0,05
Оф. ДАТ, мм рт. ст.	95,2 ± 2,9	80,2 ± 1,9†	98,7 ± 3,9	81,0 ± 2,9#	>0,05
ΔОф. САТ, мм рт. ст.	-39,5 ± 3,0		-42,7 ± 3,9		
ΔОф. ДАТ, мм рт. ст.	-15,0 ± 2,1		-16,6 ± 3,6		
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	168,5 ± 2,5	137,5 ± 2,0†	167,6 ± 3,9	143,2 ± 5,9#	>0,05
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	94,3 ± 2,9	78,6 ± 2,2†	93,0 ± 2,9	82,2 ± 3,1††	>0,05
Δ Середньодобового САТ, мм рт. ст.	-31,0 ± 2,6		-24,4 ± 3,3###		
Δ Середньодобового ДАТ, мм рт. ст.	-15,7 ± 1,7		-10,8 ± 3,4		
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	172,7 ± 2,5	142,8 ± 2,2†	174,0 ± 4,2	146,7 ± 5,6#	>0,05
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	98,0 ± 3,1	82,7 ± 2,4†	98,3 ± 3,5	86,1 ± 3,0#	>0,05
Δ Середньоденного САТ, мм рт. ст.	-29,8 ± 2,4		-27,3 ± 4,4		
Δ Середньоденного ДАТ, мм рт. ст.	-15,2 ± 1,7		-12,2 ± 3,1		
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	160,4 ± 3,1	127,4 ± 2,3†	155,9 ± 3,9	134,8 ± 6,6#	>0,05
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	86,9 ± 2,9	70,7 ± 1,9†	82,4 ± 2,1	72,0 ± 2,2††	>0,05
Δ Середньонічного САТ, мм рт. ст.	-33,0 ± 3,6		-21,1 ± 3,1###		
Δ Середньонічного ДАТ, мм рт. ст.	-16,3 ± 2,2		-10,5 ± 2,6###		
Ді САТ, %	7,2 ± 1,4	10,6 ± 1,5	10,2 ± 1,8	8,3 ± 1,9	0,048
Ді ДАТ, %	11,1 ± 1,6	14,0 ± 1,5	16,0 ± 1,0	15,7 ± 3,1	0,013

p: вірогідність відмінностей вихідних показників між групами; *: достовірність відмінностей показників між групами під час повторного обстеження – p < 0,05; †: вірогідність відмінностей порівняно з первинним обстеженням – p < 0,0001; ††: достовірність відмінностей порівняно з первинним обстеженням – p < 0,05; #: вірогідність відмінностей порівняно з первинним обстеженням – p < 0,01; ##: достовірність відмінностей показників між групами – p < 0,05.

У хворих другої групи на тлі лікування через 3 роки спостереження рівень офісного та середньодобового САТ і ДАТ вірогідно знизився (табл. 3). Однак нормалізацію офісного та добового АТ спостерігали тільки у 28,6 % хворих цієї групи. Частка хворих із двофазним добовим профілем АТ зменшилась у 1,8 раза – від 78,6 % до 42,9 % (p < 0,05); утричі збільшилась частка пацієнтів із добовим ритмом АТ за типом non-dipper – від 14,3 % до 42,8 % (p < 0,01), вдвічі – з добовим ритмом за типом over-dipper (від 7,1 % до 14,3 %, p < 0,05).

Наприкінці дослідження рівень середнього АТ у двох групах суттєво не відрізнявся. Хоча у хворих із регресом ГЛШ зниження САТ протягом доби було значно більшим унаслідок зменшення рівня САТ уночі порівняно з пацієнтами другої групи (p < 0,05). Ступінь зниження середньонічного ДАТ у першій групі обстежених також виявився більшим, ніж у групі з відсутністю регресії ГЛШ за період спостереження (p < 0,05). Отже, у хворих без регресії ГЛШ за період спостереження визначили вірогідно менший ступінь зниження АТ у період сну;

встановили також збільшення частки осіб з недостатнім зниженням АТ уночі наприкінці дослідження.

Результати кореляційного аналізу підтвердили наявність вірогідного зв'язку між динамікою (Δ) ІММЛШ і змінами АТ. Вірогідний кореляційний зв'язок Δ ІММЛШ виявлений лише з показниками динаміки АТ, що отримані методом ДМАТ. Це свідчить, що у хворих на РАГ амбулаторний моніторинг АТ є інформативнішим щодо впливу на динаміку ІММЛШ, ніж офісне вимірювання АТ. Зменшення ІММЛШ прямо асоціювалося зі зниженням середньодобових САТ (r = 0,509; p = 0,001) і ДАТ (r = 0,434; p = 0,005), середньоденного САТ (r = 0,395; p = 0,012), середньонічних САТ (r = 0,551; p < 0,0001) і ДАТ (r = 0,437; p = 0,005).

Отже, у хворих із резистентним перебігом АГ суттєвому регресу ГЛШ протягом 3 років сприяло ефективніше антигіпертензивне лікування, особливо зниження АТ у період сну, корекція добового ритму АТ.

Для встановлення факторів, що мають прогностичне визначення для динаміки ІММЛШ, здійснили парний

кореляційний аналіз між вихідними гуморальними і гемодинамічними показниками, клінічними характеристиками хворих і динамікою ІММЛШ. Виявили взаємозв'язок між Δ ІММЛШ та вихідними значеннями АТ: найсильніший – із середньонічним САТ ($r = 0,437$; $p = 0,005$), дещо слабший – із середньодобовим САТ ($r = 0,353$; $p = 0,026$) і середньонічним ДАТ ($r = 0,343$; $p = 0,030$). Також динаміка ІММЛШ вірогідно асоціювалася з ДІ САТ ($r = -0,339$; $p = 0,032$) і ДІ ДАТ ($r = 0,448$; $p = 0,004$). Зменшення ІММЛШ позитивно пов'язане з вихідною ШКФ ($r = 0,305$; $p = 0,046$), концентрацією активного реніну у плазмі ($r = 0,438$; $p = 0,006$) і вихідним рівнем ІММЛШ ($r = 0,626$; $p < 0,0001$). Зворотний зв'язок зареєстровано між зниженням ІММЛШ, вихідними показниками добової екскреції альбуміну з сечею ($r = -0,436$; $p = 0,005$) та вмістом у крові сечової кислоти ($r = -0,317$; $p = 0,046$).

На основі асоціацій, що встановили, створено регресійну модель для визначення предикторів динаміки ІММЛШ. За результатами аналізу, незалежними чинниками зниження ІММЛШ у хворих на РАГ є вихідні значення ІММЛШ ($\beta = 0,655$; $p < 0,0001$) та добової екскреції альбуміну з сечею ($\beta = -0,475$; $p < 0,0001$). Значення коефіцієнта кореляції (r^2) на рівні 0,617 та нормалізованого $r^2 = 0,596$ свідчать, що ці чинники описують 60 % дисперсії показника динаміки ІММЛШ. Якщо з побудованої моделі виключити вихідне значення ІММЛШ, предикторами зниження ІММЛШ вважали вихідний рівень активного реніну плазми ($\beta = 0,442$; $p = 0,005$), і при цьому зберігається прогностична значущість вихідного показника добової екскреції альбуміну з сечею ($\beta = -0,331$; $p = 0,031$), хоча з меншим значенням коефіцієнта β . У другій моделі значення коефіцієнта кореляції (r^2) на рівні 0,316 та нормалізованого $r^2 = 0,276$ описує лише 28 % дисперсії всіх значень динаміки ІММЛШ.

Отже, незалежними чинниками регресу ГЛШ у хворих на РАГ у дослідженні, яке здійснили, є високий вихідний показник ІММЛШ, менш виражена добова екскреція альбуміну з сечею та підвищення концентрації активного реніну у плазмі крові під час первинного обстеження.

Протягом дослідження, незалежно від наявності зворотного розвитку ГЛШ, показники концентрації глюкози, креатиніну, сечової кислоти в крові, ШКФ, екскреції альбуміну з сечею, а також вміст СРП і фібриногену у плазмі не зазнали суттєвих змін.

Обговорення

Результати дослідження свідчать: ГЛШ концентричного характеру встановили в більшості (94 %) пацієнтів із резистентним перебігом АГ, КРЛШ виявили у 6 % хворих на РАГ. Аналіз 11 досліджень за участю 3325 пацієнтів з РАГ показав, що ГЛШ притаманна 55–91 % хворих [3]. Концентрична ГЛШ – найпоширеніший тип ремоделювання ЛШ (51,3 %) у 155 пацієнтів із РАГ у дослідженні RESIST-POL, ексцентрична ГЛШ виявлена тільки у 17 % пацієнтів. Але в цьому дослідженні не аналізували показники хворих із супутніми ССЗ, цукровим діабетом і ХХН [7]. Нижча, ніж у нашому дослідженні частота ГЛШ (56,4 % хворих) встановлена в дослідженні за участі 69 пацієнтів із РАГ, в якому так

само як і в RESIST-POL, супутній цукровий діабет і ССЗ були критеріями виключення [10]. Імовірно, наявність ССЗ, ХХН і супутнього ЦД пояснює високу частоту ГЛШ у пацієнтів із РАГ.

Результати роботи показали: ефективний контроль АТ за допомогою багатокомпонентної антигіпертензивної терапії протягом 3 років у хворих із резистентним перебігом АГ сприяє регресу ГЛШ у 66,7 % осіб. Нормалізації ІММЛШ досягли 38,2 % хворих, у 61,8 % осіб спостерігали зниження ступеня ГЛШ від тяжкого до помірного [12]. За даними кореляційного аналізу, вірогідний зв'язок між динамікою ІММЛШ і зниженням рівня АТ виявлений лише з показниками амбулаторного АТ. Це підтверджує, що для хворих на РАГ амбулаторний моніторинг АТ має більше значення, ніж офісне вимірювання, зокрема і для регресу ГЛШ. У дослідженні, яке виконали, суттєве зменшення ІММЛШ (на 25,2 %) асоціювалося з досягненням цільового рівня АТ у 44,1 % осіб, зокрема зі значним зниженням АТ протягом доби, особливо внаслідок його зменшення в період сну, а також відновленням фізіологічного ритму АТ у 39 % хворих із вихідними порушеннями добового профілю АТ за типом non-dipper і night-peaker.

Позитивний вплив медикаментозної терапії на зворотний розвиток ГЛШ у хворих на РАГ показано в деяких дослідженнях. De Faire et al. [5] вивчили ефективність терапії каптоприлом у великій дозі (від 75 мг до 450 мг на день), який додавали до комбінації трьох препаратів (сечогінний, β -блокатор, антагоніст кальцію або прямий вазодилатор) у невеликій групі – 10 пацієнтів із РАГ. У цьому дослідженні спостерігали зменшення товщини стінок ЛШ після 12 місяців лікування, хоча суттєві зміни маси ЛШ відсутні.

Gaddam et al. [8] оцінили вплив додаткового призначення спіронолактону (25–50 мг на добу) до базової терапії на показник ІММЛШ, використовуючи магнітно-резонансну томографію у 34 хворих на РАГ. Суттєве зниження ІММЛШ спостерігали через 6 місяців на тлі зменшення добового САТ і ДАТ на 10/3 мм рт. ст. Виявили більший ефект у групі 19 пацієнтів із РАГ і підвищеним рівнем альдостерону в крові (зниження на 21 %) порівняно з пацієнтами з нормальним вмістом альдостерону в крові (на 12 %), а вихідне значення ІММЛШ зіставне [8].

В іншому дослідженні встановили суттєву динаміку ІММЛШ на тлі лікування спіронолактоном протягом 6 місяців, але незалежно від концентрації альдостерону в крові хворих на РАГ у групах і з високим, і нормальним рівнем альдостерону в крові [9].

За результатами нашого дослідження регрес ГЛШ не залежав від вихідного рівня альдостерону плазми крові, але асоційований з вищим рівнем активного реніну у плазмі крові, який у 2,9 раза перевищував такий у групі порівняння без регресу ГЛШ. Для пацієнтів цієї групи характерна наявність супутніх ІХС (у 42,3 %) і ХХН (у 64,3 %), а отже вищі рівні креатиніну ($p = 0,049$) та добової альбумінурії ($p = 0,017$), більший сироватковий вміст сечової кислоти ($p = 0,038$) і нижчий рівень активного реніну плазми при зіставній концентрації альдостерону у плазмі порівняно з пацієнтами з регресом ГЛШ. У пацієнтів без регресу ГЛШ виявили нижчі (на 13,9 %; $p = 0,01$) вихідні значення ІММЛШ.

Через 3 роки у хворих без регресу ГЛШ спостерігали суттєве зниження АТ, але нормалізації офісного та добового АТ досягли тільки 28,6 % хворих цієї групи. Середні значення АТ у першій і другій групах через 3 роки спостереження вірогідно не відрізнялися. Але у групі пацієнтів без регресу ГЛШ через 3 роки лікування визначили вірогідно менше зниження середньонічного АТ, ніж у групі з регресом ГЛШ, що поєднувалося зі збільшенням частки хворих із порушенням добового ритму АТ за типом non-dipper. Через 3 роки у хворих другої групи на тлі зниження АТ структурні показники ЛШ вірогідно не змінилися, залишилися незмінним і тип ремоделювання ЛШ – концентрична ГЛШ. Тобто, незважаючи на меншу відповідь на антигіпертензивну терапію, збереження концентричної ГЛШ і порушень добового ритму АТ, структурні показники ЛШ не погіршилися, що також є важливим клінічним досягненням.

В італійському дослідженні, в якому сформуливали реєстр із 2173 хворих на АГ, котрі отримували лікування на базі центру третинної допомоги, вивчали клінічні фенотипи АГ, що асоціювалися з меншою ймовірністю регресу ЛШ на тлі антигіпертензивної терапії. Спостереження тривало 7 років. Протягом цього періоду вірогідне зниження маси міокарда ЛШ відбулося у 23 % хворих, а повний регрес ГЛШ досягнутий у 14 % пацієнтів. Оптиміальний офісний рівень АТ встановили у 87 %. У цьому дослідженні визначили також предиктори персистуючої ГЛШ: старший вік, жіноча стать, ожиріння, більші вихідна маса міокарда ЛШ і товщина комплексу інтима-меді сонної артерії, а також субоптимальний контроль АТ, які були незалежні від наявності цукрового діабету, тривалості АГ, кількості та класу антигіпертензивних препаратів [11]. У нашому дослідженні у хворих на РАГ незалежними чинниками регресу ГЛШ були більший вихідний показник ІММЛШ, підвищення концентрації активного реніну плазми під час первинного обстеження, а також зниження екскреції альбуміну з сечею.

У дослідженні, яке здійснили, на тлі сучасної медикаментозної терапії протягом 3 років регрес ГЛШ відбувся у 66,7 % хворих на РАГ, а ІММЛШ зменшився з $147,8 \pm 6,5 \text{ г/м}^2$ до $110,5 \pm 4,4 \text{ г/м}^2$. Схожі дані отримані в дослідженні, в якому 17 пацієнтам із РАГ додатково до фармакотерапії застосовували багатоелектродну ниркову денервацію, хоча результат досягнуто значно раніше. Через 24 місяці після інвазійної процедури зворотний розвиток ГЛШ спостерігали у 70,6 % хворих, а середнє значення ІММЛШ знизилось з $141,1 \pm 16,8 \text{ г/м}^2$ до $118,3 \pm 23,0 \text{ г/м}^2$ [16]. Отже, на тлі ефективної чотирикомпонентної антигіпертензивної терапії, що знижує АТ у період сну та відновлює фізіологічний добовий профіль АТ у хворих із низькою добовою екскрецією альбуміну з сечею, підвищенням рівня активного реніну плазми крові порівняно з нижчою його концентрацією, протягом 3 років лікування можна очікувати суттєве зниження ІММЛШ у хворих на РАГ із високим ступенем ГЛШ. Оцінювання динаміки ГЛШ у пацієнтів із РАГ – важливий інструмент ухвалення терапевтичних рішень і моніторингу серцево-судинних ризиків.

Висновки

1. Ефективна антигіпертензивна терапія, що забезпечує контроль АТ протягом доби та корегує добовий

ритм АТ, сприяє регресу ГЛШ у 66,7 % хворих на РАГ. Зниження ступеня ГЛШ від тяжкого до помірного відбулось у 61,8 %, а нормалізація ІММЛШ – у 38,2 % пацієнтів із РАГ.

2. Відсутність регресу ГЛШ у пацієнтів із РАГ асоціюється з більшою частотою ІХС і ХХН, вищим вмістом у крові сечової кислоти, нижчим рівнем активного реніну при зіставному рівні альдостерону у плазмі, меншим вихідним значенням ІММЛШ порівняно з пацієнтами, у яких відбувся регрес ГЛШ протягом 3 років лікування.

3. Незалежними предикторами регресу ГЛШ у хворих на РАГ є вихідні значення ІММЛШ ($\beta = 0,655$; $p < 0,0001$) і добової екскреції альбуміну з сечею ($\beta = -0,475$; $p < 0,0001$), а також вихідний рівень активного реніну плазми ($\beta = 0,442$; $p = 0,005$) при виключенні з регресійної моделі вихідного значення ІММЛШ.

Перспективи подальших досліджень. Пошук ефективних терапевтичних стратегій лікування пацієнтів із РАГ при тривалому спостереженні, визначення головних чинників ураження органів-мішеней при РАГ дасть можливість стратифікувати серцево-судинний ризик у таких хворих.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України» «Прогностичні маркери перебігу резистентної артеріальної гіпертензії, розроблені на основі даних тривалого спостереження» № держреєстрації 0119U001079.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 17.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 26.06.2020

Відомості про авторів:

Матова О. О., канд. мед. наук, науковий співробітник відділення гіпертонічної хвороби, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-1600-1687](https://orcid.org/0000-0002-1600-1687)

Міщенко Л. А., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. відділення гіпертонічної хвороби, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-5484-854X](https://orcid.org/0000-0001-5484-854X)

Купчинська О. Г., д-р мед. наук, провідний науковий співробітник відділення гіпертонічної хвороби, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-5615-192X](https://orcid.org/0000-0002-5615-192X)

Сербенюк К. І., молодший науковий співробітник відділення гіпертонічної хвороби, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6071-4214](https://orcid.org/0000-0001-6071-4214)

Information about authors:

Matova O. O., MD, PhD, Researcher of the Department of Essential Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Mishchenko L. A., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Essential Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Kupchynska O. H., MD, PhD, D.Sc. Senior Researcher of the Department of Essential Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.
Serbeniuk K. I., MD, Junior Researcher of the Department of Essential Hypertension, SI "NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the NAMS of Ukraine", Kyiv.

Сведения об авторах:

Матова Е. А., канд. мед. наук, научный сотрудник отдела гипертонической болезни, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.
Мищенко Л. А., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. отделом гипертонической болезни, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.
Купчинская Е. Г., д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела гипертонической болезни, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.
Сербенюк Е. И., младший научный сотрудник отдела гипертонической болезни, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н. Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Achelrod D., Wenzel U., Frey S. Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Resistant Hypertension in Treated Hypertensive Populations. *American Journal of Hypertension*. 2015. Vol. 28. Issue 3. P. 355-361. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu151>
- [2] Value of Echocardiographic Measurement of Left Ventricular Mass in Predicting Cardiovascular Morbid Events in Hypertensive Men / P. N. Casale et al. *Annals of Internal Medicine*. 1986. Vol. 105. Issue 2. P. 173-178. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-2-173>
- [3] Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview / C. Cuspidi, A. Vaccarella, F. Negri, C. Sala. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2010. Vol. 4. Issue 6. P. 319-324. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2010.10.003>
- [4] Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients / S. L. Daugherty et al. *Circulation*. 2012. Vol. 125. Issue 13. P. 1635-1642. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>
- [5] Regression of left ventricular hypertrophy on long-term treatment with captopril of severe hypertensives refractory to standard triple treatment / U. de Faire, K. Lindvall, G. Andersson, S. Eriksson. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1989. Vol. 37. Issue 3. P. 291-294. <https://doi.org/10.1007/BF00679786>
- [6] Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension / R. B. Devereux et al. *JAMA*. 2004. Vol. 292. Issue 19. P. 2350-2356. <https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2350>
- [7] Determinants of concentric left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension: RESIST-POL study / P. Dobrowolski et al. *Hypertension Research*. 2015. Vol. 38. Issue 8. P. 545-550. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.39>
- [8] Rapid Reversal of Left Ventricular Hypertrophy and Intracardiac Volume Overload in Patients With Resistant Hypertension and Hyperaldosteronism: A Prospective Clinical Study / K. Gaddam et al. 2010. *Hypertension*. Vol. 55. Issue 5. P. 1137-1142. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141531>
- [9] Effect of spironolactone on diastolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy / A. Gupta et al. *Journal of Human Hypertension*. 2015. Vol. 29. Issue 4. P. 241-246. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.83>
- [10] The value of ABPM and subclinical target organ damage parameters in diagnosis of resistant hypertension. El valor de la MAPA y de los parámetros de lesión subclínica de órgano diana en el diagnóstico de hipertensión refractaria / M. I. Poveda García et al. *Nefrología*. 2019. Vol. 39. Issue 1. P. 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.03.007>
- [11] Left Ventricular Hypertrophy Regression During Antihypertensive Treatment in an Outpatient Clinic (the Campania Salute Network) / M. T. Lønnebakken et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6. Issue 3. P. e004152. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004152>
- [12] Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)† / T. H. Marwick et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2015. Vol. 16. Issue 6. P. 577-605. <https://doi.org/10.1093/ehjci/evv076>
- [13] Padwal R., Straus S. E., McAlister F. A. Evidence based management of hypertension. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ*. 2001. Vol. 322. Issue 7292. P. 977-980. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7292.977>

- [14] Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension / P. Perrone-Filardi et al. *Journal of Hypertension*. 2017. Vol. 35. Issue 9. P. 1727-1741. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001396>
- [15] Pierdomenico S. D., Lapenna D., Cuccurullo F. Regression of Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy After 2 Years of Therapy Reduces Cardiovascular Risk in Patients with Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2008. Vol. 21. Issue 4. P. 464-470. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.2>
- [16] Long-term effects of multielectrode renal denervation on cardiac adaptations in resistant hypertensive patients with left ventricular hypertrophy / C. Tsioufis et al. *Journal of Human Hypertension*. 2016. Vol. 30. Issue 11. P. 714-719. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.127>
- [17] Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study / C. Tsioufis et al. *Journal of Hypertension*. 2014. Vol. 32. Issue 2. P. 415-422. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000203>
- [18] 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams et al. *European Heart Journal*. 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

References

- [1] Achelrod, D., Wenzel, U., & Frey, S. (2015). Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Resistant Hypertension in Treated Hypertensive Populations. *American Journal of Hypertension*, 28(3), 355-361. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu151>
- [2] Casale, P. N., Devereux, R. B., Milner, M., Zullo, G., Harshfield, G. A., Pickering, T. G., & Laragh, J. H. (1986). Value of Echocardiographic Measurement of Left Ventricular Mass in Predicting Cardiovascular Morbid Events in Hypertensive Men. *Annals of Internal Medicine*, 105(2), 173-178. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-2-173>
- [3] Cuspidi, C., Vaccarella, A., Negri, F., & Sala, C. (2010). Resistant hypertension and left ventricular hypertrophy: an overview. *Journal of the American Society of Hypertension*, 4(6), 319-324. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2010.10.003>
- [4] Daugherty, S. L., Powers, J. D., Magid, D. J., Tavel, H. M., Masoudi, F. A., Margolis, K. L., O'Connor, P. J., Selby, J. V., & Ho, P. M. (2012). Incidence and Prognosis of Resistant Hypertension in Hypertensive Patients. *Circulation*, 125(13), 1635-1642. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064>
- [5] de Faire, U., Lindvall, K., Andersson, G., & Eriksson, S. (1989). Regression of left ventricular hypertrophy on long-term treatment with captopril of severe hypertensives refractory to standard triple treatment. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 37(3), 291-294. <https://doi.org/10.1007/BF00679786>
- [6] Devereux, R. B., Wachtell, K., Gerdts, E., Boman, K., Nieminen, M. S., Papademetriou, V., Rokkedal, J., Harris, K., Aurup, P., & Dahlöf, B. (2004). Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. *JAMA*, 292(19), 2350-2356. <https://doi.org/10.1001/jama.292.19.2350>
- [7] Dobrowolski, P., Prejbisz, A., Klisiewicz, A., Florczak, E., Rybicka, J., Januszewicz, A., & Hoffman, P. (2015). Determinants of concentric left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension: RESIST-POL study. *Hypertension Research*, 38(8), 545-550. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.39>
- [8] Gaddam, K., Corros, C., Pimenta, E., Ahmed, M., Denney, T., Aban, I., Inusah, S., Gupta, H., Lloyd, S. G., Oparil, S., Husain, A., Dell'Italia, L. J., & Calhoun, D. A. (2010). Rapid Reversal of Left Ventricular Hypertrophy and Intracardiac Volume Overload in Patients With Resistant Hypertension and Hyperaldosteronism: A Prospective Clinical Study. *Hypertension*, 55(5), 1137-1142. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141531>
- [9] Gupta, A., Schiros, C. G., Gaddam, K. K., Aban, I., Denney, T. S., Lloyd, S. G., Oparil, S., Dell'Italia, L. J., Calhoun, D. A., & Gupta, H. (2015). Effect of spironolactone on diastolic function in hypertensive left ventricular hypertrophy. *Journal of Human Hypertension*, 29(4), 241-246. <https://doi.org/10.1038/jhh.2014.83>
- [10] Poveda García, M. I., Del Pino Y Pino, M. D., Alarcón Rodríguez, R., Rodelo-Haad, C., & Parrón Carreño, T. (2019). The value of ABPM and subclinical target organ damage parameters in diagnosis of resistant hypertension. El valor de la MAPA y de los parámetros de lesión subclínica de órgano diana en el diagnóstico de hipertensión refractaria. *Nefrología*, 39(1), 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.03.007>
- [11] Lønnebakken, M. T., Izzo, R., Mancusi, C., Gerdts, E., Losi, M. A., Canciello, G., Giugliano, G., De Luca, N., Trimarco, B., & De Simone, G. (2017). Left Ventricular Hypertrophy Regression During Antihypertensive Treatment in an Outpatient Clinic (the Campania Salute Network). *Journal of the American Heart Association*, 6(3), Article e004152. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004152>

- [12] Marwick, T. H., Gillebert, T. C., Aurigemma, G., Chirinos, J., Derumeaux, G., Galderisi, M., Gottdiener, J., Haluska, B., Ofili, E., Segers, P., Senior, R., Tapp, R. J., & Zamorano, J. L. (2015). Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 16(6), 577-605. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev076>
- [13] Padwal, R., Straus, S. E., & McAlister, F. A. (2001). Evidence based management of hypertension. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ*, 322(7292), 977-980. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7292.977>
- [14] Perrone-Filardi, P., Coca, A., Galderisi, M., Paolillo, S., Alpendurada, F., de Simone, G., Donal, E., Kahan, T., Mancia, G., Redon, J., Schmieder, R., Williams, B., & Agabiti-Rosei, E. (2017). Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 35(9), 1727-1741. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001396>
- [15] Pierdomenico, S. D., Lapenna, D., & Cuccurullo, F. (2008). Regression of Echocardiographic Left Ventricular Hypertrophy After 2 Years of Therapy Reduces Cardiovascular Risk in Patients with Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension*, 21(4), 464-470. <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.2>
- [16] Tsioufis, C., Papademetriou, V., Dimitriadis, K., Kasiakogias, A., Kordalis, A., Andrikou, E., Milkas, A., Liatakis, I., Lau, E. O., & Tousoulis, D. (2016). Long-term effects of multielectrode renal denervation on cardiac adaptations in resistant hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Journal of Human Hypertension*, 30(11), 714-719. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.127>
- [17] Tsioufis, C., Kasiakogias, A., Kordalis, A., Dimitriadis, K., Thomopoulos, C., Tsiachris, D., Vasileiou, P., Doumas, M., Makris, T., Papademetriou, V., Kallikazaros, I., Bakris, G., & Stefanadis, C. (2014). Dynamic resistant hypertension patterns as predictors of cardiovascular morbidity: a 4-year prospective study. *Journal of Hypertension*, 32(2), 415-422. <https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000023>
- [18] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G., ... ESC Scientific Document Group. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

Клініко-функціональні особливості перебігу стабільної стенокардії різних функціональних класів, враховуючи наявність інфаркту міокарда в анамнезі

В. К. Ташчук^{ID}*^{1,A,F}, Мухамед Васек Аль Салама^{1,B,C,D}, Т. М. Амеліна^{ID}^{1,E},
І. О. Маковічук^{2,B}, О. П. Дінова^{2,B}

¹Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, ²Обласний клінічний кардіологічний центр, м. Чернівці, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити клініко-функціональні особливості перебігу стабільної стенокардії (СтСт) різних функціональних класів (ФК) із постінфарктним і дифузним кардіосклерозом.

Матеріали та методи. У дослідження після отримання інформованої згоди залучили 120 пацієнтів зі СтСт, яких поділили на групи за тяжкістю стенокардії та наявністю в анамнезі Q-інфаркту міокарда (ІМ), неQ-ІМ, дифузного кардіосклерозу.

Результати. Наявність Q-ІМ в анамнезі частіше передбачає розвиток тяжчої СтСт ($p < 0,01$) на відміну від неQ-ІМ. Результати коронарної ангіографії свідчать про розвиток гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій (КА) в пацієнтів зі СтСт III ФК. Підвищення ФК СтСт супроводжується суттєвим зростанням загального холестерину (ЗХС) ($p < 0,05$), але не зумовлене зростанням тригліцеридів ($p > 0,05$) незалежно від наявності ІМ в анамнезі.

Рівні аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду (NT-проНУП) та C-реактивного білка істотно вищі у разі СтСт III ФК ($p < 0,01$ та $p < 0,001$ відповідно) та не залежать від наявності ІМ в анамнезі. Підвищення рівня сечової кислоти спричиняє тяжчу СтСт ($p < 0,001$) в пацієнтів, які раніше мали Q-ІМ ($p < 0,01$).

За результатами ехокардіографії в пацієнтів зі СтСт III ФК встановили істотно більший розмір лівого шлуночка ($p < 0,05$) незалежно від наявності в анамнезі ІМ.

Результати велоергометрії свідчать: СтСт III ФК зумовлює нижчі показники порогового навантаження та толерантності до фізичного навантаження (в обох випадках $p < 0,001$) і вираженішу тест-індуковану ішемію ($p < 0,001$).

Висновки. Підвищення ФК СтСт спричинене гемодинамічно значущими ураженнями коронарної артерії, передбачає підвищення рівнів NT-проНУП і C-реактивного білка незалежно від наявності в анамнезі Q- та неQ-ІМ.

Ключові слова:

стабільна стенокардія, Q-інфаркт міокарда, неQ-інфаркт міокарда, ехокардіографія, велоергометрія, коронарна ангіографія, аміно-термінальний пропептид натрійуретичного пептиду, C-реактивний білок, сечова кислота, тестостерон.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 749-754

*E-mail: vtashchuk@ukr.net

Clinical-functional peculiarities of stable angina of different functional classes considering myocardial infarction in an anamnesis

V. K. Tashchuk, Muhamed Vasek Al Salama, T. M. Amelina,
I. O. Makoviichuk, O. P. Dinova

Aim. To study clinical-functional peculiarities of stable angina pectoris (SAP) of different functional classes (FC) with post-infarction and diffuse atherosclerosis.

Materials and methods. In total, 120 patients with SAP involved in the study, and a written informed consent was obtained from all of them. The patients were distributed into the groups according to angina severity, experienced Q-myocardial infarction (Q-MI) in the anamnesis, nonQ-myocardial infarction (nonQ-MI) and diffuse atherosclerosis.

Results. Q-MI in the anamnesis was found to promote the development of more severe SAP ($P < 0.01$), unlike nonQ-MI. Coronary angiography findings were indicative of the hemodynamically significant damage of the coronary arteries among the patients with FC III SAP.

Higher FC SAP was associated with a considerable increase in total cholesterol ($P < 0.05$) rather than increase in triglyceride levels ($P > 0.05$), irrespective of experienced MI in the anamnesis. The levels of amino-terminal propeptide of natriuretic peptide and C-reactive protein were higher in FC III SAP ($P < 0.01$ and $P < 0.001$, respectively) regardless of MI in the anamnesis.

An increased level of uric acid caused more severe SAP ($P < 0.001$) among patients who had experienced myocardial infarction Q-MI ($P < 0.01$).

According to the echocardiography findings, patients with FC III SAP presented larger size of the left ventricle ($P < 0.05$), irrespective of experienced MI in the anamnesis. The bicycle ergometry results revealed lower indices of the threshold load and tolerance to physical exercise (in both cases $P < 0.001$) and more pronounced test-induced ischemia ($P < 0.001$) due to FC III SAP.

Conclusions. Higher FC SAP is caused by more hemodynamically significant damage of the coronary arteries with increased levels of amino-terminal propeptide of natriuretic peptide and C-reactive protein, irrespective of experienced Q-MI and nonQ-MI in the anamnesis.

Key words:

stable angina pectoris, Q-myocardial infarction, nonQ-myocardial infarction, echocardiography, bicycle ergometry, coronary angiography, amino-terminal propeptide of natriuretic peptide, C-reactive protein, uric acid, testosterone.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 749-754

Ключевые слова:

стабильная стенокардия, Q-инфаркт миокарда, неQ-инфаркт миокарда, эхокардиография, велоэргометрия, коронарная ангиография, аминокислоты, терминальный пропептид натрийуретического пептида, С-реактивный белок, мочевая кислота, тестостерон.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 749-754

Клинико-функциональные особенности течения стабильной стенокардии различных функциональных классов с учетом наличия инфаркта миокарда в анамнезе

В. К. Ташук, Мухамед Васек Аль Салама, Т. Н. Амелина, И. Е. Маковийчук, О. П. Динова

Цель работы – изучить клинико-функциональные особенности течения стабильной стенокардии (СтСт) различных функциональных классов (ФК) с постинфарктным и диффузным кардиосклерозом.

Материалы и методы. В исследование после получения информированного согласия включили 120 пациентов со СтСт, которых поделили на группы по тяжести стенокардии и наличию в анамнезе перенесенного Q-инфаркта миокарда (ИМ), неQ-ИМ, диффузного кардиосклероза.

Результаты. Установлено, что наличие в анамнезе Q-ИМ чаще предполагает развитие более тяжелой СтСт ($p < 0,01$) в отличие от неQ-ИМ. Данные коронарной ангиографии свидетельствуют о развитии гемодинамически значимых поражений коронарных артерий (КА) у пациентов со СтСт III ФК. Повышение ФК СтСт сопровождается значительным увеличением общего холестерина ($p < 0,05$), но не обусловлено ростом триглицеридов ($p > 0,05$) независимо от наличия ИМ в анамнезе. Уровни аминокислотного пропептида натрийуретического пептида (NT-проНУП) и С-реактивного белка значительно выше при СтСт III ФК ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно) и не зависели от ИМ в анамнезе. Повышение уровня мочевой кислоты обуславливает более тяжелую СтСт ($p < 0,001$) у пациентов, перенесших Q-ИМ ($p < 0,01$).

По данным эхокардиографии у пациентов со СтСт III ФК установили значительно больший размер левого желудочка ($p < 0,05$) независимо от наличия ИМ в анамнезе. Результаты велоэргометрии свидетельствуют: наличие СтСт III ФК обуславливает более низкие показатели пороговой нагрузки и толерантности к физической нагрузке (в обоих случаях $p < 0,001$) и значительно более выраженную тест-индуцированную ишемию ($p < 0,001$).

Выводы. Прирост ФК СтСт обусловлен гемодинамически более значимыми поражениями коронарной артерии и предполагает увеличение уровней NT-проНУП и С-реактивного белка независимо от наличия в анамнезе Q- и неQ-ИМ.

Реалізація хронічного коронарного синдрому в умовах стабільної стенокардії (СтСт) як прояву хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС) – вирішальна не тільки для визначення тактики лікування, але й може бути прогностичним індикатором [1].

Постійний пошук доступних і надійних критеріїв дестабілізації ІХС [2], розвитку серцевої недостатності (СН) [3], виникнення інфаркту міокарда (ІМ) [4] зумовлюють необхідність аналізу та систематизації відомих і поряд з тим специфічних маркерів прогнозування коронарних інцидентів за наявності СтСт різних функціональних класів (ФК) [5]. Виникає потреба у створенні багатовимірної моделі, яка б пов'язала доведені фактори ризику з клініко-морфологічними змінами, зробила б можливим вірогідне оцінювання прогнозування розвитку серцево-судинної патології [6,7]. Є відомості, що в дорослих пацієнтів навіть за відсутності клінічних симптомів ІХС вищий рівень аміно-термінального пропептиду натрийуретичного пептиду (NT-проНУП) показує субклінічну міокардіальну мікровазюлярну дисфункцію [8].

Це зумовлює актуальність досліджень важливості NT-проНУП як діагностичного та прогностичного маркера не тільки СН, але й гострої та хронічної ішемії міокарда, розроблення підходів мультимаркерної стратифікації ризику в пацієнтів зі стабільною ІХС, зокрема під час відбору пацієнтів для черезшкірних коронарних утручань.

Мета роботи

Вивчити клініко-функціональні особливості перебігу стабільної стенокардії різних функціональних класів із постинфарктним і дифузним кардіосклерозом.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили відповідно до стандартів належної клінічної практики та принципів Гельсінської

декларації на базі Чернівецького обласного клінічного кардіологічного центру.

Після отримання інформованої згоди обстежили 120 пацієнтів з об'єктивізованим діагнозом СтСт II і III ФК. За результатами обстеження пацієнтів поділили на клінічні групи. За тяжкістю стенокардії: 1 група – з верифікованою СтСт II ФК, 2 група – зі СН III ФК (25,83 % і 74,17 % випадків відповідно). За наявністю чи відсутністю ІМ в анамнезі: група А – пацієнти з постинфарктним кардіосклерозом після Q-ІМ (44,17 % випадків), група В – із постинфарктним кардіосклерозом після неQ-ІМ (17,50 % випадків), група С – пацієнти з дифузним кардіосклерозом (38,33 % випадків).

Алгоритм діагностичного оцінювання стану хворих здійснили за настановою Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». Він передбачав загальноклінічне обстеження, біохімічні тести крові (ліпідний профіль, креатинін, сечова кислота), неінвазивні (електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (ЕхоКГ), велоергометрія (ВЕМ)) та інвазивні (коронарна ангиографія) методи обстеження. Виконали імуноферментний аналіз сироватки крові з визначенням рівнів NT-проНУП, С-реактивного білка (СРБ), загального тестостерону (ЗТ). На початку стаціонарного лікування та через 6 місяців на амбулаторному етапі всім хворим виконали клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Групи зіставні за віком, статтю пацієнтів і наявністю артеріальної гіпертензії (АГ). Середній вік пацієнтів у групі з постинфарктним кардіосклерозом після Q-ІМ становив $51,91 \pm 0,76$ року, у групі з постинфарктним кардіосклерозом після неQ-ІМ – $50,76 \pm 1,42$ року, у групі пацієнтів із дифузним кардіосклерозом – $51,57 \pm 0,78$ року (в усіх випадках $p > 0,05$). Співвідношення жінок і чоловіків у групах дослідження: 11,32 % і 88,68 %, 14,29 % і 85,71 %, 30,43 % і 69,57 % випадків відповідно. Частка пацієнтів з АГ у групі з постинфарк-

тним кардіосклерозом після Q-ІМ становила 73,58 % випадків, у групі із постінфарктним кардіосклерозом після неQ-ІМ – 85,71 % випадків, у групі пацієнтів із дифузним кардіосклерозом – 78,26 % випадків (в усіх випадках $p > 0,05$).

Статистичне опрацювання результатів виконали після створення бази даних із використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel. Статистичний аналіз кількісних даних виконали за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середніх значень (M) і похибок середніх арифметичних величин (m). Вірогідність різниці кількісних показників визначали за допомогою t -критерію Стьюдента у разі нормального розподілу масивів, t -критерію Вілкоксона – у разі розподілу, що відрізняється від нормального, хоча б одного з масивів для двох залежних вибірок. Відмінності вважали вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати

Як і очікувалось, у групі з Q-ІМ в анамнезі вірогідно переважає частка пацієнтів зі СтСт III ФК (51,69 % і 22,58 % випадків відповідно, $p < 0,01$), при вірогідно рідшому виявленні тяжкої стенокардії в осіб без ІМ (32,58 % і 54,84 % випадків відповідно, $p < 0,05$). Наявність в анамнезі неQ-ІМ не впливає на тяжкість стенокардії з однаковою частотою таких пацієнтів в обох групах – 22,58 % і 15,73 % випадків у 1 і 2 групах відповідно, $p > 0,05$. Поділ пацієнтів за тяжкістю стенокардії та наявністю/відсутністю в анамнезі ІМ наведений на рис. 1.

У результаті аналізу результатів коронарної ангіографії з'ясували: тяжка стенокардія прогнозовано асоціюється з гемодинамічно значущими ураженнями коронарної артерії (КА). У групі СтСт III ФК вірогідно частіше виявили стеноз передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) лівої коронарної артерії (ЛКА) $>50\%$ – у 16,85 % і 3,23 % випадків відповідно, $p < 0,01$; вірогідно рідше – гемодинамічно незначні зміни КА – 11,24 % і 29,03 % випадків відповідно, $p < 0,05$. Тільки в пацієнтів цієї групи визначили багатосудинне ураження КА (23,60 % випадків, $p < 0,001$) і стеноз правої коронарної артерії (ПКА) $>50\%$ (8,99 % випадків, $p < 0,01$). СтСт II ФК невірогідно частіше зумовлена стенозом ПМШГ ЛКА $<50\%$ (6,45 % і 1,12 % випадків відповідно, $p > 0,05$). Стеноз обвідної гілки (ОГ) ЛКА $>50\%$ виявили з однаковою частотою в пацієнтів зі СтСт II ФК, і СтСт III ФК (10,11 % і 6,45 % випадків відповідно, $p > 0,05$), як і стенозування ПКА $<50\%$ (1,12 % і 0 % випадків відповідно, $p > 0,05$). Взаємозв'язок між тяжкістю стенокардії та вираженістю уражень коронарних артерій наведений на рис. 2.

У пацієнтів зі шлуночковою екстрасистолею (ШЕ) вірогідно частіше в анамнезі наявний неQ-ІМ (19,80 % і 5,26 % випадків відповідно, $p < 0,05$), що асоціюється з вищим рівнем загального холестерину (ЗХС) ($5,82 \pm 0,14$ ммоль/л і $5,21 \pm 0,24$ ммоль/л відповідно, $p < 0,05$), тенденцією до збільшення вмісту NT-проНУП ($313,86 \pm 39,82$ пг/мл і $214,74 \pm 67,74$ пг/мл відповідно, $p > 0,05$) і СРБ ($11,53 \pm 1,02$ мг/л і $8,88 \pm 1,57$ мг/л відповідно, $p > 0,05$), гемодинамічно значущими ураженнями КА. Тільки в пацієнтів цієї групи визначили стеноз ПМШГ ЛКА $>50\%$ (15,84 % випадків,

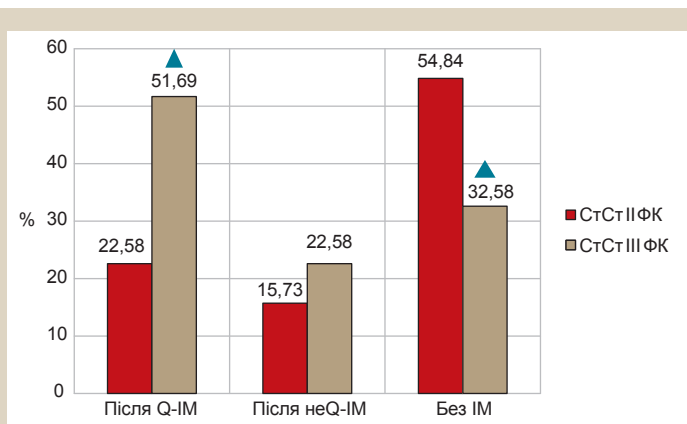


Рис. 1. Взаємозв'язок між тяжкістю стенокардії та наявністю/відсутністю в анамнезі ІМ.

▲: вірогідні відмінності між групами ($p < 0,05$).

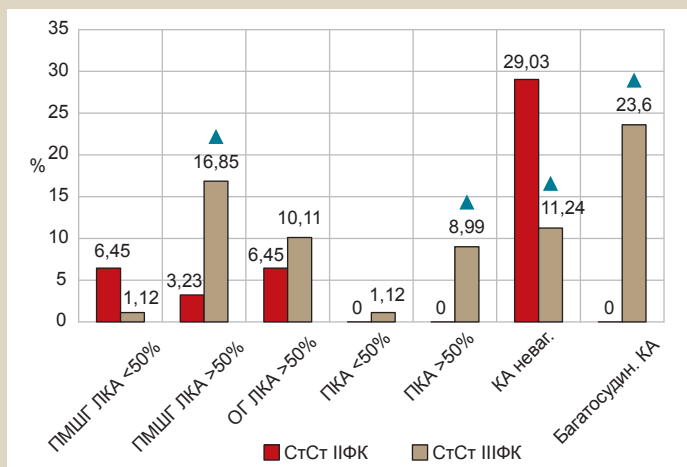


Рис. 2. Взаємозв'язок між тяжкістю стенокардії та вираженістю уражень коронарних артерій.

▲: вірогідні відмінності між групами ($p < 0,05$).

$p < 0,001$) і стеноз ОГ ЛКА $>50\%$ (10,89 % випадків, $p < 0,01$).

Аналізуючи результати ЕхоКГ, виявили: розміри лівого шлуночка (ЛШ) вірогідно більші в разі СтСт III ФК (за кінцевим систолічним розміром (КСР) – $3,82 \pm 0,08$ см проти $3,56 \pm 0,08$ см відповідно, $p < 0,05$; за кінцевим діастолічним розміром (КДР) – $5,30 \pm 0,08$ см проти $5,05 \pm 0,09$ см відповідно, $p < 0,05$). Не виявили різниці за цими розмірами ЛШ залежно від наявності в анамнезі Q- та неQ-ІМ. Так, КСР у пацієнтів без ІМ, після Q- та неQ-ІМ становив $3,74 \pm 0,13$ см, $3,81 \pm 0,01$ см, $3,66 \pm 0,12$ см відповідно (в усіх випадках $p > 0,05$). Величина КДР у пацієнтів без ІМ, після Q- і неQ-ІМ становила $5,35 \pm 0,13$ см, $5,25 \pm 0,10$ см, $5,10 \pm 0,13$ см відповідно (в усіх випадках $p > 0,05$).

Не виявили значущої залежності від тяжкості СтСт ані величини фракції викиду (ФВ) ЛШ – $53,48 \pm 0,90\%$ проти $55,62 \pm 0,92\%$ відповідно ($p > 0,05$), ані маси міокарда (ММ) ЛШ – $283,78 \pm 10,26$ г проти $263,12 \pm 20,55$ г відповідно ($p > 0,05$). Не встановили залежність цих показників від наявності в анамнезі Q- та неQ-ІМ (за ФВ ЛШ – $56,17 \pm 1,56\%$, $52,79 \pm 0,99\%$, $55,05 \pm 1,42\%$ відповідно, в усіх випадках $p > 0,05$;

за ММ ЛШ – $307,47 \pm 21,49$ г, $275,69 \pm 11,85$ г, $263,23 \pm 19,44$ г відповідно, в усіх випадках $p > 0,05$).

Аналізуючи результати ВЕМ, у разі СтСт III ФК слід відзначити очікувано менші показники порогового навантаження ($48,67 \pm 2,02$ Вт проти $79,73 \pm 4,39$ Вт відповідно, $p < 0,001$) і толерантності до фізичного навантаження ($44,07 \pm 2,22$ % проти $62,86 \pm 2,92$ % відповідно, $p < 0,001$), більшу сумарну депресію сегмента ST ($5,39 \pm 0,39$ мм проти $3,84 \pm 0,38$ мм відповідно, $p < 0,001$). Не виявили різниці за цими параметрами ВЕМ залежно від наявності в анамнезі Q- та неQ-ІМ. Так, порогове навантаження в пацієнтів без ІМ, після Q- та неQ-ІМ становило $62,36 \pm 3,99$ Вт, $59,67 \pm 10,17$ Вт, $64,40 \pm 5,45$ Вт відповідно (в усіх випадках $p > 0,05$). Толерантність до фізичного навантаження в пацієнтів без ІМ, після Q- та неQ-ІМ дорівнювала $52,08 \pm 2,67$ %, $58,00 \pm 9,29$ %, $52,40 \pm 4,83$ % відповідно (в усіх випадках $p > 0,05$). Сумарна депресія сегмента ST на навантаженні в пацієнтів без ІМ, після Q- та неQ-ІМ становила $4,64 \pm 0,37$ мм, $4,00 \pm 1,2$ мм, $5,22 \pm 0,49$ мм відповідно (в усіх випадках $p > 0,05$).

Рівень ЗХС крові значущо вищий у пацієнтів зі СтСт III ФК – $5,86 \pm 0,14$ ммоль/л проти $5,33 \pm 0,21$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$) незалежно від наявності в пацієнтів в анамнезі Q- та неQ-ІМ ($5,81 \pm 0,20$ ммоль/л, $5,67 \pm 0,16$ ммоль/л, $5,81 \pm 0,20$ ммоль/л відповідно, в усіх випадках $p > 0,05$).

Рівень сечової кислоти суттєво вищий у пацієнтів зі СтСт III ФК – $500,58 \pm 17,52$ мкмоль/л проти $374,14 \pm 20,89$ мкмоль/л відповідно ($p < 0,001$). Але цей показник зростав тільки в поєднанні СтСт із Q-ІМ (порівняно з пацієнтами без ІМ – $517,32 \pm 23,34$ мкмоль/л проти $425,73 \pm 21,99$ мкмоль/л відповідно, $p < 0,01$), без вірогідної різниці цього показника у разі поєднання СтСт з неQ-ІМ (порівняно з пацієнтами без ІМ – $435,63 \pm 32,34$ мкмоль/л проти $425,73 \pm 21,99$ мкмоль/л відповідно, $p > 0,05$).

Значення креатиніну крові вірогідно вищі в пацієнтів із тяжкою СтСт ($111,19 \pm 3,88$ мкмоль/л проти $96,48 \pm 4,36$ мкмоль/л відповідно, $p < 0,05$), а також у разі поєднання СтСт із Q-ІМ (порівняно з пацієнтами без ІМ – $115,60 \pm 5,28$ мкмоль/л проти $94,37 \pm 2,98$ мкмоль/л відповідно, $p < 0,001$) та неQ-ІМ в анамнезі (порівняно з пацієнтами без ІМ – $115,19 \pm 8,78$ мкмоль/л проти $94,37 \pm 2,98$ мкмоль/л відповідно, $p < 0,05$).

Визначили вірогідне зростання у разі СтСт III ФК рівнів NT-проНУП ($365,28 \pm 52,03$ пг/мл проти $191,16 \pm 29,23$ пг/мл відповідно, $p < 0,01$) і СРБ ($13,60 \pm 1,18$ мг/л проти $6,77 \pm 0,40$ мг/л відповідно, $p < 0,001$). Не виявили різниці за цими біомаркерами залежно від наявності в анамнезі Q- та неQ-ІМ. Так, рівень NT-проНУП у пацієнтів без ІМ після Q- та неQ-ІМ становила $241,49 \pm 49,61$ пг/мл, $334,63 \pm 55,39$ пг/мл, $340,18 \pm 92,93$ пг/мл відповідно (в усіх випадках $p > 0,05$). Концентрація СРБ у пацієнтів без ІМ, після Q- і неQ-ІМ дорівнювала $10,34 \pm 1,19$ мг/л, $11,34 \pm 0,86$ мг/л, $12,76 \pm 5,50$ мг/л відповідно (в усіх випадках $p > 0,05$).

Рівень тригліцеридів (ТГ) суттєво не залежав ані від тяжкості СтСт ($2,33 \pm 0,07$ ммоль/л проти

$2,16 \pm 0,12$ ммоль/л відповідно, $p > 0,05$), ані від Q- та неQ-ІМ в анамнезі. Рівень ТГ у пацієнтів без ІМ після Q- та неQ-ІМ становив $2,28 \pm 0,13$ ммоль/л, $2,31 \pm 0,07$ ммоль/л, $2,09 \pm 0,08$ ммоль/л відповідно (в усіх випадках $p > 0,05$).

Аналогічну тенденцію визначили і щодо загального тестостерону залежно від тяжкості СтСт $1,45 \pm 0,14$ нг/мл проти $2,76 \pm 0,69$ нг/мл відповідно ($p > 0,05$); у пацієнтів без ІМ, після Q- та неQ-ІМ – $1,90 \pm 0,60$ нг/мл, $1,92 \pm 0,31$ нг/мл, $2,18 \pm 0,78$ нг/мл відповідно (в усіх випадках $p > 0,05$).

Обговорення

Результати дослідження показали певні особливості перебігу СтСт різних ФК із постінфарктним і дифузним кардіосклерозом. Кілька експериментальних та обсерваційних робіт підтверджують наші припущення. Однак окремі результати не збігаються з даними, що наведені у схожих вітчизняних і закордонних дослідженнях.

Довели, що наявність в анамнезі Q-ІМ частіше передбачає розвиток тяжкої СтСт на відміну від неQ-ІМ, коли СтСт II і III ФК діагностують з однаковою частотою. Відсутність в анамнезі ІМ зумовлює нижчий функціональний клас СтСт.

Результати коронарної ангіографії свідчать про частіший розвиток гемодинамічно значущих уражень КА в пацієнтів зі СтСт III ФК (зі стенозуванням ПМШГ ЛКА >50 %, ПКА >50 %, багатосудинним ураженням КА) та істотно рідше виявлення гемодинамічно незначущих змін КА, що має прогностично несприятливий перебіг і призводить до виникнення кардіальних інцидентів [9].

За результатами дослідження ліпідів крові, вищий функціональний клас СтСт супроводжується істотним підвищенням ЗХС, але не зумовлений зростанням ТГ незалежно від наявності в анамнезі Q- і не Q-ІМ.

Рівні маркерів дисфункції ЛШ і параметрів системного запалення (NT-проНУП і СРБ) значно вищі у випадку діагностики СтСт III ФК, що не залежить від наявності Q- та не Q-ІМ в анамнезі. Втім, за даними фахової літератури, ці маркери характеризуються високою чутливістю в прогнозуванні раптової коронарної смерті після ІМ [10,11].

Підвищення рівня сечової кислоти зумовлює тяжчу СтСт у пацієнтів, які мали раніше Q-ІМ, що підтверджено в інших дослідженнях [12]. Така тенденція супроводжується порушенням ниркової функції з вищим рівнем креатиніну в пацієнтів, які мали і Q-ІМ, і неQ-ІМ.

Наявність в анамнезі неQ-ІМ потенціює розвиток ШЕ високих градацій (частих, парних), що асоціюється з вищим рівнем ЗХС крові та гемодинамічно значущими ураженнями КА з виявленням здебільшого стенозу ПМШГ ЛКА >50 % та стенозу ОГ ЛКА >50 %.

За даними ЕхоКГ у пацієнтів зі СтСт III ФК виявили більший розмір ЛШ (за показниками КСР і КДР) незалежно від наявності в анамнезі Q- та неQ-ІМ. Не визначили істотну залежність наявності гіпертрофії ЛШ (за ММ ЛШ) і скоротливості міокарда за величини ФВ ЛШ ані від функціонального класу СтСт, ані від Q- і не Q-ІМ, хоча ці параметри досить інформативні у прогнозуванні ризику серцевих подій [13].

Результати ВЕМ свідчать: наявність СтСт III ФК зумовлює нижчі показники порогового навантаження та толерантності до фізичного навантаження, значущо вираженішу тест-індуковану ішемію незалежно від наявності в пацієнтів Q- і неQ-ІМ в анамнезі.

Висновки

Вищий функціональний клас стабільної стенокардії, що зумовлений гемодинамічно значущими ураженнями коронарних артерій, передбачає зростання рівнів аміно-термінального пропептиду натрійуретичного пептиду та С-реактивного білка незалежно від наявності Q- та неQ-інфаркту міокарда в анамнезі.

Перспективи подальших досліджень полягають у створенні рекомендацій із включенням медикаментозної та немедикаментозної корекції змін, що проаналізували.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 25.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 01.06.2020

Відомості про авторів:

Ташук В. К., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

ORCID ID: [0000-0002-7988-5256](https://orcid.org/0000-0002-7988-5256)

Аль Салама Мухамед Васек, канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

Амеліна Т. М., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

ORCID ID: [0000-0002-5295-8371](https://orcid.org/0000-0002-5295-8371)

Маковійчук І. О., канд. мед. наук, Обласний клінічний кардіологічний центр, м. Чернівці, Україна.

Дінова О. П., канд. мед. наук, Обласний клінічний кардіологічний центр, м. Чернівці, Україна.

Information about authors:

Tashchuk V. K., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Al Salama Muhamed Vasek, MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Amelina T. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Makoviichuk I. O., MD, PhD, Regional Clinical Cardiology Center, Chernivtsi, Ukraine.

Dinova O. P., MD, PhD, Regional Clinical Cardiology Center, Chernivtsi, Ukraine.

Сведения об авторах:

Ташук В. К., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Аль Салама Мухаммед Васек, канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Амелина Т. Н., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, физической реабилитации и спортивной медицины, ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы.

Маковийчук И. Е., канд. мед. наук, Областной клинический кардиологический центр, г. Черновцы, Украина.

Динова О. П., канд. мед. наук, Областной клинический кардиологический центр, г. Черновцы, Украина.

Список літератури

- [1] Katz D., Gavin M. C. Stable Ischemic Heart Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2019. Vol. 171. Issue 3. P. ITC17-ITC32. <https://doi.org/10.7326/AITC201908060>
- [2] Novel Self-Report Tool for Cardiovascular Risk Assessment / H. Jo A. Mansoor, V. M. Beau De Rochars, C. J. Pepine, A. G. Mainous. *Journal of the American Heart Association*. 2019. Vol. 8. Issue 24. P. e014123. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014123>
- [3] Adabag S., Langsetmo L. Sudden cardiac death risk prediction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2020. Vol. 17. Issue 3. P. 358-364. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.12.009>
- [4] Biomarkers predictive of late cardiogenic shock development in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction / M. Frydland et al. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2020. P. 2048872619896063. <https://doi.org/10.1177/2048872619896063>
- [5] Predictive Model for High-Risk Coronary Artery Disease / J. J. Jang et al. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2019. Vol. 12. Issue 2. P. e007940. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007940>
- [6] Assessing Prognosis of Acute Coronary Syndrome in Recent Clinical Trials: A Systematic Review / F. Ye et al. *Clinical Medicine & Research*. 2019. Vol. 17. Issue 1-2. P. 11-19. <https://doi.org/10.3121/cmr.2019.1433>
- [7] Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction / N. Zagidullin et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. Issue 2. P. 550. <https://doi.org/10.3390/jcm9020550>
- [8] Head-to-Head Comparison of the Incremental Predictive Value of The Three Established Risk Markers, Hs-troponin I, C-Reactive Protein, and NT-proBNP, in Coronary Artery Disease / J. Nikorowitsch et al. *Biomolecules*. 2020. Vol. 10. Issue 3. P. 394. <https://doi.org/10.3390/biom10030394>
- [9] Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial / M. Ferencik et al. *JAMA Cardiology*. 2018. Vol. 3. Issue 2. P. 144-152. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4973>
- [10] Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels With Adverse Cardiovascular Events and Death After Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial / P. Mani et al. *JAMA Cardiology*. 2019. Vol. 4. Issue 4. P. 314-320. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0179>
- [11] B-type natriuretic peptide trumps other prognostic markers in patients assessed for coronary disease / D. Kotecha et al. 2019. *BMC Medicine*. Vol. 17. Issue 1. P. 72. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1306-9>
- [12] Elevated serum uric acid affects myocardial reperfusion and infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / A. Mandurino-Mirizzi et al. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2018. Vol. 19. Issue 5. P. 240-246. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000634>
- [13] Predicting risk of cardiac events among ST-segment elevation myocardial infarction patients with conservatively managed non-infarct-related artery coronary artery disease: An analysis of the Duke Databank for Cardiovascular Disease / S. A. Hirji et al. *American Heart Journal*. 2017. Vol. 194. P. 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.023>

References

- [1] Katz, D., & Gavin, M. C. (2019). Stable Ischemic Heart Disease. *Annals of Internal Medicine*, 171(3), ITC17-ITC32. <https://doi.org/10.7326/AITC201908060>
- [2] Mansoor, H. Jo A., Beau De Rochars, V. M., Pepine, C. J., & Mainous, A. G. (2019). Novel Self-Report Tool for Cardiovascular Risk Assessment. *Journal of the American Heart Association*, 8(24), Article e014123. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014123>

- [3] Adabag, S., & Langsetmo, L. (2020). Sudden cardiac death risk prediction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Rhythm*, 17(3), 358-364. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.12.009>
- [4] Frydland, M., Møller, J. E., Lindholm, M. G., Hansen, R., Wiberg, S., Lerche Helgestad, O. K., Thomsen, J. H., Goetze, J. P., Engstrøm, T., Frikke-Schmidt, R., Ravn, H. B., Holmvang, L., Jensen, L. O., Kjaergaard, J., & Hassager, C. (2020). Biomarkers predictive of late cardiogenic shock development in patients with suspected ST-elevation myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, Article 2048872619896063. <https://doi.org/10.1177/2048872619896063>
- [5] Jang, J. J., Bhapkar, M., Coles, A., Vemulapalli, S., Fordyce, C. B., Lee, K. L., Udelson, J. E., Hoffmann, U., Tardif, J. C., Jones, W. S., Mark, D. B., Sorrell, V. L., Espinoza, A., Douglas, P. S., Patel, M. R., & PROMISE Investigators. (2019). Predictive Model for High-Risk Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 12(2), Article e007940. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.007940>
- [6] Ye, F., Winchester, D., Jansen, M., Lee, A., Silverstein, B., Stalvey, C., Khuddus, M., Mazza, J., & Yale, S. (2019). Assessing Prognosis of Acute Coronary Syndrome in Recent Clinical Trials: A Systematic Review. *Clinical Medicine & Research*, 17(1-2), 11-19. <https://doi.org/10.3121/cmr.2019.1433>
- [7] Zagidullin, N., Motloch, L. J., Gareeva, D., Hamitova, A., Lakman, I., Krioni, I., Popov, D., Zulkameev, R., Paar, V., Kopp, K., Jirak, P., Ishmetov, V., Hoppe, U. C., Tulbaev, E., & Pavlov, V. (2020). Combining Novel Biomarkers for Risk Stratification of Two-Year Cardiovascular Mortality in Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), Article 550. <https://doi.org/10.3390/jcm9020550>
- [8] Nikorowitsch, J., Ojeda, F., Lackner, K. J., Schnabel, R. B., Blankenberg, S., Zeller, T., & Karakas, M. (2020). Head-to-Head Comparison of the Incremental Predictive Value of The Three Established Risk Markers, Hs-troponin I, C-Reactive Protein, and NT-proBNP, in Coronary Artery Disease. *Biomolecules*, 10(3), Article 394. <https://doi.org/10.3390/biom10030394>
- [9] Ferencik, M., Mayrhofer, T., Bittner, D. O., Emami, H., Puchner, S. B., Lu, M. T., Meyersohn, N. M., Ivanov, A. V., Adami, E. C., Patel, M. R., Mark, D. B., Udelson, J. E., Lee, K. L., Douglas, P. S., & Hoffmann, U. (2018). Use of High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaque Detection for Risk Stratification of Patients With Stable Chest Pain: A Secondary Analysis of the PROMISE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*, 3(2), 144-152. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.4973>
- [10] Mani, P., Puri, R., Schwartz, G. G., Nissen, S. E., Shao, M., Kastelein, J., Menon, V., Lincoff, A. M., & Nicholls, S. J. (2019). Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels With Adverse Cardiovascular Events and Death After Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial. *JAMA Cardiology*, 4(4), 314-320. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0179>
- [11] Kotecha, D., Flather, M. D., Atar, D., Collins, P., Pepper, J., Jenkins, E., Reid, C. M., Eccleston, D., & Alternative Risk Markers in Coronary Artery Disease (ARM-CAD) Study. (2019). B-type natriuretic peptide trumps other prognostic markers in patients assessed for coronary disease. *BMC Medicine*, 17(1), Article 72. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1306-9>
- [12] Mandurino-Mirizzi, A., Crimi, G., Raineri, C., Pica, S., Ruffinazzi, M., Gianni, U., Repetto, A., Ferlini, M., Marinoni, B., Leonardi, S., De Servi, S., Oltrona Visconti, L., De Ferrari, G. M., & Ferrario, M. (2018). Elevated serum uric acid affects myocardial reperfusion and infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 19(5), 240-246. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000634>
- [13] Hirji, S. A., Stevens, S. R., Shaw, L. K., Campbell, E. C., Granger, C. B., Patel, M. R., Sketch, M. H., Jr, Wang, T. Y., Ohman, E. M., Peterson, E. D., & Brennan, J. M. (2017). Predicting risk of cardiac events among ST-segment elevation myocardial infarction patients with conservatively managed non-infarct-related artery coronary artery disease: An analysis of the Duke Databank for Cardiovascular Disease. *American Heart Journal*, 194, 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.08.023>

Віддалені результати ізольованого медикаментозного лікування хворих на дилатаційну кардіоміопатію, що ускладнена мітральною недостатністю важкого ступеня

Р. В. Буряк ^{B,C,D}, К. В. Руденко ^{A,E,F}, О. А. Крикунов ^{*A,E,F}

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити безпосередні та віддалені результати ізольованого медикаментозного лікування у хворих на дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП), які мали мітральну недостатність важкого ступеня й отримували оптимізовану фармакотерапію серцевої недостатності.

Матеріали та методи. У дослідження після підписання інформованої згоди залучили 84 особи, які хворі на ДКМП із мітральною недостатністю важкого ступеня. Супутню регургітацію на тристулковому клапані зареєстрували в 82 (97,6 %) випадках. Медіана рівня NT-proBNP – 2530 пг/мл (2123–3000 пг/мл).

Результати. Госпітальна летальність становила 5 (6,0 %) випадків. Трансплантація серця виконали 4 (5,1 %) пацієнтам, тому віддалені результати вивчили у 75 хворих. Період спостереження становив від 1 до 62 місяців, середній термін спостереження – $45,9 \pm 17,6$ місяця (медіана – 54,5 місяця). Актуарна виживаність на 1, 3 і 5 рік становила 84,0 %, 53,3 % і 40,0 % відповідно. За результатами багатфакторного регресійного аналізу, незалежними предикторами, які впливають на 5-річну виживаність, є фракція викиду лівого шлуночка та систолічний тиск у легеневій артерії при інвазивному вимірюванні.

Висновки. Результати дослідження демонструють, що в пацієнтів із ДКМП, які мають мітральну недостатність важкого ступеня, рання та віддалена летальність залишається високою, незважаючи на оптимізовану медикаментозну терапію. Тому один із методів, який може поліпшити результати лікування, – хірургічна корекція недостатності атріовентрикулярних клапанів.

Ключові слова:

дилатаційна кардіоміопатія, функціональна недостатність мітрального клапана, віддалені результати, результати лікування.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 755-759

*E-mail: alexeykrikunov@gmail.com

Long-term results of medicamentous therapy alone in patients with dilated cardiomyopathy complicated by severe mitral insufficiency

R. V. Buriak, K. V. Rudenko, O. A. Krykunov

The aim of this study was to assess survival rates and clinical outcomes in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) and severe functional mitral regurgitation (FMR), treated with optimal guideline-directed medical therapy (GDMT).

Materials and methods. After signing an informed consent, 84 patients with DCM and severe FMR were enrolled in the study. Concomitant tricuspid valve regurgitation was recorded in 82 (97.6 %) cases. The median NT-proBNP level was 2530 pg/ml (2123–3000 pg/ml).

Results. Hospital mortality was 5 (6.0 %) cases. Heart transplantation was performed in 4 (5.1 %) patients; therefore long-term results were analyzed in 75 patients. During the mean follow-up period of 45.9 ± 17.6 months, the occurrence of lethal outcomes (all-cause death) was 60.0 %. The 1-, 3-, and 5-year actuarial survival rate was 84.0 %, 53.3 % and 40.0 %, respectively. Left ventricular ejection fraction and systolic pressure in the pulmonary artery were independently associated with long-term all-cause mortality.

Conclusions. The study results demonstrate that the short-term and long-term mortality rates in patients with dilated cardiomyopathy and severe functional mitral regurgitation remain high despite the treatment with currently accepted pharmacological therapy. One possible method which would improve the treatment results is mitral valve surgery.

Key words:

dilated cardiomyopathy, mitral valve insufficiency, long-term clinical outcome, treatment outcome.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 755-759

Отдаленные результаты изолированного медикаментозного лечения больных дилатационной кардиомиопатией, осложненной митральной недостаточностью тяжелой степени

Р. В. Буряк, К. В. Руденко, А. А. Крикунов

Цель работы – исследовать непосредственные и отдаленные результаты изолированного медикаментозного лечения у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), имевших митральную недостаточность тяжелой степени и получавших оптимизированную фармакотерапию сердечной недостаточности.

Материалы и методы. В исследование после получения информированного согласия включили 84 больных ДКМП с митральной недостаточностью тяжелой степени. Сопутствующая регургитация на трехстворчатом клапане зарегистрирована в 82 (97,6 %) случаях. Медиана уровня NT-proBNP – 2530 пг/мл (2123–3000 пг/мл).

Ключевые слова:

дилатационная кардиомиопатия, функциональная недостаточность митрального клапана, отдаленные результаты, результаты лечения.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 755-759

Результаты. Госпитальная летальность составляла 5 (6,0 %) случаев. Трансплантация сердца выполнена 4 (5,1 %) пациентам, поэтому отдаленные результаты изучили у 75 пациентов. Период наблюдения составил от 1 до 62 месяцев, средний срок наблюдения – $45,9 \pm 17,6$ месяца (медиана – 54,5 месяца). Актуарная выживаемость на 1, 3 и 5 год составила 84,0 %, 53,3 % и 40,0 % соответственно. По результатам многофакторного регрессионного анализа, независимыми предикторами, которые влияют на 5-летнюю выживаемость, являются фракция выброса левого желудочка и систолическое давление в легочной артерии при инвазивном измерении.

Выводы. Результаты исследования показывают, что у пациентов с ДКМП, которые имеют митральную недостаточность тяжелой степени, ранняя и отдаленная летальность остается высокой, несмотря на оптимизированную медикаментозную терапию. Поэтому один из методов, который может улучшить результаты лечения, – хирургическая коррекция недостаточности атриовентрикулярных клапанов.

Неішемічна ідіопатична дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) – ізольована хронічна дифузна хвороба міокарда невідомої етіології, що виникає без змін вінцевих судин і супроводжується кардіомегалією з розширенням камер серця зі зниженням скоротливої функції його м'язів і розвитком симптомів серцевої недостатності. Поширеність ДКМП становить 5,0–7,5 випадків на 100 000 населення на рік (у чоловіків її діагностують у 2–3 рази частіше, особливо в осіб віком 30–50 років) [1,2]. Перебіг і прогноз ДКМП дуже варіабельні, однак у переважній більшості випадків вони несприятливі [3].

Вторинна недостатність атриовентрикулярних клапанів – ускладнення ДКМП на пізніх стадіях розвитку захворювання, що обмежує ефективність медикаментозних методів лікування, погіршує функціональний стан хворих і є негативним прогностичним фактором [4,5].

Мета роботи

Дослідити безпосередні та віддалені результати ізольованого медикаментозного лікування у хворих на ДКМП, які мали мітральну недостатність важкого ступеня й отримували оптимізовану фармакотерапію серцевої недостатності.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали відповідно до стандартів належної клінічної практики та принципів Гельсінської декларації. Після отримання інформованої згоди в дослідження залучили 84 хворих на ДКМП із недостатністю атриовентрикулярних клапанів, які перебували на обстеженні та медикаментозному ліванні в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» з 01.01.2007 р. до 01.01.2014 р. Період спостереження становив від 1 до 62 місяців, середній термін спостереження – $45,9 \pm 17,6$ місяця (медиана – 54,5 місяця). Усім пацієнтам виконали загальноклінічні, інструментальні й лабораторні обстеження за алгоритмом дослідження.

Критерії залучення в дослідження: неішемічна дилатаційна кардіоміопатія, фракція викиду лівого шлуночка <40 %, мітральна недостатність важкого ступеня. Критерії виключення з дослідження: аортальний стеноз або недостатність.

Медиана рівня NT-proBNP – 2530 пг/мл (2123–3000 пг/мл), що свідчить про наявність важкої хронічної серцевої недостатності.

Оцінюючи показники гемодинаміки на момент госпіталізації, у хворих зареєстрували істотне підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС) – медиана ЧСС

становила 82 удари за 1 хв (71–86 уд./хв). Встановили також, що 21 (25,0 %) пацієнт мав постійну форму фібриляції передсердь, 15 (17,9 %) – атриовентрикулярну блокаду I ст. Штучні водії ритму серця імплантовані в 32 (38,1 %) випадках. За даними ехокардіографії на апараті General Electric, у всіх пацієнтів виявлена мітральна недостатність важкого ступеня (МНД). Супутня регургіація на тристулковому клапані (ТНД) визначена у 82 (97,6 %) випадках: легка ТНД – у 25 (29,8 %) випадків, помірна ТНД – 38 (45,2 %), важка ТНД – в 19 (22,6 %) хворих.

Усі пацієнти, яких залучили в дослідження, мали ознаки серцевої недостатності. За класифікацією Стражеска–Василенка, найбільша кількість хворих мали ІІБ стадію серцевої недостатності – 65 (77,4 %). СН ІІА виявлена у 14 (16,7 %) осіб, у 5 (6,0 %) пацієнтів діагностували гостру серцеву недостатність.

Оптимізована фармакотерапія хронічної серцевої недостатності (ХСН) – обов'язковий перший етап лікування всіх пацієнтів із ДКМП, що ускладнені недостатністю атриовентрикулярних клапанів. Лікування ХСН у пацієнтів ґрунтувалося на рекомендаціях Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Призначали препарати таких клініко-фармакологічних груп: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), бета-адреноблокатори (β-АБ), діуретики. ІАПФ зменшують вплив вазоконстрикторів, катехоламінів, збільшують вміст судинорозширювальних факторів, знижують систолический артеріальний тиск, сприяють спороженню лівого шлуночка в систолі, підвищують його наповнення в ранню фазу діастолі, тобто зменшують постнавантаження на міокард. Бета-адреноблокатори поліпшують діастолічну функцію лівого шлуночка, зменшують енергоспоживання та підвищують ефективність роботи серця внаслідок зниження ЧСС. Діуретики, зменшуючи переднавантаження на міокард, знижують тиск у правому шлуночку, тиск на міжшлуночкову перетинку, опосередковано – на лівий шлуночок.

ІАПФ та β-АБ – терапія першої лінії в пацієнтів із ДКМП, що ускладнена недостатністю атриовентрикулярних клапанів. Усі пацієнти мають отримувати цільові або максимально переносні дози. Діуретики рекомендовані хворим із фізикальними ознаками та/або скаргами, які пов'язані з застоєм і набряками. Антикоагулянти (варфарин) призначали для профілактики тромбемболізму в усіх пацієнтів із постійною формою фібриляції передсердь та оцінкою за шкалою $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$ бали.

3-поміж 19 (22,6 %) пацієнтів, яким імплантовано штучний водій ритму серця (ШВРС) в анамнезі, у 16 (19,1 %) випадках імплантований кардіоресинхронізу-

вальний пристрій, 2 (2,4 %) пацієнтам – кардіоресинхронізувальний пристрій із функцією дефібрилятора, 1 (1,2 %) – двокамерний ШВРС з частотною адаптацією. Ці хворі мали тенденцію до більшої дилатації лівих відділів серця (медіана кінцево-діастолічного індексу становила 171 (130,8–191,5) мл/м²; $p < 0,05$), тобто мали вищий ступінь захворювання та серцевої недостатності.

У групі дослідження 5 (5,96 %) пацієнтів потребували інотропної підтримки симпатоміметиками у відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) у зв'язку з появою ознак гострої серцевої недостатності. У ВРІТ пацієнти отримували добутамін (медіана дози – 2 (1,5–2,) мг/кг/хв), норадреналін (медіана дози – 0,3 (0,2–0,3) мг/кг/хв). У 5 пацієнтів, які госпіталізовані у ВРІТ, стан прогресивно погіршувався, незважаючи на медикаментозну терапію, що призвело до летальних випадків. Причиною смерті 5 пацієнтів на госпітальному етапі, за результатами патологоанатомічного дослідження, була гостра серцева недостатність, яка в одному випадку поєднувалася з генералізованим сепсисом (*Klebsiella pneumoniae*).

Отже, зі стаціонара виписали 79 хворих. Інформацію про стан здоров'я у віддаленому періоді отримали в усіх хворих (100 %). Середній термін спостереження у віддаленому періоді – 45,9 ± 17,6 місяця (медіана – 54,5 місяця).

Результати

Госпітальна летальність у разі ізольованого медикаментозного лікування становила 5 (6,0 %) випадків. Аналізуючи якісні клінічні характеристики, виявили: у хворих, які померли, вірогідно частіше реєстрували гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) в анамнезі ($p < 0,008$), серед них більше пацієнтів із ІV функціональним класом за NYHA ($p < 0,001$) і появою ознак гострої серцевої недостатності ($p < 0,001$).

Під час аналізу кількісних клінічних характеристик встановили: пацієнти, які померли, мали вірогідно триваліший симптоматичний період ($p = 0,001$), більшу ЧСС ($p < 0,007$), більші значення кардіо-торакального індексу ($p = 0,025$), систолічного тиску у легеневій артерії ($p < 0,004$), систолічного тиску у легеневій артерії (ЛА) під час інвазивного дослідження ($p < 0,000$), підвищення рівня NT-proBNP ($p < 0,001$), лактату ($p < 0,001$), а також менші значення НЖЄЛ ($p = 0,002$) (табл. 3).

Результат дослідження – ідентифікація прогностичних факторів ризику несприятливого перебігу ДКМП.

Усі 84 пацієнти, яких залучили в дослідження, отримували оптимізовану медикаментозну терапію, але персистенція виражена мітральна недостатність залишалася, незважаючи на максимальні дози бета-блокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту.

Віддалені результати ізольованого медикаментозного лікування пацієнтів із ДКМП, що ускладнена вторинною недостатністю атріовентрикулярних клапанів, вивчили у 79 (94,1 %) із 84 пацієнтів, оскільки 5 хворих померли на госпітальному етапі. Оцінювали розвиток смерті від будь-яких причин протягом 1, 3 і 5 років спостереження.

Таблиця 1. Кількісні дані ехокардіографічного дослідження у хворих на ДКМП

Показники, одиниці вимірювання	Me (Q25–Q75)
Кінцево-діастолічний індекс, мл/м ²	139,5 (116,0–168,8)
Кінцево-систолічний індекс, мл/м ²	98,5 (79,0–121,0)
Ударний індекс, мл/м ²	37,5 (30,0–44,8)
Фракція викиду, %	25,5 (22,0–31,0)
Систолічний тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.	50,0 (45,0–60,0)
Поперечний розмір лівого передсердя, см	5,4 (5,0–5,8)
Поперечний розмір правого передсердя, см	5,0 (4,8–5,6)

Таблиця 2. Застосування груп медикаментозних препаратів у хворих на ДКМП

Препарат	n	%
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту	84	100,0
Бета-блокатори	71	84,5
Діуретики	65	77,4
Антикоагулянти	17	20,2
Аміодарон	9	10,7

Таблиця 3. Порівняльний аналіз доопераційних кількісних клінічних характеристик між підгрупами хворих на ДКМП із недостатністю атріовентрикулярних клапанів, які вижили і які померли

Показники, одиниці вимірювання	Вижили n = 79 (94,1%)	Померли n = 5 (5,9 %)	p
Тривалість симптоматичного періоду, місяці (Me (Q25–Q75))	10 (5–12)	26 (20,5–34,5)	0,001
Частота серцевих скорочень, уд./хв (Me (Q25–Q75))	82 (71–86)	90 (87,5–95,0)	0,007
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст., (Me (Q25–Q75))	50 (45–60)	65,0 (62,0–72,5)	0,004
Тиск у ЛА під час інвазивного дослідження, мм рт. ст. (Me (Q25–Q75))	40 (35–48)	62,0 (60,0–70,0)	0,000
НЖЄЛ, %, Me (Q25–Q75)	80 (71–94)	62,0 (60,0–64,0)	0,002
NT-proBNP, пг/мл (Me (Q25–Q75))	2530 (2123–2900)	4200 (3690–5690)	0,000
Лактат, ммоль/л (Me (Q25–Q75))	1,8 (1,6–1,9)	2,5 (2,45–2,74)	0,000

Таблиця 4. Кумулятивна виживаність хворих на ДКМП

Період спостереження, міс.	12	24	36	48	60	72
Питома вага пацієнтів, які досягли інтервалу, %	75	63	46	40	32	30

Трансплантація серця виконана 4 (5,1 %) пацієнтам, тому віддалені результати вивчили у 75 хворих. Частота розвитку летальних випадків – 12 (16,0 %) випадків після першого року спостереження, 35 (46,6 %) і 45 (60,0%) випадків після третього і п'ятого року спостереження відповідно. Кумулятивна виживаність хворих на ДКМП, які отримували ізольоване медикаментозне лікування, наведено в таблиці 4.

Основні причини летальних випадків, що пов'язані з серцевою діяльністю: гостра серцева недостатність (30 випадків), фатальні порушення ритму серця (4 випадки).

Використання методу багатофакторного регресійного аналізу методом бінарної логістичної регресії з покроковим виключенням за тестом Вальда дало змогу визначити фракцію викиду лівого шлуночка та систолічний тиск у легеневій артерії під час інвазивного вимірювання як незалежні предиктори, що впливають на 5-річну виживаність (табл. 5).

Таблиця 5. Незалежні фактори летальності у віддаленому періоді

Предиктор	В-коэф.	Wald	p	OR	95 % CI
Фракція викиду лівого шлуночка	-0,313	13,936	0,000	0,731	0,6-0,9
Тиск у ЛА під час інвазивного дослідження, мм рт. ст.	0,193	12,193	0,000	1,212	1,1-1,4
Константа	1,898	0,962	0,327	6,675	

В-коэф.: коефіцієнт регресії; **Wald:** тест Wald; **p:** значущість статистики Wald;
OR: odds ratio (відношення шансів); **95 % CI:** confidence interval (95 % – довірчий інтервал для OR).

Обговорення

У дослідженні описано безпосередні та віддалені результати медикаментозного лікування пацієнтів із ДКМП, що ускладнена мітральною недостатністю важкого ступеня.

За результатами обсерваційного дослідження, Goel et al. (2014) виявили, що з-поміж 520 пацієнтів із важкою функціональною недостатністю мітрального клапана показники летальності через 1 і 5 років становили 20 % і 50 % відповідно [6]. Також негативний вплив персистувальної мітральної недостатності важкого ступеня на віддалену виживаність встановили Wada et al. (2016), Chung et al. (2018) [7,8]. У дослідженні, яке виконали, рівень смертності у хворих на ДКМП із мітральною недостатністю важкого ступеня при ізольованому медикаментозному лікуванні становила 16,0 % у перший рік і 60,0 % на п'ятий рік спостереження.

Крім важкої мітральної недостатності у пацієнтів із ДКМП фактором, який впливає на виживаність, є вторинна тристулкова недостатність. Wang et al. (2018) виявили, що вторинна тристулкова недостатність помірного та важкого ступеня асоціюється з підвищеним ризиком смертності незалежно від тиску в легеневій артерії та наявності дисфункції правого шлуночка [9].

За результатами нашого дослідження, супутню тристулкову недостатність помірного та важкого ступеня спостерігали у 57 (67,9 %) випадках, але не виявили вірогідний вплив на віддалену виживаність. Незалежний предиктор, який впливає на 5-річну виживаність, – фракція викиду лівого шлуночка та систолічний тиск у легеневій артерії під час інвазивного вимірювання. Одним із факторів, що впливають на виживаність, є також ремоделювання лівого шлуночка. За результатами дослідження BEST (Beta-blocker Evaluation of Survival), кінцево-діастолічний індекс >120 мл/м² є незалежним предиктором летальності [10]. У дослідженні, яке виконали, медіана та інтерквартильна широта кінцево-діастолічного індексу становила 139,5 (116,0–168,8) мл/м².

Негативні результати медикаментозного лікування пов'язані з прогресуванням серцевої недостатності в поєднанні з важкою мітральною недостатністю та ремоделюванням лівого шлуночка. Можливості медикаментозного лікування в пацієнтів із ДКМП, у котрих зберігається важка недостатність атріовентрикулярних клапанів на тлі оптимізованої медикаментозної терапії, обмежені, особливо у хворих з ознаками гострої серцевої недостатності. Мітральна недостатність створює порочне коло (vicious circle), збільшуючи перевантаження розширеного лівого шлуночка об'ємом, що призводить до прогресування анулярної дилатації, збільшення мітральної недостатності та об'ємного перевантаження лівого шлуночка [11]. Тому хірургічна корекція

недостатності атріовентрикулярних клапанів – один із методів, який може поліпшити результати лікування хворих на ДКМП, котрі мають мітральну недостатність важкого ступеня.

Висновки

1. Госпітальна та віддалена (5-річна) летальність у хворих на ДКМП, які мають мітральну недостатність важкого ступеня, у разі призначення ізольованого медикаментозного лікування становила 5 (6,0 %) і 45 (60,0 %) випадків відповідно.

2. За результатами багатофакторного регресійного аналізу, незалежні предиктори, які впливають на 5-річну виживаність, – фракція викиду лівого шлуночка та систолічний тиск у легеневій артерії під час інвазивного вимірювання.

3. Результати дослідження показали, що в пацієнтів із ДКМП, які мають мітральну недостатність важкого ступеня, рання та віддалена летальність залишається високою, незважаючи на оптимізовану медикаментозну терапію. Тому один із методів, який може поліпшити результати лікування, – хірургічна корекція недостатності атріовентрикулярних клапанів

Перспективи подальших досліджень. Розробити та дослідити результати хірургічних методів лікування у хворих на ДКМП, в яких зберігається мітральна недостатність важкого ступеня після призначення оптимізованої медикаментозної терапії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.08.2020

Після доопрацювання / Revised: 28.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 30.09.2020

Відомості про авторів:

Буряк Р. В., магістр, лікар-хірург, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-0846-8703](https://orcid.org/0000-0002-0846-8703)

Руденко К. В., д-р мед. наук, професор, заступник директора з лікувально-координаційної роботи, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0003-0515-3295](https://orcid.org/0000-0003-0515-3295)

Крикунов О. А., д-р мед. наук, зав. відділу хірургічного лікування інфекційного ендокардиту, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7769-458X](https://orcid.org/0000-0001-7769-458X)

Information about authors:

Buriak R. V., MD, Master of Medicine, Surgeon, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Rudenko K. V., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Medical Coordination, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Krykunov O. A., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Surgical Treatment of Infective Endocarditis, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Буряк Р. В., магистр, врач-хирург, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Руденко К. В., д-р мед. наук, профессор, зам. директора по лечебно-координационной работе, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Крикунов А. А., д-р мед. наук, зав. отделом хирургического лечения инфекционного эндокардита, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Bakalakov A., Ritsatos K., Anastasakis A. Current perspectives on the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy Beyond heart failure: a Cardiomyopathy Clinic Doctor's point of view. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2018. Vol. 59. Issue 5. P. 254-261. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.05.008>
- [2] The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy / A. G. Japp et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. Vol. 67. Issue 25. P. 2996-3010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.590>
- [3] Weintraub R. G., Semsarian C., Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *The Lancet*. 2017. Vol. 390. Issue 9. P. 400-414. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31713-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31713-5)
- [4] Prognostic impact of functional mitral regurgitation in patients with non-ischemic cardiomyopathy: association of myocardial fibrosis and left ventricular remodeling / N. Shah et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 73. Issue 9. Suppl. 1. P. 1456. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(19\)32062-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(19)32062-5)
- [5] Prognostic Implications of Staging Right Heart Failure in Patients With Significant Secondary Tricuspid Regurgitation / M. F. Dietz et al. *JACC: Heart failure*. 2020. Vol. 8. Issue 8. P. 627-636. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.02.008>
- [6] Prevalence and Outcomes of Unoperated Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation and Heart Failure: Comprehensive Analysis to Determine the Potential Role of MitraClip for This Unmet Need / S. S. Goel et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63. Issue 2. P. 185-186. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.723>
- [7] Prognostic Impact of Functional Mitral Regurgitation in Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure / Y. Wada et al. *Circulation Journal*. 2016. Vol. 80. Issue 1. P. 139-147. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0663>
- [8] Effect of Mitral Valve Surgery in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Severe Functional Mitral Regurgitation / H. Chung et al. *Circulation Journal*. 2018. Vol. 82. Issue 1. P. 131-140. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0104>
- [9] Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis / N. Wang et al. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. Issue 5. P. 476-484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy641>
- [10] Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) / P. A. Grayburn et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005. Vol. 45. Issue 7. P. 1064-1071. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.069>
- [11] Al-Amri H. S., Al-Moghairi A. M., El Oakley R. M. Surgical treatment of functional mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2011. Vol. 23. Issue 3. P. 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2011.04.00>

References

- [1] Bakalakov A., Ritsatos K., & Anastasakis A. (2018). Current perspectives on the diagnosis and management of dilated cardiomyopathy Beyond heart failure: a Cardiomyopathy Clinic Doctor's point of view. *Hellenic Journal of Cardiology*, 59(5), 254-261. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2018.05.008>
- [2] Japp, A. G., Gulati, A., Cook, S. A., Cowie, M. R., & Prasad, S. K. (2016). The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(25), 2996-3010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.590>
- [3] Weintraub, R. G., Semsarian, C., & Macdonald, P. (2017). Dilated cardiomyopathy. *The Lancet*, 390(10092), 400-414. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31713-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31713-5)
- [4] Shah, N., Shah, S., Sato, K., Downey, S., Flamm, S., Tang, W. H., Cho, L., Griffin, B., & Kwon, D. (2019). Prognostic impact of functional mitral regurgitation in patients with non-ischemic cardiomyopathy: as-

sociation of myocardial fibrosis and left ventricular remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(9, Suppl. 1), 1456. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(19\)32062-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(19)32062-5)

- [5] Dietz, M. F., Pihadi, E. A., van der Bijl, P., Ajmone Marsan, N., Delgado, V., & Bax, J. J. (2020). Prognostic Implications of Staging Right Heart Failure in Patients With Significant Secondary Tricuspid Regurgitation. *JACC: Heart failure*, 8(8), 627-636. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.02.008>
- [6] Goel, S. S., Bajaj, N., Aggarwal, B., Gupta, S., Poddar, K. L., Ige, M., Bdair, H., Anabtawi, A., Rahim, S., Whitlow, P. L., Tuzcu, E. M., Griffin, B. P., Stewart, W. J., Gillinov, M., Blackstone, E. H., Smedira, N. G., Oliveira, G. H., Barzilai, B., Menon, V., & Kapadia, S. R. (2014). Prevalence and Outcomes of Unoperated Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation and Heart Failure: Comprehensive Analysis to Determine the Potential Role of MitraClip for This Unmet Need. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(2), 185-186. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.723>
- [7] Wada, Y., Ohara, T., Funada, A., Hasegawa, T., Sugano, Y., Kanzaki, H., Yokoyama, H., Yasuda, S., Ogawa, H., & Anzai, T. (2016). Prognostic Impact of Functional Mitral Regurgitation in Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure. *Circulation Journal*, 80(1), 139-147. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0663>
- [8] Chung, H., Amaki, M., Takashio, S., Takahama, H., Ohara, T., Hasegawa, T., Sugano, Y., Fujita, T., Kobayashi, J., Asakura, M., Kanzaki, H., Anzai, T., & Kitakaze, M. (2018). Effect of Mitral Valve Surgery in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Severe Functional Mitral Regurgitation. *Circulation Journal*, 82(1), 131-140. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0104>
- [9] Wang, N., Fulcher, J., Abeysuriya, N., McGrady, M., Wilcox, I., Celermajer, D., & Lal, S. (2019). Tricuspid regurgitation is associated with increased mortality independent of pulmonary pressures and right heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, 40(5), 476-484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy641>
- [10] Grayburn, P. A., Appleton, C. P., DeMaria, A. N., Greenberg, B., Lowes, B., Oh, J., Plehn, J. F., Rahko, P., St John Sutton, M., Eichhorn, E. J., & BEST Trial Echocardiographic Substudy Investigators. (2005). Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *Journal of the American College of Cardiology*, 45(7), 1064-1071. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.12.069>
- [11] Al-Amri, H. S., Al-Moghairi, A. M., & El Oakley, R. M. (2011). Surgical treatment of functional mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy. *Journal of the Saudi Heart Association*, 23(3), 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2011.04.00>

Клінічні прояви та результати реконструктивних втручань у хворих із первинною та вторинною мітральною недостатністю

О. Ф. Лучинець^{id} B,C,D, В. В. Лазоришинець^{id} A,C,F, О. А. Крикунов^{id} A,C,F,E

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
мітральна недостатність, реконструктивні операції, мітральна регургітація.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 760-766

*E-mail:
luchinec_77@ukr.net

Регургітація на мітральному клапані (МК) – найчастіше порушення в роботі клапанного апарату серця, її діагностують у 10 % населення.

Реконструкція МК стала пріоритетним варіантом корекції мітральної недостатності (МН) завдяки документально підтвердженим перевагам щодо заміни клапана в аспекті тривалої виживаності, відсутності побічних ефектів, що пов'язані з клапаном, збереження функції лівого шлуночка. Вдосконалення методів реконструкції МК зробило майже всі варіанти ураження (понад 95 %) придатними для відновлення з 15-річним терміном без реоперацій на рівні 90 %.

Мета роботи – вивчити клінічні прояви та результати реконструктивних втручань на мітральному клапані у хворих із первинною та вторинною мітральною недостатністю.

Матеріали та методи. Дослідження ґрунтується на аналізі клінічних даних 218 пацієнтів із недостатністю МК, які перебували на хірургічному лікуванні в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» з 01.01.2010 р. до 01.01.2015 р. Середній вік пацієнтів – $52,8 \pm 13,0$ року (16,0–78,0). У дослідження залучили 151 (69,3 %) чоловіка і 67 (30,7 %) жінок. Гострий початок мітральної регургітації визначили в 10 (4,6 %) випадках.

Результати. За клінічними та гістологічними причинами виникнення мітральної регургітації систематизували дані та виконали порівняльний аналіз між групами хворих із первинною ($n = 174$) та вторинною ($n = 44$) МН. Група з первинною МН ($n = 174$) у ранньому післяопераційному періоді характеризувалася меншою середньою тривалістю загального часу штучної вентиляції порівняно з вторинною МН. Так, у групі хворих із вторинною МН вірогідно ($p = 0,003$) частіше спостерігали ознаки гострої серцевої недостатності. Госпітальна летальність для всієї групи хворих становила 5 (2,3 %) випадків.

У групі із вторинною МН летальність вірогідно більша – 6,8 % (3 випадки на 44 особи), а в разі первинної МН – 1,2 % (2 летальні наслідки на 174 особи).

Висновки. Первинна мітральна недостатність виникає внаслідок порушення анатомії клапанного апарату, що супроводжується підвищеною рухливістю стулок (пролапс) і регургітацією. Госпітальна летальність у випадку первинної МН становила 1,2 %. Виживаність через 6 місяців і до кінця 1 і 5 року – 98,8 %, 98,2 %, 97,0 % відповідно. Вторинна мітральна недостатність зумовлена вихідною дилатацією лівого шлуночка при збереженій анатомії клапанного апарату. Госпітальна летальність становила 6,8 %. Виживаність через 6 місяців, до кінця 1, 3 і 5 року – 90,9 %, 86,3 %, 77,9 % і 74,0 % відповідно.

Key words:
mitral insufficiency,
reconstructive
surgery, mitral
regurgitation.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (6), 760-766

Clinical manifestations and results of reconstructive surgeries in patients with primary and secondary mitral insufficiency

O. F. Luchynets, V. V. Lazoryshynets, O. A. Krykunov

Mitral valve regurgitation is the most common disorder of the valvular heart lesions; it occurs in 10 % of the population.

Mitral valve reconstruction has become a priority option for mitral regurgitation correction, due to the documented advantages, comparing with valve replacement, in terms of long-term survival, absence of valve-related side effects, and preservation of left ventricle function. Improvement of mitral valve reconstruction techniques has made almost all lesion variants (more than 95 %) suitable for reconstruction, with a 15-year freedom from reoperations in 90 % of all operated patients.

Aim. To study clinical manifestations and results of reconstructive surgeries on the mitral valve in patients with primary and secondary mitral regurgitation.

Materials and methods. The study is based on the analysis of clinical data of 218 patients with mitral valve insufficiency who were treated in National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine from 01.01.2010 to 01.01.2015. The average age of patients was 52.8 ± 13.0 years (16.0–78.0). The ratio of male to female patients was 151 (69.3 %) and 67 (30.7 %) cases, respectively. Acute occurrence of mitral regurgitation was observed in 10 (4.6 %) cases.

Results. According to the clinical and histological causes of mitral regurgitation, we systematized and conducted a comparative analysis between groups of patients with primary ($n = 174$) and secondary ($n = 44$) mitral regurgitation. The group with primary mitral regurgitation ($n = 174$) in the early postoperative period was characterized by averagely shorter duration of the total time of artificial ventilation compared with the secondary genesis of mitral regurgitation.

Thus, in the group of patients with secondary mitral regurgitation significantly ($P = 0.003$) more often there were signs of acute cardiac insufficiency. Hospital mortality for the whole group of patients was 5 (2.3 %) cases. In the group with secondary mitral regurgitation, hospital mortality was significantly higher and amounted to – 6.8 % (3 cases in 44 patients), against 1.2 % (2 cases in 174 patients) in primary mitral regurgitation.

Conclusions. Primary mitral regurgitation occurs due to a violation of the anatomy of the valvular apparatus, accompanied by increased mobility of the valves (prolapse) and regurgitation. Hospital mortality in primary mitral regurgitation was 1.2 %. Survival after 6 months and by the end of 1 and 5 years was 98.8 %, 98.2 % and 97.0 %, respectively. Secondary mitral regurgitation is caused by the initial dilatation of the left ventricle with preserved anatomy of the valvular apparatus. Hospital mortality was 6.8 %. Survival rate after 6 months, by the end of 1, 3 and 5 years, was 90.9 %, 86.3 %, 77.9 % and 74.0 % respectively.

Клинические проявления и результаты реконструктивных вмешательств у больных с первичной и вторичной митральной недостаточностью

А. Ф. Лучинец, В. В. Лазоришинец, А. А. Крикунов

Регургитация на митральном клапане (МК) – самое частое нарушение в работе клапанного аппарата сердца, ее регистрируют у 10 % населения.

Реконструкция МК стала приоритетным вариантом коррекции митральной недостаточности (МН) благодаря документально подтвержденному преимуществу над заменой клапана в отношении длительной выживаемости, отсутствия побочных эффектов, связанных с клапаном, сохранения функции левого желудочка. Совершенствование методов реконструкции митрального клапана сделало практически все варианты поражения (более 95 %) пригодными для восстановления с 15-летней свободой от реопераций на уровне 90 %.

Цель работы – изучить клинические проявления и результаты реконструктивных вмешательств на митральном клапане у больных с первичной и вторичной митральной недостаточностью.

Материалы и методы. Исследование основано на анализе клинических данных 218 пациентов с недостаточностью МК, которые находились на хирургическом лечении в ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины» с 01.01.2010 г. по 01.01.2015 г. Средний возраст пациентов – $52,8 \pm 13,0$ года (16,0–78,0). В исследование включены 151 (69,3 %) мужчина и 67 (30,7 %) женщин. Острое начало митральной регургитации отмечено в 10 (4,6 %) случаях.

Результаты. По клиническим и гистологическим причинам возникновения митральной регургитации систематизировали и провели сравнительный анализ между группами больных с первичной ($n = 174$) и вторичной ($n = 44$) МН. Группа с первичной недостаточностью ($n = 174$) в раннем послеоперационном периоде характеризовалась меньшей средней продолжительностью общего времени искусственной вентиляции по сравнению с группой вторичной МН. Так, в группе больных с вторичной МН достоверно ($p = 0,003$) чаще отмечены признаки острой сердечной недостаточности. Госпитальная летальность для всей группы больных составила 5 (2,3 %) случаев. В группе с вторичной митральной недостаточностью летальность достоверно выше – 6,8 % (3 случая на 44 пациента), при первичной митральной недостаточности – 1,2 % (2 случая на 174 больных).

Выводы. Первичная МН возникает вследствие нарушения анатомии клапанного аппарата, сопровождающегося повышенной подвижностью створок (пролапс) и регургитацией. Госпитальная летальность при первичной митральной недостаточности составила 1,2 %. Выживаемость через 6 месяцев и к концу 1 и 5 года – 98,8 %, 98,2 % и 97,0 % соответственно. Вторичная митральная недостаточность обусловлена исходной дилатацией левого желудочка при сохраненной анатомии клапанного аппарата. Госпитальная летальность составила 6,8 %. Выживаемость через 6 месяцев, к концу 1, 3 и 5 года – 90,9 %, 86,3 %, 77,9 % и 74,0 % соответственно.

Регургітація на мітральному клапані – найчастіше порушення в роботі клапанного апарату серця, її виявляють у 10 % населення. За патоморфологічними змінами мітрального клапана (МК) і лівого шлуночка (ЛШ) розрізняють первинну (органічну) мітральну недостатність (МН), коли набуті або вроджені аномалії будови МК стають причиною регургітації, та вторинну (функціональну), що виникає внаслідок патологічних змін міокарда ЛШ і його ремоделювання [1,2].

Можливі механізми регургітації: пролапс клапана внаслідок надлишкових рухів стулки чи подовження або розриву хорд, зменшення площини стулки у разі її запалення, обмеження руху стулок при ремоделюванні ЛШ, яке викликає геометричну деформацію клапана. За будь-якої етіології хронічної МН додатковим фактором патогенезу є дилатація фіброзного кільця МК [3].

Операція на МК показана у разі важкого ступеня МН, зазвичай у симптоматичних хворих, хоча також показана в окремих безсимптомних випадках з ознаками таких патофізіологічних змін, як систолічна дисфункція ЛШ, легенева гіпертензія або фібриляція передсердь [14]. Ступінь порушення функції МК оцінюють за стандартними ехокардіографічними критеріями [3,4,12].

Реконструкція МК – пріоритетний варіант корекції МН завдяки документально підтвердженій перевазі заміни клапана щодо тривалої виживаності, відсутності побічних ефектів, що пов'язані з клапаном, збереження функції ЛШ [13]. Удосконалення методів реконструкції МК зробило майже всі варіанти ураження (понад 95 %) придатними для відновлення з 15-річним терміном без реоперацій на рівні 90 % [5].

Мета роботи

Вивчити клінічні прояви та результати реконструктивних утручань на мітральному клапані у хворих із первинною та вторинною мітральною недостатністю.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження ґрунтується на аналізі клінічних даних 218 пацієнтів із недостатністю МК, які перебували на хірургічному лікуванні в ДУ «Национальний институт сердечно-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України» з 01.01.2010 р. до 01.01.2015 р. Середній вік

Ключевые слова:

митральная недостаточность, реконструктивные операции, митральная регургитация.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 760-766

пацієнтів – $52,8 \pm 13,0$ року (16,0–78,0). У дослідження залучили 151 (69,3 %) чоловіка та 67 (30,7 %) жінок. Гострий початок мітральної регургітації визначили в 10 (4,6 %) випадках.

Мітральна недостатність визначена як зворотний тік крові, або систолічна регургітація з ЛШ у ліве передсердя (ЛП), пов'язана з неповним закриттям МК. Етіологію недостатності мітрального клапана визначили за даними анамнезу, макроскопічного інтраопераційного аналізу з наступним мікроскопічним дослідженням клапана.

За причиною виникнення мітральної регургітації на МК визначили первинну МН ($n = 174$), яка виникла внаслідок порушення морфологічної цілісності стулок у підклапанних структур МК, та вторинну МН ($n = 44$), що виникла внаслідок пошкодження міокарда ЛШ і дилатації фіброзного кільця МК. Первинна МН включала всі незапальні захворювання МК, які виникали внаслідок міксоматозної дегенерації та папілярно-хордальної дисплазії. Виникнення мітральної регургітації на тлі синдрому системної запальної відповіді спостерігали в 19 (10,9 %) випадках і визначили як інфекційний ендокардит (ІЕ) мітрального клапана. Такі хворі також включені у групу первинної МН. Хворі з МН постінфарктного або ревматичного ґенезу виключені з дослідження.

Хірургічна тактика та інтраопераційні дані передбачали виконання поздовжньої серединної стернотомії, гепаринізації пацієнтів, роздільної канюляції верхньої та нижньої порожнистих вен, висхідної аорти із застосуванням надалі стандартних технік штучного кровообігу. Анестезіологічне забезпечення виконали за схваленим у НІССХ протоколом.

Стратегія захисту міокарда передбачала системну гіпотермію (30°C), місцеве охолодження міокарда та застосування кристалоїдного кардіоплегічного розчину (Custadiol), який вводили анте-ретроградно (розрахункова доза – 30 мл/кг). Доступ до МК – через праве передсердя та міжпередсердну перетинку. Черговість хірургічних процедур: ревізія лівого передсердя (ЛП) на наявність тромбів, ушивання вушка ЛП, ревізія МК, використання методів реконструкції, герметизації порожнини серця, відновлення гемодинаміки.

Реконструкція МК у разі первинної МН включала 3 основні хірургічні прийоми: реконструкція стулок клапана (резекція пролабувальних сегментів задньої стулки в межах здорових хорд, ушивання розщеплень передньої та задньої стулок МК), реконструкція хордального апарату (імплантація штучних і трансплокація власних хорд), усунення дилатації фіброзного кільця МК (імплантація опорного кільця або виконання анулопластики кисетними швами).

У разі вторинної МН не виявили патологічні зміни з боку стулок клапана та підклапанних структур, але привертало увагу чимале розширення фіброзного кільця МК і дилатація порожнини ЛШ. Усунення регургітації на МК у всіх випадках відбувалося за допомогою імплантації жорстких опорних кілець. Хірургічна техніка імплантації опорного кільця передбачала застосування П-подібних швів на тефлонових прокладках. Таку методику використовували для запобігання їх прорізуванню у віддаленому періоді внаслідок прогресування дилатації лівого шлуночка. Наступний, не менш важливий етап, – вибір розміру самого опорного кільця. Застосували на

1–2 розміри менше щодо розмірів передньої стулки мітрального клапана.

Усі операції виконували під контролем черезстраховідної ехокардіографії.

Віддалені результати реконструктивних утручань на МК вивчені у 210 (98,6 %) хворих, яких виписали зі стаціонара після хірургічного лікування. Середній термін віддалених спостережень – $77,9 \pm 1,3$ місяця.

Результати

У загальній групі хворих на МН домінували незапальні дегенеративні ураження МК – 155 (71,1 %) випадків; частка інфекційного ендокардиту – 19 (8,7 %) хворих. Мітральна недостатність, що ускладнила перебіг дилатаційної та аритмогенної кардіоміопатії, зареєстрована у 44 (20,2 %) хворих.

За клінічними й гістологічними причинами виникнення мітральної регургітації систематизували й виконали порівняльний аналіз між групами хворих із первинною ($n = 174$) і вторинною ($n = 44$) МН.

За статтю в обох групах домінували чоловіки – 154 (88,5 %) та 42 (95,5 %) відповідно. Хворі з вторинною МН мали більші середні значення віку – $56,6 \pm 13,2$ року, $p = 0,031$. Особливість анамнезу захворювання при первинній МН – домінування пацієнтів із діагностованим пролапсом МК у різні періоди безсимптомного перебігу МН (162 (93,1 %) випадки, $p = 0,001$). Поширеніші аритмологічні прояви спостерігали у хворих із вторинною МН: фібриляція передсердь – 21 (47,7 %) випадок, імплантація ШВРС – 2 (4,6 %) ($p = 0,001$), повна блокада лівої ніжки пучка Гіса (ЛНПГ) – 20 (45 %) випадків ($p < 0,001$).

У разі первинної МН типовими ЕхоКГ даними є різні варіанти пролапсу стулок МК та ексцентричний зворотний тік, що відповідає II функціональному типу мітральної недостатності за Carpentier. У групі переважав ізольований пролапс задньої стулки – 142 (81,6 %) випадки. Рідше виявляли ізольовані пролапси передньої стулки або обох стулок – 32 (18,1 %) і 12 (6,9 %) випадків відповідно. Пролапс стулок у 135 (77,6 %) випадках ускладнений обривом хорд. Патоморфологічні ознаки ІЕ візуалізовані в 19 (10,9 %) випадках (табл. 1).

Порівняльний аналіз кардіогемодинамічних показників свідчить: при первинній МН визначили менший ступінь дилатації лівих відділів серця. Так, зареєстрували менші значення КДІ – 98,4 ($82,0\text{--}111,7$) мл/м² ($p < 0,001$), КСІ – 35,0 ($27,4\text{--}45,5$) мл/м² ($p < 0,001$). У більшості випадків скоротлива здатність міокарда збережена – ФВ становила 62 ($57,5\text{--}68,0$) %. Частка хворих із ФВ менше ніж 50 % вірогідно менша – 15 (8,6 %) осіб ($p < 0,001$). Зареєстрували початкові ознаки гіпертензії в легеневій артерії – $46,0 \pm 14,4$ мм рт. ст. ($p = 0,033$) (табл. 2).

У випадку розвитку вторинної МН ($n = 44$) за даними ЕхоКГ зареєстрували дилатацію фіброзного кільця МК із центральним зворотним током – у 19 (43,1 %) хворих з аритмогенною кардіоміопатією та додатковим рестриктивним рухом стулок МК; у 25 (56,8 %) хворих із дилатаційною кардіоміопатією. МН вторинного ґенезу розвивалася внаслідок дилатації та систолічної дисфункції ЛШ: КДІ 103,0 ($72,6\text{--}132,0$) мл/м²,

ФВ 40 (30,0–54,0) %. Хворі з ФВ <50 % становили більшість спостережень – 32 (72,7 %) випадки. Спостерігали розвиток гіпертензії в малому колі кровообігу. Систолічний тиск у правому шлуночку (ПШ) – $51,0 \pm 11,8$ мм рт. ст. (табл. 2).

На час госпіталізації всі хворі симптоматичні, втім хворі з первинною МН малу меншу важкість симптоматики порівняно з пацієнтами з мітральною регургітацією вторинного ґенезу. У них рідше реєстрували випадки задишки у спокої – 38 (21,8 %) ($p = 0,001$), периферичних набряків – 18 (10,4 %) ($p = 0,001$), кардіалгій різного характеру – 25 (14,4 %) ($p = 0,001$). Ознаки стійкої декомпенсації серцевої діяльності (II Б ст. ХНК) і явищ вираженого обмеження фізичної активності (III–IV ФК NYHA) виявляли в меншій кількості хворих – 43 (24,7 %) та 45 (25,9 %) випадків ($p < 0,001$) відповідно (табл. 1).

Показання до хірургічного втручання – наявність симптоматики захворювання (визначили в усіх хворих); додаткове показання – зменшення ФВ <50 %, яке зареєстрували при первинній МН у 15 (8,6 %) хворих, при вторинній МН – у 32 (72,7 %) випадках. Для хворих з інфекційним ендокардитом МК додатковими показаннями були також ознаки персистенції інфекції – 11 (6,3 %), загроза емболічних ускладнень.

Обсяг хірургічних корекцій у разі первинної МН: резекція пролабууючих сегментів задньої стулки – 128 (73,6 %), резекція сегментів передньої стулки – 7 (4,0 %), ушивання розщеплень задньої стулки – 26 (14,9 %), ушивання розщеплень передньої стулки – 7 (4,0 %), імплантація синтетичних чи транслокація нативних хорд – 16 (9,2 %) та 6 (3,4 %) випадків відповідно. Під час усіх хірургічних втручань завершальний етап – анулопластика.

Обсяг хірургічних втручань у випадку вторинної МН передбачав тільки анулопластику та імплантацію опорного кільця; в 11 (25,0 %) хворих додатковий метод корекції – зведення основ папілярних м'язів ЛШ. Середній час перетискання аорти не відрізнявся, але час штучного кровообігу істотно більший у хворих із вторинною МН.

Виконали порівняльний аналіз клінічних характеристик післяопераційного періоду між групами хворих із первинною та вторинною МН.

Група з первинною МН ($n = 174$) у ранньому післяопераційному періоді характеризувалася меншою середньою тривалістю загального часу штучної вентиляції ($13,9 \pm 8,4$ години) порівняно з групою вторинного ґенезу МН ($34,9 \pm 12,4$ години). Так, група хворих із первинною МН характеризувалася меншими середніми дозами введення симптомоміметичних препаратів щодо пацієнтів із вторинною МН: добутамін – $2,1 \pm 1,3$ мкг/кг/хв ($p < 0,001$) та норадреналін – $0,004 \pm 0,001$ мкг/кг/хв ($p = 0,036$) проти $3,1 \pm 1,3$ мкг/кг/хв і $0,09 \pm 0,02$ мкг/кг/хв відповідно.

Перебіг раннього післяопераційного періоду ускладнював розвиток гострої серцевої недостатності (ГСН). Так, у групі хворих із вторинною МН вірогідно ($p = 0,003$) частіше виявляли ознаки ГСН – у 15 (34,1 %) випадках проти 28 (16,1 %) випадків у разі первинної МН. Госпітальна летальність для всієї групи хворих – 5 (2,3 %) випадків. У групі з вторинною МН летальність вірогідно

Таблиця 1. Порівняльний аналіз якісних клінічних характеристик у хворих із первинною та вторинною мітральною недостатністю

Показники	Первинна МН ($n = 174$)		Вторинна МН ($n = 44$)		p
	n	%	n	%	
Пацієнти чоловічої статі	154	86,5	42	95,5	0,137
Пролапс МК в анамнезі	162	33,1	0	–	0,001
ІЕ мітрального клапана	19	10,9	0	–	0,001
Задишка у спокої	38	21,8	22	50,0	0,001
Периферичні набряки	18	10,4	10	22,7	0,041
Кардіалгії	25	14,4	18	40,9	0,001
Блокада ЛНПГ	20	11,5	20	45,5	<0,001
Пролапс задньої стулки	142	81,6	0	–	0,001
Пролапс передньої стулки	32	18,4	0	–	<0,001
Пролапс обох стулок	12	6,9	0	–	0,018
Обрив хорд	135	77,6	0	–	<0,001
Веґетації МК	19	10,9	0	–	0,001
Тип МН за Carpentier					<0,001
I тип	0	–	19	43,2	
II тип	174	100	0	–	
III тип	0	–	25	56,8	
ФВ <50 %	15	8,6	32	72,7	<0,001
ХНК II А ст.	125	71,8	12	27,3	<0,001
ХНК II Б ст.	43	24,7	32	72,7	
NYHA III ФК	45	25,9	28	63,4	<0,001
NYHA IV ФК	0	–	3	6,8	
Гостра серцева недостатність після операції	28	16,1	15	34,1	0,003
Госпітальна летальність	2	1,2	3	6,8	0,025

Таблиця 2. Порівняльний аналіз кількісних клінічних характеристик хворих із мітральною недостатністю первинного та вторинного ґенезу

Показники, одиниці вимірювання	Первинна МН ($n = 174$)	Вторинна МН ($n = 44$)	p
Середній вік, М (SD)	51,9 (12,8)	56,6 (13,3)	0,030
Тривалість симптоматичного періоду, міс., М (SD)	16 (2,9)	24,9 (2,9)	0,081
КДІ, мл/м ² , Ме (Q ₁ ; Q ₃)	98,4 (82,0; 111,7)	103,0 (72,6; 132,0)	<0,001
KCI, мл/м ² , Ме (Q ₁ ; Q ₃)	35,0 (27,4; 45,5)	67,0 (50,5; 96,1)	<0,001
ФВ, %, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	62 (57,5; 68,0)	40 (30,0; 54,0)	<0,001
Систолічний тиск у ПШ, мм рт. ст., М (SD)	46,0 (14,4)	51,0 (11,8)	0,033
Тривалість перетискання аорти, хв, М (SD)	110,9 (26,1)	112,5 (30,9)	0,726
Тривалість штучного кровообігу, хв, М (SD)	173 (39,9)	189,9 (46,4)	0,021
Доза добутаміну, мкг/кг/хв, М (SD)	2,1 (1,3)	3,1 (1,3)	<0,001
Доза норадреналіну, мкг/кг/хв, М (SD)	0,004 (0,001)	0,09 (0,02)	0,036
Тривалість ШВЛ (год), М (SD)	13,9 (8,4)	34,9 (12,4)	0,023

більша, становила 6,8 % (3 наслідки на 44 особи), у разі вторинної МН – 1,2 % (2 випадки на 174 пацієнти).

Проаналізували результати хірургічного лікування у віддаленому післяопераційному періоді залежно від причини виникнення МН. Так, віддалена летальність у разі первинної МН становила 1,7 % (3 померлих на 174 пацієнти). Хороший результат хірургічного лікування спостерігали в 104 (98,1 %) хворих, задовільний результат – у 2 (1,9 %); незадовільні результати в цій групі не отримали.

Віддалена летальність у разі розвитку вторинної МН становила 17,1 % (7 померлих на 41 особу). Під час аналізу віддалених результатів хірургічного лікування

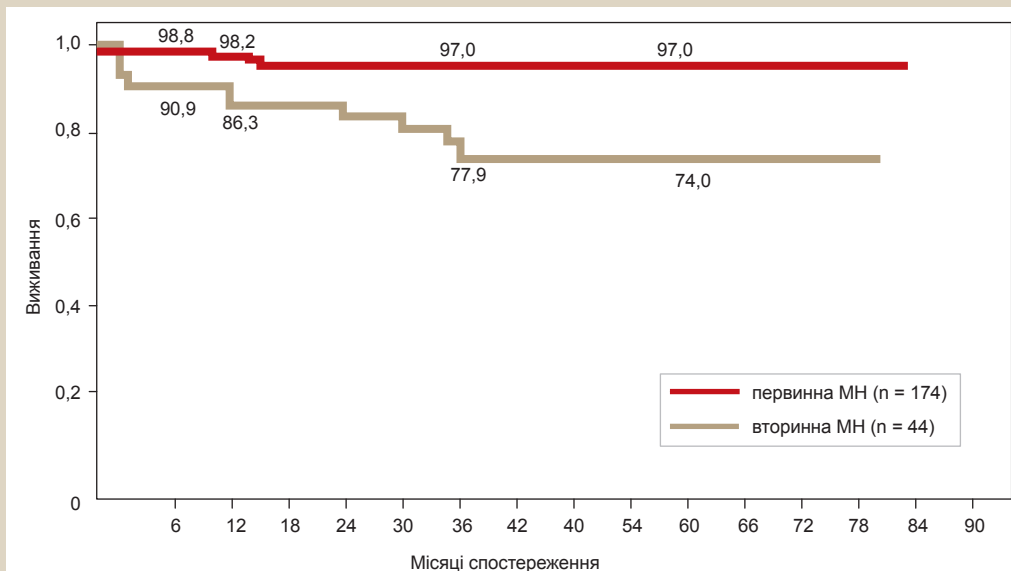


Рис. 1. Порівняльний аналіз актуарної виживаності хворих із первинною та вторинною мітральною недостатністю, враховуючи госпітальну летальність.

пацієнтів цієї групи хороші результати виявили у 12 (66,7 %), задовільні – в 6 (33,3 %) хворих; незадовільних результатів не було.

Вживаність при первинній МН через 6 місяців і до кінця 1 та 5 року становила 98,8 %, 98,2 %, 97,0 % відповідно. Група хворих із вторинною МН характеризувалася гіршими показниками виживаності через 6 місяців, до кінця 1, 3 і 5 років – 90,9 %, 86,3 %, 77,9 % і 74,0 % відповідно ($p < 0,001$) (рис. 1).

Обговорення

Етіологічний спектр МН може бути різним залежно від вікової популяції, супутніх нозологій, мети самого дослідження. Але більшість дослідників підкреслюють переважання хворих із дегенеративними незапальними змінами МК, частка яких становить від 52,3 % до 60,7 % [4,6–8]. Усі дослідження такого ґенезу пошкодження МК належать до первинної МН. Крім того, інфекційне ураження МК також належить до первинної МН, частка такої патології – від 2,7 % до 5,1 % [8,9]. Частка хворих із вторинною МН становила 4,6–16,0 % залежно від нозології, яка домінує та яку аналізують. Так, у разі ускладненого перебігу ішемічної хвороби серця частота вторинної МН може досягати 47,0 %. Аритмогенні чинники, передусім фібриляція передсердь, у 9 % випадків можуть призводити до появи регургітації на МК. Ускладнений перебіг ДКМП чи термінальна стадія захворювання можуть проявлятися появою важкої МН у 67 % випадків [10,11]. У дослідженні, яке здійснили, частки первинної та вторинної МН становили 79,8 % і 20,2 % випадків відповідно.

За визначенням первинності та вторинності мітральної недостатності, що використали, зареєстровані (ЕхоКГ та інтраопераційні дані) патоморфологічні зміни апарату МК належали до групи первинної МН. Домінував пролапс задньої стулки та обрив хорд – 142 (84,6 %) і 135 (77,6 %) випадків відповідно ($p < 0,001$). Чимала частка випадків інфекційного ендокардиту та гострого виникнення мітральної недостатності відповідали

первинній МН – 19 (10,9 %) та 9 (5,2 %) випадків відповідно. Отже, широка варіація порушень мітрального клапана при первинній МН передбачала різноманіття хірургічних технік, які використані для відновлення нормальної функції МК. У разі розвитку вторинної МН морфологічних змін компонентів МК немає, натомість провідну роль відіграє дилатація та деформація ЛШ.

Показовою є класифікація груп хворих, які порівнювали, за функціональними типами мітральної регургітації за Carpentier. Так, другий функціональний тип мітральної регургітації за Carpentier включав усі 174 випадки первинної МН, що характеризувалися морфологічними пошкодженнями апарату МК із пролапсом стулок, обривом хорд, які розвинулися внаслідок дегенеративних змін, фіброзно-м'язової дисплазії або ІЕ. У хворих із вторинною МН за даними ЕхоКГ визначили I і III функціональні типи МН за Carpentier. Перший тип МН – 19 (8,7 %) спостережень, що характеризувались тільки дилатацією фіброзного кільця та появою центрального струменя регургітації внаслідок помірної систолічної дисфункції ЛШ при негативному впливі аритмогенних факторів (аритмічні порушення). Третій функціональний тип за Carpentier – 25 (11,5 %) хворих із вираженою дилатацією фіброзного кільця МК і рестриктивним рухом стулок МК унаслідок важкої систолічної дисфункції ЛШ (дилатаційна кардіоміопатія). Показовим є взаємозв'язок розвитку первинної/вторинної регургітації на МК із кардіогемодинамічними показниками ЕхоКГ. Для первинної МН ступінь систолічної дисфункції ЛШ мінімальний. Середні значення ФВ і КДІ становили 62 (57,5–68,0) % і 98,4 (82,0–111,7) мл/м² відповідно; частка хворих із ФВ <50 % – 15 (8,6 %) спостережень. Зареєстрували початкове підвищення систолічного тиску у ПШ – $46,0 \pm 14,4$ мм рт. ст. Збережена скоротлива здатність міокарда ЛШ визначає сприятливіший перебіг раннього та віддаленого післяопераційного періодів. У групі хворих із вторинною МН, в яких мітральна регургітація виникла внаслідок пошкодження міокарда ЛШ, виявили ознаки вираженої систолічної дисфункції ЛШ. Середнє значення ФВ і КДІ дорівню-

вали 40 (30,0–54,0) % і 103,0 (72,6 – 132,0) мл/м² відповідно, а частка хворих із ФВ <50 % становила 32 (77,7 %) випадки. Систолічний тиск у ПШ становив 51,0 ± 11,8 мм рт. ст. Ці істотні прояви систолічної дисфункції ЛШ визначають важчий перебіг раннього та віддаленого післяопераційного періоду.

Методи хірургічної корекції первинної та вторинної МН також специфічні. У хворих із первинною МН застосовували широкий арсенал методів відновлення клапанного апарату: резекція пошкоджених сегментів, транслокація хорд (6 випадків, 3,5 %), імплантація штучних хорд (25 осіб, 14,4 %), кінцевий етап – анулопластика опорним кільцем, що відповідає розміру передньої стулки МК. Мета анулопластики у разі первинної МН, крім забезпечення хірургічних швів на стулках і хордах від гемодинамічного стресу, – відновлення нормальної коаптації стулок. Отже, при первинній МН хірургічну корекцію виконали на рівні фіброзного кільця МК і хордального апарату.

У разі розвитку вторинної МН хірургічна корекція мала здебільшого паліативний характер, оскільки спрямована не на причину регургації, а на її наслідок. Основний рівень хірургічної корекції обмежувався фіброзним кільцем, виконували анулопластику опорним кільцем за принципом «undersized annuloplasty», тобто використовували опорне кільце на 1–2 розміри менше від необхідних за розміром передньої стулки МК. Мета анулопластики – відновлення нормальної коаптації стулок МК, а також обмеження переднавантаження на скомпрометований ЛШ. Порівняльний аналіз особливостей медикаментозного забезпечення хірургічних утручань і раннього післяопераційного періоду показав важчий перебіг у хворих із вторинною МН. При однакових середніх значеннях часу перетискання аорти у хворих із первинною та вторинною МН (110,9 ± 26,1 хв та 112,5 ± 30,9 хв) зареєстрували триваліший термін штучного кровообігу у випадках корекції вторинної МН (189,9 ± 46,4 хв, $p = 0,021$), що пояснюється необхідністю тривалішої реперфузії міокарда для його відновлення після зняття затискача з аорти.

Ступінь і тривалість інотропної терапії та часу штучної вентиляції легень також більші ($p = 0,023$). Частота реєстрації гострої серцевої недостатності (показник ступеня нестабільної системної гемодинаміки) вища у групі хворих із вторинною МН порівняно з первинною – 15 (34,1 %) і 28 (16,1 %) випадків відповідно ($p = 0,003$).

Висновки

1. Первинна мітральна недостатність виникає внаслідок порушення анатомії клапанного апарату (міксоматозна дегенерація, фіброзно-м'язова дисплазія, інфекційний ендокардит), що супроводжується підвищеною рухливістю стулок (пролапс) і регургацією, що відповідає II функціональному типу за А. Carpentier. Збереження систолічної функції лівого шлуночка зумовлює оптимальний перебіг післяопераційного та віддаленого періодів. Госпітальна летальність при первинній МН становила 1,2 % (2 наслідки на 174 пацієнти). Вживаність через 6 місяців і до кінця 1 та 5 року становила 98,8 %, 98,2 % та 97,0 % відповідно.

2. Вторинна мітральна недостатність зумовлена вихідною дилатацією лівого шлуночка при збереженій анатомії клапанного апарату. Мітральна регургація відповідає I та III функціональному типу за А. Carpentier. Систолічна дисфункція, дилатація лівих відділів серця та легенева гіпертензія спричиняють більш ускладнений перебіг післяопераційного періоду та меншу віддалену виживаність. Госпітальна летальність становила 6,8 % (3 випадки на 44 пацієнти). Вживаність через 6 місяців, до кінця 1, 3 і 5 року – 90,9 %, 86,3 %, 77,9 % та 74,0 % відповідно.

Перспективи подальших наукових досліджень.

Розроблення алгоритму хірургічного лікування недостатності мітрального клапана залежно від причин виникнення мітральної недостатності для поліпшення результатів у безпосередньому та віддаленому післяопераційному періоді.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 13.08.2020

Після доопрацювання / Revised: 02.09.2020

Прийнято до друку / Accepted: 07.09.2020

Відомості про авторів:

Лучинець О. Ф., зав. відділення хірургічного лікування інфекційного ендокардиту, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-6336-5099](https://orcid.org/0000-0001-6336-5099)

Лазоришинець В. В., академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0002-8105-9252](https://orcid.org/0000-0002-8105-9252)

Крикунов О. А., д-р мед. наук, зав. відділення хірургічного лікування інфекційного ендокардиту, ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ.

ORCID ID: [0000-0001-7769-458X](https://orcid.org/0000-0001-7769-458X)

Information about authors:

Luchynets O. F., Head of the Clinical Department of Infective Endocarditis Surgical Treatment, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Lazoryshynets V. V., MD, PhD, Professor, Academician of the National Medical Academy of Ukraine, Head of the National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Krykunov O. A., MD, PhD, Head of the Scientific Department of Infective Endocarditis Surgical Treatment, National M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv.

Сведения об авторах:

Лучинец О. Ф., зав. отделением хирургического лечения инфекционного эндокардита, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Лазоришинец В. В., академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Крикунов О. А., д-р мед. наук, зав. отделением хирургического лечения инфекционного эндокардита, ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины», г. Киев.

Список літератури

- [1] Tsang W. Recent advances in understanding and managing mitral valve disease [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2019. Vol. 8. Issue F1000 Faculty Rev. P. 1686. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16066.1>
- [2] Incidence and treatment of severe primary mitral regurgitation in contemporary clinical practice / S. Wu et al. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2018. Vol. 19. Issue 8. P. 960-963. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.07.021>
- [3] 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / V. Falk et al. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017. Vol. 52. Issue 4. P. 616-664. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx324>
- [4] Coutinho G. F., Antunes M. J. Mitral valve repair for degenerative mitral valve disease: surgical approach, patient selection and long-term outcomes. *Heart*. 2017. Vol. 103. Issue 21. P. 1663-1669. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311031>
- [5] Cohn L. H., Tchanchaleishvili V., Rajab T. K. Evolution of the concept and practice of mitral valve repair. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2015. Vol. 4. Issue 4. P. 315-321. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2015.04.09>
- [6] Mitral Valve Repair in Degenerative Mitral Regurgitation: State of the Art / M. De Bonis et al. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2017. Vol. 60. Issue 3. P. 386-393. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.10.006>
- [7] Degenerative Mitral Valve Repair: From Etiology, Pathology, Surgical Strategy to Durability / H. G. Fan, C. Marcacci, F. Dulguerov, G. D. Dreyfus. *Chinese Medical Journal*. 2018. Vol. 131. Issue 20. P. 2486-2488. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.243562>
- [8] Isolated Mitral Valve Surgery: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Analysis / J. S. Gammie et al. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018. Vol. 106. Issue 3. P. 716-727. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.03.086>
- [9] Rostagno C., Carone E., Stefano P. L. Role of mitral valve repair in active infective endocarditis: long term results. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2017. Vol. 12. Issue 1. P. 29. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0604-6>
- [10] Mitral valve repair and subvalvular intervention for secondary mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and propensity matched studies / C. G. Mihos et al. *Journal of Thoracic Disease*. 2017. Vol. 9. Suppl. 7. P. S582-S594. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.05.56>
- [11] Mihos C. G., Yucel E., Santana O. The role of papillary muscle approximation in mitral valve repair for the treatment of secondary mitral regurgitation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2017. Vol. 51. Issue 6. P. 1023-1030. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw384>
- [12] Mitral Valve Repair: The French Correction Versus the American Correction / S. A. Schubert, J. H. Mehaffey, E. J. Charles, I. L. Kron. *The Surgical Clinics of North America*. 2017. Vol. 97. Issue 4. P. 867-888. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.03.009>
- [13] Echocardiographic prediction of surgical reparability in degenerative mitral regurgitation due to leaflet prolapse: a review / F. Mantovani, F. Bursi, G. Di Giannuario, A. Barbieri. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2019. Vol. 17. Issue 9. P. 653-662. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1664289>
- [14] 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease / H. Baumgartner et al. *European Heart Journal*. 2017. Vol. 38. Issue 36. P. 2739-2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
- [6] De Bonis, M., Alfieri, O., Dalrymple-Hay, M., Del Forno, B., Dulguerov, F., & Dreyfus, G. (2017). Mitral Valve Repair in Degenerative Mitral Regurgitation: State of the Art. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 60(3), 386-393. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.10.006>
- [7] Fan, H. G., Marcacci, C., Dulguerov, F., & Dreyfus, G. D. (2018). Degenerative Mitral Valve Repair: From Etiology, Pathology, Surgical Strategy to Durability. *Chinese Medical Journal*, 131(20), 2486-2488. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.243562>
- [8] Gammie, J. S., Chikwe, J., Badhwar, V., Thibault, D. P., Vemulapalli, S., Thourani, V. H., Gillinov, M., Adams, D. H., Rankin, J. S., Ghoreishi, M., Wang, A., Ailawadi, G., Jacobs, J. P., Suri, R. M., Bolling, S. F., Foster, N. W., & Quinn, R. W. (2018). Isolated Mitral Valve Surgery: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 106(3), 716-727. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.03.086>
- [9] Rostagno, C., Carone, E., & Stefano, P. L. (2017). Role of mitral valve repair in active infective endocarditis: long term results. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 12(1), Article 29. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0604-6>
- [10] Mihos, C. G., Xydas, S., Yucel, E., Capoulade, R., Williams, R. F., Mawad, M., Garcia, G., & Santana, O. (2017). Mitral valve repair and subvalvular intervention for secondary mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled and propensity matched studies. *Journal of Thoracic Disease*, 9(Suppl. 7), S582-S594. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.05.56>
- [11] Mihos, C. G., Yucel, E., & Santana, O. (2017). The role of papillary muscle approximation in mitral valve repair for the treatment of secondary mitral regurgitation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 51(6), 1023-1030. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw384>
- [12] Schubert, S. A., Mehaffey, J. H., Charles, E. J., & Kron, I. L. (2017). Mitral Valve Repair: The French Correction Versus the American Correction. *The Surgical Clinics of North America*, 97(4), 867-888. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2017.03.009>
- [13] Mantovani, F., Bursi, F., Di Giannuario, G., & Barbieri, A. (2019). Echocardiographic prediction of surgical reparability in degenerative mitral regurgitation due to leaflet prolapse: a review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 17(9), 653-662. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1664289>
- [14] Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., Jung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Muñoz, D., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J. L., & ESC Scientific Document Group. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 38(36), 2739-2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>

References

- [1] Tsang, W. (2019). Recent advances in understanding and managing mitral valve disease [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2019, 8(F1000 Faculty Rev), Article 1686. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16066.1>
- [2] Wu, S., Chai, A., Arimie, S., Mehra, A., Clavijo, L., Matthews, R. V., & Shavelle, D. M. (2018). Incidence and treatment of severe primary mitral regurgitation in contemporary clinical practice. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 19(8), 960-963. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.07.021>
- [3] Falk, V., Baumgartner, H., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., Jung, B., Lancellotti, P., Lansac, E., Muñoz, D. R., Rosenhek, R., Sjögren, J., Tornos Mas, P., Vahanian, A., Walther, T., Wendler, O., Windecker, S., Zamorano, J. L., & ESC Scientific Document Group. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 52(4), 616-664. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx324>
- [4] Coutinho, G. F., & Antunes, M. J. (2017). Mitral valve repair for degenerative mitral valve disease: surgical approach, patient selection and long-term outcomes. *Heart*, 103(21), 1663-1669. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-311031>
- [5] Cohn, L. H., Tchanchaleishvili, V., & Rajab, T. K. (2015). Evolution of the concept and practice of mitral valve repair. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 4(4), 315-321. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2015.04.09>

Autonomic support of endurance, strength and speed performance in athletes

S. M. Kanyhina^{ID}*^{B,F,D}, V. V. Syvolap^{ID}^{C,D}, M. S. Potapenko^{A,E}

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Examining the autonomic support of muscular activity in athletes enables an assessment of the ANS impact on achieving a high-level of sports performance at different ages, an identification of interaction patterns between the ANS divisions in the process of short-term and long-term adaptation to muscular load, identifying the features of the cardiovascular system autonomic regulation in athletes training different physical performance

Aim. To examine heart rate variability (HRV) changes in athletes depending on the training session mode.

Material and methods. A total of 104 athletes (84 men and 20 women) were enrolled in the study: 63 – endurance-trained athletes, 31 – strength-trained and 10 – speed-trained athletes. The mean age of the athletes was 21.75 ± 3.32 years. Among them, there were Masters of Sports of International Class (MSIC) – 2 athletes, Masters of Sports (MS) – 25, Candidates Master of Sports (CMS) – 48, First-Class athletes – 29. All the athletes underwent HRV analysis on the device “Cardio+” (NPP “Metekol”, Nizhyn, Ukraine).

Results. HRV in the endurance and strength athletes indicated a predominance of heart rate (HR) by 11.4 % (61.03 ± 10.19 vs. 68.00 ± 7.72 bpm, $P = 0.004$), Mode (Mo) value (954 (860; 1103) vs. 868 (798; 954) ms) by 9.0 % ($P = 0.004$) and shorter mean RR interval duration (Mean) by 11.7 % (1002.45 ± 168.59 vs. 885.22 ± 98.98 ms, $P = 0.002$) in comparison with the strength athletes. The endurance athletes had significantly lower values of SDNN by 7.6 % ($P = 0.048$), RMSSD by 35.5 % ($P = 0.029$), SDANN by 26.4 %, and the predominance of Mo by 4.1 % ($P = 0.016$) in contrast to the speed athletes. There was no statistically significant difference between other HRV parameters between the endurance and speed athletes. Comparison of HRV between the strength and speed athletes revealed that the strength athletes had significantly 8.8 % ($P = 0.042$) higher HR (68.00 ± 7.72 vs. 62.00 ± 7.14 bpm). Compared with the speed athletes, the strength athletes had significantly shorter RR interval duration (885.22 ± 98.98 vs. 969.56 ± 112.28 ms) by 9.5 % ($P = 0.046$), higher values of SDNN by 9.5 % ($P = 0.017$), RMSSD by 68.9 % ($P = 0.012$), SDANN by 71.8 % ($P = 0.015$), CVr, % by 15.0 % ($P = 0.045$), Mo by 5.4 % ($P = 0.029$) that was indicative of sympathetic hyperactivity in the strength athletes.

Conclusions. The endurance and speed athletes did not differ from each other in all the spectral and the vast majority of time-domain HRV parameters, except for SDNN, RMSSD, SDANN and Mo. The strength athletes differed from the endurance athletes by higher tone of the sympathetic arm of the ANS, as evidenced by significantly 11.4 % higher heart rate, 11.7 % shorter RR interval duration and 9.0 % lower Mo value. The speed and endurance athletes differed from the strength athletes by higher parasympathetic tone as evidenced by significantly 8.8 % ($P = 0.042$) lower heart rate, 9.5 % ($P = 0.046$), higher RR interval duration, values of SDNN by 9.5 % ($P = 0.017$), RMSSD by 68.9 % ($P = 0.012$), SDANN by 71.8 % ($P = 0.015$), CVr, % by 15.0 % ($P = 0.045$), Mo by 5.4 % ($P = 0.029$).

Key words:

athletes, endurance, strength, speed, heart rate variability.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (6), 767-774

*E-mail:
malakhova_sn@ukr.net

Вегетативне забезпечення фізичних якостей витривалості, сили, швидкості у спортсменів

С. М. Канигіна, В. В. Сиволап, М. С. Потапенко

Вивчення вегетативного забезпечення м'язової діяльності у спортсменів дає можливість оцінити внесок вегетативної нервової системи в досягнення високих спортивних результатів у різні вікові періоди, виявити закономірності взаємодії відділів вегетативної нервової системи у процесі короткотривалої та довготривалої адаптації до м'язових навантажень, встановити особливості вегетативної регуляції серцево-судинної системи у спортсменів, які тренують різні фізичні якості.

Мета роботи – дослідити зміни варіабельності серцевого ритму (BCP) у спортсменів залежно від спрямованості тренувального процесу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 104 спортсмени (84 чоловіки та 20 жінок): 63 – атлети, які розвивали переважно якість витривалості, 31 – якість сили, 10 – якість швидкості. Середній вік обстежених – $21,75 \pm 3,32$ року. Серед них майстрів спорту міжнародного класу (МСМК) – 2 спортсмени, майстрів спорту (МС) – 25, кандидатів у майстри спорту – 48, спортсменів 1 розряду – 29. Усім спортсменам виконали аналіз BCP на апараті «Кардіо+» (НПП «Метекол», м. Ніжин, Україна).

Результати. Порівняння показників варіабельності серцевого ритму у спортсменів, які розвивали якість витривалості або сили, свідчить про переважання частоти серцевих скорочень (ЧСС) на 11,4 % ($61,03 \pm 10,19$ уд/хв проти $68,00 \pm 7,72$ уд/хв, $p = 0,004$), показника моди (954 (860; 1103) мс проти 868 (798; 954) мс) на 9,0 % ($P = 0,004$) та меншу середню тривалість інтервалу R-R (Mean) на 11,7 % ($1002,45 \pm 168,59$ мс проти $885,22 \pm 98,98$ мс, $p = 0,002$) у спортсменів, які розвивали якість сили. У спортсменів, які розвивали якість витривалості, визначили вірогідно менші значення показників SDNN на 7,6 % ($p = 0,048$), RMSSD на 35,5 % ($p = 0,029$), SDSD на 26,4 %, переважання показника моди на 4,1 %,

Ключові слова:

спортсмени, витривалість, сила, швидкість, варіабельність ритму серця.

Зaporізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 767-774

($p = 0,016$), на відміну від спортсменів, які розвивали якість швидкості. Статистично вірогідної різниці інших показників ВРС у спортсменів, які розвивали якість витривалості або швидкості, не встановили. Порівняння показників ВРС у спортсменів, які розвивали якість сили або швидкості, доводить: у силових атлетів вірогідно більша на 8,8 % ($p = 0,042$) ЧСС ($68,00 \pm 7,72$ уд/хв проти $62,00 \pm 7,14$ уд/хв). Порівнюючи зі спортсменами, які розвивали якість швидкості, атлети, які розвивали якість сили, мали вірогідно меншу тривалість інтервалу R-R (Mean) ($885,22 \pm 98,98$ мс проти $969,56 \pm 112,28$ мс) на 9,5 % ($p = 0,046$), величину показника SDNN на 9,5 % ($p = 0,017$), RMSSD на 68,9 % ($p = 0,012$), SDSD на 71,8 % ($p = 0,015$), CVr, % на 15,0 % ($p = 0,045$), моди на 5,4 % ($p = 0,029$); це свідчить про переважання в силових атлетів активності симпатичної ланки ВНС.

Висновки. Спортсмени, які розвивали якість витривалості або швидкості, не відрізнялися за всіма спектральними та більшістю часових показників ВРС, крім показників SDNN, RMSSD, SDSD і моди. Спортсмени, які розвивали якість сили, відрізнялися від спортсменів, які розвивали якість витривалості, більшим тиском симпатичної ланки ВНС, про що свідчить вірогідно більша на 11,4 % ЧСС, менша тривалість інтервалу R-R на 11,7 % та менша величина показника моди на 9,0 %. Спортсмени, які розвивали якість швидкості, як і якість витривалості, відрізнялися від спортсменів, які розвивали якість сили, більшим тиском парасимпатичної НС. Про це свідчить вірогідно менша ЧСС на 8,8 % ($p = 0,042$), більша тривалість інтервалу R-R на 9,5 % ($p = 0,046$), більші значення SDNN на 9,5 % ($p = 0,017$), RMSSD на 68,9 % ($p = 0,012$), SDSD на 71,8 % ($p = 0,015$), CVr, % на 15,0 % ($p = 0,045$), моди на 5,4 % ($p = 0,029$).

Ключевые слова:

спортсмены, выносливость, сила, скорость, вариабельность ритма сердца.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 767-774

Вегетативное обеспечение физических качеств выносливости, силы, скорости у спортсменов

С. Н. Каныгина, В. В. Сыволап, М. С. Потапенко

Изучение вегетативного обеспечения мышечной деятельности у спортсменов дает возможность оценить вклад вегетативной нервной системы в достижение высоких спортивных результатов в различные возрастные периоды, позволяет выявить закономерности взаимодействия отделов вегетативной нервной системы в процессе кратковременной и долговременной адаптации к мышечным нагрузкам, установить особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у спортсменов, тренирующих различные физические качества.

Цель работы – изучить изменения вариабельности сердечного ритма (ВРС) у спортсменов в зависимости от направленности тренировочного процесса.

Материалы и методы. Обследовали 104 спортсменов (84 мужчины, 20 женщин): 63 – атлеты, которые развивали преимущественно качество выносливости, 31 – качество силы, 10 – качество скорости. Средний возраст обследованных – $21,75 \pm 3,32$ года. Среди них мастеров спорта международного класса (МСМК) – 2 спортсмена, мастеров спорта (МС) – 25, кандидатов в мастера спорта – 48, спортсменов 1 разряда – 29. Всем спортсменам выполнен анализ ВРС на аппарате «Кардио+» (НПП «Метекол», г. Нежин, Украина).

Результаты. Сравнение показателей вариабельности сердечного ритма у спортсменов, которые развивали качество выносливости или силы, свидетельствует о преобладании частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 11,4 % ($61,03 \pm 10,19$ уд/мин против $68,00 \pm 7,72$ уд/мин, $p = 0,004$), показателя моды ($954 (860; 1103)$ мс против $868 (798; 954)$ мс) на 9,0 % ($p = 0,004$) и меньшую среднюю продолжительность интервала RR (Mean) на 11,7 % ($1002,45 \pm 168,59$ мс против $885,22 \pm 98,98$ мс, $p = 0,002$) у спортсменов, развивающих качество силы. У спортсменов, которые развивали качество выносливости, достоверно меньше значения показателей SDNN на 7,6 % ($p = 0,048$), RMSSD на 35,5 % ($p = 0,029$), SDSD на 26,4 %, и преобладание показателя моды на 4,1 % ($p = 0,016$), в отличие от спортсменов, развивающих качество скорости. Статистически достоверная разница других показателей ВРС у спортсменов, которые развивали качества выносливости или скорости, не установлена. Сравнение показателей ВРС у спортсменов, развивающих качества силы или скорости, доказывает: у атлетов-силовиков достоверно больше на 8,8 % ($p = 0,042$) ЧСС ($68,00 \pm 7,72$ уд/мин против $62,00 \pm 7,14$ уд/мин). По сравнению со спортсменами, которые развивали качество скорости, атлеты, развивающие качество силы, имели достоверно меньшую продолжительность интервала RR (Mean) ($885,22 \pm 98,98$ мс против $969,56 \pm 112,28$ мс) на 9,5 % ($p = 0,046$), величину показателя SDNN на 9,5 % ($p = 0,017$), RMSSD на 68,9 % ($p = 0,012$), SDSD на 71,8 % ($p = 0,015$), CVr, % на 15,0 % ($p = 0,045$), моди на 5,4 % ($p = 0,029$), что свидетельствует о преобладании у атлетов-силовиков активности симпатического звена ВНС.

Выводы. Спортсмены, которые развивали качества выносливости или скорости, не отличались по всем спектральным и большинству временных показателей ВРС, за исключением показателей SDNN, RMSSD, SDSD и моды. Спортсмены, развивающие качество силы, отличались от спортсменов, развивающих качество выносливости, большим тиском симпатического звена ВНС, о чем свидетельствует достоверно большая на 11,4 % ЧСС, меньшая продолжительность интервала RR на 11,7 % и меньшая величина показателя моды на 9,0 %. Спортсмены, развивающие качество скорости, как и качество выносливости, отличались от спортсменов, развивающих качество силы, большим тиском парасимпатической НС, о чем свидетельствует достоверно меньшая ЧСС на 8,8 % ($p = 0,042$), большая продолжительность интервала RR на 9,5 % ($p = 0,046$), большие значения SDNN на 9,5 % ($p = 0,017$), RMSSD на 68,9 % ($p = 0,012$), SDSD на 71,8 % ($p = 0,015$), CVr, % на 15,0 % ($p = 0,045$), моди на 5,4 % ($p = 0,029$).

Heart rate variability (HRV) is an integral indicator of the cardiovascular system and human body functional state as it is related to a present functional state and adaptive reserves of an athlete's body assessment, identification of a maladaptation and overtraining at the early stages, as well as it

helps to design a more rational program of training sessions [13]. HRV in athletes depends on an experience and class [3], anthropometric characteristics [5, 10], age and sex [6, 9], a training session regimen [13], interhemispheric asymmetry of the brain [12], psychophysiological characteristics [14],

an initial state of the autonomic nervous system (ANS) [17], and a biological type of athletes [15].

Examining the autonomic support of muscular activity in athletes enables an assessment of the ANS impact on achieving a high-level of sports performance at different ages, an identification of interaction patterns between the ANS divisions in the process of short-term and long-term adaptation to muscular load, identifying the features of the cardiovascular system autonomic regulation in athletes training different physical performance [9].

There are specific features of autonomic support in athletes with different modes of the training session, aerobic or speed-strength exercises, indicating a presence of specific "autonomic portraits" for certain sports. This characteristic should be taken into account when managing the training session and evaluating results in athletes, emphasizing not only the initial parameters, but also the autonomic response pattern, which determines the value of physiological activity in respect of proposed load [13].

However, there is an opposing opinion that the process of adaptation to muscular activity is determined not by sports specialization, but rather links to particular type of autonomic regulation [8].

A violation of autonomic regulation is also one of the causes of cardiovascular system pathology and sudden cardiac death in athletes [9] presenting an important challenge to examine changes in the autonomic regulation of the cardiovascular system and the energy supply of muscular activity in the process of adaptation to exercise in endurance-, strength-, and speed- trained athletes as well as determining the urgency of this issue.

Aim

To examine HRV changes in athletes depending on the training session mode.

Material and methods

After signing an informed consent, 104 athletes (84 men and 20 women) were enrolled in the study: 63 – endurance-trained athletes, 31 – strength-trained and 10 – speed-trained athletes. The mean age of the athletes was 21.75 ± 3.32 years. Among them, there were Masters of Sports of International Class (MSIC) – 2 athletes, Masters of Sports (MS) – 25, Candidates Master of Sports (CMS) – 48, First-Class athletes – 29.

The study was performed on the device "Cardio+" (NPP "Metekol", Nizhyn). Mathematical methods of HRV analysis were used to analyze the autonomic regulation of the cardiac activity. The following parameters were evaluated: heart rate (HR), mean cardiocycle duration (mean, ms), mode (Mo, ms), amplitude mode (Amo, %), variational range (X, s) and its analogue – triangular interpolation of NN intervals (TINN), triangular index (HRV triangular index), standard deviation of all 5-min average NN intervals (SDANN, ms), standard deviation of NN interval (SDNN, ms), square root of mean of the sum of squares of successive NN interval differences (RMSSD, ms), the number of successive NN interval differing by >50 ms divided by the total number of successive NN intervals (pNN50, mc), the coefficient of variation CVr, % – SDNN normalized to the average rhythm value, the coefficients of

asymmetry (As) and kurtosis of the distribution (E). A number of derived indicators were calculated: autonomic equilibrium index (AEI = $Amo/X, \%/s$), autonomic rhythm index (ARI, $1/s^2$), regulatory process stability index (RPSI, $\%/s$), stress index (SI, r. u.). Analysis and evaluation of HR frequency components was performed by assessing the spectral indicators of autocorrelation functions: total power spectrum (TP, ms^2), very low frequency power (VLF, ms^2), low (LF, ms^2) and high (HF, ms^2) frequency power, LF and HF in normalized units (LFn, %, HFn, %), the ratio of LF/HF (r. u.).

Statistical processing of the study results was performed using the software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). The Shapiro–Wilk test was used to determine the normality of quantitative indicators distribution. Quantitative indicators were presented in the form of arithmetic mean and standard deviation, as well as medians and indicators of the 25th and 75th percentiles based on the normality of the data distribution. Comparison of quantitative indicators in independent groups was determined by the method of parametric statistics using the two-sample Student's t-test with a two-sided test index for a statistical significance value and by the method of nonparametric statistics using the Mann–Whitney U-test. The differences were considered statistically significant at a level of $P < 0.05$.

Results

Comparison of HRV between the endurance- and strength-trained athletes indicated a predominance of HR by 11.4 % (61.03 ± 10.19 vs. 68.00 ± 7.72 bpm, $P = 0.004$) and a shorter mean duration of RR interval by 11.7 % (1002.45 ± 168.59 vs. 885.22 ± 98.98 ms, $P = 0.002$) in the strength athletes (Table 1).

Apart from that, the endurance athletes showed significantly higher indicators of cardiac interval duration that was more frequently found in the given dynamic series (Mo) (954 (860; 1103) vs. 868 (798; 954) ms) by 9.0 % ($P = 0.004$) when compared with the strength-trained athletes.

The endurance-trained athlete also tended to prevail in relation to RMSSD, $P = 0.066$; SDNN, $P = 0.093$, and SDANN, $P = 0.063$, over these indicators in the strength athletes.

Thus, the endurance athletes differed by higher parasympathetic tone of the ANS from the strength athletes, as evidenced by a significantly lower HR by 11.4 %, prolonged RR interval by 11.7 % and larger Mo value by 9.0 %.

Analysis of HRV between the endurance and speed athletes (Table 2) revealed significantly lower values of SDNN by 7.6 % ($P = 0.048$), RMSSD by 35.5 % ($P = 0.029$), SDANN by 26.4 %, and larger Mo value by 4.1 % ($P = 0.016$) in the former.

There was no statistically significant difference between other HRV indicators in the endurance and speed athletes.

So, the endurance and speed athletes did not differ in all the frequency domain parameters and most of the time domain parameters of HRV, except for SDNN, RMSSD, SDANN and Mo.

Comparison of HRV parameters between the strength and speed athletes (Table 3) showed, that the strength athletes were more likely to have a significantly higher HR by 8.8 % ($P = 0.042$), (68.00 ± 7.72 vs. 62.00 ± 7.14 bpm).

Table 1. Parameters of heart rate variability in the endurance and strength athletes, M ± SD, Me (Q25; Q75)

Parameter, units of measure	Performance		P-level	Δ%
	Endurance (n = 60)	Strength (n = 31)		
HR, bpm	61.03 ± 10.19	68.00 ± 7.72	0.004	-11.4 %
Mean, ms	1002.45 ± 168.59	885.22 ± 98.98	0.002	+11.7 %
SDNN, ms	79 (54; 105)	71 (56; 81)	0.093	
RMSSD, ms	76 (43; 113)	61 (44; 70)	0.066	
SDANN, ms	53 (29; 71)	39 (32; 55)	0.063	
pNN50, ms	51 (25; 65)	39 (15; 51)	0.168	
CvR, %	7.8 (6.0; 10.3)	8.0 (5.9; 9.7)	0.639	
As	0.04 (-0.55; 0.36)	0.10 (-0.36; 0.49)	0.927	
E	0.29 (-0.26; 1.42)	0.34 (-0.29; 0.69)	0.120	
TP, ms ²	1795 (1337; 2872)	1728 (1319; 2299)	0.952	
VLF, ms ²	774 (410; 2037)	998 (472; 1696)	0.335	
LF, ms ²	337 (245; 443)	336 (252; 577)	0.911	
LFn, %	56 (35; 64)	57 (46; 70)	0.349	
HF, ms ²	304 (212; 443)	273 (216; 362)	0.108	
HFn, %	44 (36; 64)	43 (29; 53)	0.349	
LF/HF	1.30 (0.56; 1.79)	1.19 (0.84; 2.06)	0.828	
Mode, ms	954 (860; 1103)	868 (798; 954)	0.004	+9.0 %
AMo, %	6.80 (5.25; 10.20)	6.10 (5.60; 7.90)	0.083	
X, ms	461 (308; 588)	464 (330; 497)	0.647	
HRV Triangular Index	15 (9; 19)	16 (12; 17)	0.339	
TINN, ms	30 (19; 38)	32 (25; 35)	0.308	
AEI, %/s	66 (45; 127)	66 (46; 99)	0.376	
ARI, 1/s ²	2.27 (1.60; 3.59)	2.53 (2.26; 3.46)	0.777	
RPSI, %/s	31 (23; 50)	35 (28; 42)	0.810	
SI, %/s ²	33 (20; 69)	44 (26; 55)	0.615	

Table 2. Parameters of heart rate variability in the endurance and speed athletes, M ± SD, Me (Q25; Q75)

Parameter, units of measure	Performance		P-level	Δ%
	Endurance (n = 60)	Speed (n = 10)		
HR, bpm	61.03 ± 10.19	62.00 ± 7.14	0.682	
Mean, ms	1002.45 ± 168.59	969.56 ± 112.28	0.586	
SDNN, ms	79 (54; 105)	85 (58; 109)	0.048	-7.6 %
RMSSD, ms	76 (43; 113)	103 (46; 120)	0.029	-35.5 %
SDANN, ms	53 (29; 71)	67 (33; 76)	0.027	-26.4 %
pNN50, ms	51 (25; 65)	61 (22; 67)	0.260	
CvR, %	7.8 (6.0; 10.3)	9.2 (6.4; 11.7)	0.070	
As	0.04 (-0.55; 0.36)	0.50 (-0.40; 0.76)	0.270	
E	0.29 (-0.26; 1.42)	0.52 (0.28; 2.10)	0.238	
TP, ms ²	1795 (1337; 2872)	1112 (886; 2042)	0.531	
VLF, ms ²	774 (410; 2037)	732 (357; 1455)	0.558	
LF, ms ²	337 (245; 443)	258 (176; 368)	0.570	
LFn, %	56 (35; 64)	46 (27; 64)	0.479	
HF, ms ²	304 (212; 443)	311 (204; 458)	0.233	
HFn, %	44 (36; 64)	54 (35; 72)	0.479	
LF/HF	1.30 (0.56; 1.79)	0.86 (0.38; 1.80)	0.926	
Mode, ms	954 (860; 1103)	915 (892; 1032)	0.016	+4.1 %
AMo, %	6.80 (5.25; 10.20)	6.10 (4.20; 8.20)	0.134	
X, ms	461 (308; 588)	544 (362; 706)	0.061	
HRV Triangular Index	15 (9; 19)	16 (12; 23)	0.253	
TINN, ms	30 (19; 38)	33 (24; 47)	0.246	
AEI, %/s	66 (45; 127)	42 (26; 108)	0.316	
ARI, 1/s ²	2.27 (1.60; 3.59)	2.00 (1.53; 2.76)	0.481	
RPSI, %/s	31 (23; 50)	29 (20; 39)	0.422	
SI, %/s ²	33 (20; 69)	25 (14; 54)	0.460	

Compared to the speed athletes, the strength athletes had a significantly shortened RR interval (885.22 ± 98.98 vs. 969.56 ± 112.28 ms) by 9.5 % (P = 0.046), lower values of SDNN by 9.5 % (P = 0.017), RMSSD by 68.9 % (P = 0.012), SDDNN by 71.8 % (P = 0.015), CvR, % by 15.0 % (P = 0.045), Mo by 5.4 % (P = 0.029), which pointed to sympathetic arm of the ANS overactivity in the strength athletes.

Thus, the speed-trained athletes and endurance-trained athletes differed from the strength-trained athletes by a higher parasympathetic tone as evidenced by a significantly lower HR by 8.8 % (P = 0.042), prolonged RR interval by 9.5 % (P = 0.046), higher values of SDNN by 9.5 % (P = 0.017), RMSSD by 68.9 % (P = 0.012), SDDNN by 71.8 % (P = 0.015), CvR, % by 15.0 % (P = 0.045), Mo by 5.4 % (P = 0.029).

Discussion

Physiological parameters of autonomic cardiac regulation are objective criteria for assessing the functional state, adaptive and reserve capabilities, and fitness level in athletes [11].

The state of the organism can be described by three parameters: the level of a system functioning, the functional reserve, the degree of tension in regulatory mechanisms. Mathematically, the level of functioning in the organism, or the level of adaptation as a system, is determined by the Mo value. Mo is the value that appears most often in a set of 100–200 cardiac intervals studied. It characterizes the activity of the endocrine regulatory “channel”. Amo reflects the sympathetic activity, and the cardiac intervals variability – the parasympathetic arm of the ANS activity. The resting HR is closely related to the Mo – the higher the Mo value, the lower is the resting HR. With increasing in training status from stage to stage, the Mo value increases and the resting HR decreases [2].

In our study, the endurance and speed athletes had significantly higher Mo values than the strength athletes. The data obtained indicated suppression of sympathetic activity of the ANS, decreased activity of the subcortical centers, confirming the high efficiency of autonomous regulation and the absence of centralization function control in the endurance-trained athletes and suggesting a high level of physical training in these athletes.

According to F. A. Iordanskaya, systematic training mediates reconstruction of the HR regulatory mechanisms, improving the quality of vascular tone regulation, increasing the efficiency and effectiveness of the system at rest and during exercise [5].

Parameters of HRV also reflect the reserves of the cardiovascular system adaptive reorganization. HRV allows determining the state of autonomic homeostasis based on the degree of predominant activity of the sympathetic arm of the ANS and assessing the tension of regulatory systems by the activity level of the subcortical nerve centers. Measurement of the parameters can be performed both at the initial state of rest and during exercise or recovery period. Well-trained athletes demonstrated increased vagus nerve tone and reduced activity of the subcortical centers at rest, which points to a high efficiency of autonomous regulation and the absence of centralization function control. The ampli-

tude of LF HR oscillation increased while the amplitude of respiratory oscillation reduced as an athlete's training status decreased. This is indicative of the subcortical nerve centers activation, strengthened centralization function control and increased tension of the regulatory mechanisms. The amplitude of HF HR oscillation increased and the amplitude of LF component decreased when the tension of adaptive processes decreased [2].

The literature data show the profiles of autonomic HR support in athletes depending on a biological type (sprinter-stayer) and sports qualification as well as on the mode of the training session and athletic discipline.

Kudrya O. M. reported improvements in the training status accompanied by elevated cholinergic effects on HR and changes in bio-energetics (increased oxidative and anaerobic-glycolytic capacity of the body) in representatives of cyclic (short-track) and team sports (handball) during the annual cycle. A decrease in performance was associated with increased centralization of HR control at rest and decreased functional activity of the sympathetic arm of the ANS when performing functional tests [9].

As shown by F. A. Iordanskaya, the parasympathetic type of the cardiovascular system autonomic regulation is prevailing in the process of long-term adaptation in elite rowers that follows from bradycardia at rest in the supine position (HR 60 to 40 bpm) and autonomic index more than 11 units, or normotony (autonomic index ± 10 units) [6].

The spectral analysis of the slow-wave component revealed differences in the mechanisms of cardiovascular system regulation in swimmers during the preparatory and competitive periods. The sprinter swimmers exhibited the central mechanisms predominance, namely suprasedgmental level (VLF) and sympathetic arm of the ANS (LF), while the stayer swimmers appeared to have predominantly HF component in the cardiac rhythm regulation [4, 15].

In order to clarify the differences between the autonomic support of heart rhythm in endurance-trained and speed-strength-trained athletes, O. M. Kudrya examined 69 elite athletes at the pre-competition period. The first group included 30 athletes, who trained mainly aerobic endurance performance (track and field, cycling and swimming). The second group consisted of 39 individuals focused on the speed and power component (ball hockey, boxing, tennis). There were no significant differences in the percentage of spectrum components and physical performance according to the PWC₁₇₀ test results between the groups at baseline. However, the absolute values of HF power were significantly higher in endurance-trained athletes. Noticeable differences between the two groups were found after exposure to submaximal load PWC₁₇₀. The author underlined the "economic" type of response, typical for the 1st group athletes with a smaller increment in HR after exercise, almost unchanged values of SI, total power spectrum and its constituent components, except for a significant reduction in VLF values (i.e. a reduction in the share of the central control loop influence). This type of autonomic response was accompanied by a rapid recovery of HR after exercise. A type of response to the submaximal load can be characterized as more demanding in speed and endurance athletes in terms of the energy metabolism, when the functional system must be put into functioning immediately. Athletes of this group showed a noticeable increase in HR and SI, significantly lower rate of pulse recovery

Table 3. Parameters of heart rate variability in the strength and speed athletes, M \pm SD, Me (Q25; Q75)

Parameter, units of measure	Performance		P-level	$\Delta\%$
	Strength (n = 31)	Speed (n = 40)		
HR, bpm	68.00 \pm 7.72	62.00 \pm 7.14	0.042	+8.8 %
Mean, ms	885.22 \pm 98.98	969.56 \pm 112.28	0.046	-9.5 %
SDNN, ms	71 (56; 81)	85 (58; 109)	0.017	-19.7 %
RMSSD, ms	61 (44; 70)	103 (46; 120)	0.012	-68.9 %
SDANN, ms	39 (32; 55)	67 (33; 76)	0.015	-71.8 %
pNN50, ms	39 (15; 51)	61 (22; 67)	0.121	
Cv _r , %	8.0 (5.9; 9.7)	9.2 (6.4; 11.7)	0.045	-15.0 %
As	0.10 (-0.36; 0.49)	0.50 (-0.40; 0.76)	0.241	
E	0.34 (-0.29; 0.69)	0.52 (0.28; 2.10)	0.937	
TP, ms ²	1728 (1319; 2299)	1112 (886; 2042)	0.304	
VLF, ms ²	998 (472; 1696)	732 (357; 1455)	0.478	
LF, ms ²	336 (252; 577)	258 (176; 368)	0.249	
LFn, %	57 (46; 70)	46 (27; 64)	0.233	
HF, ms ²	273 (216; 362)	311 (204; 458)	0.558	
HF _n , %	43 (29; 53)	54 (35; 72)	0.233	
LF/HF	1.19 (0.84; 2.06)	0.86 (0.38; 1.80)	0.818	
Mode, ms	868 (798; 954)	915 (892; 1032)	0.029	-5.4 %
AMo, %	6.10 (5.60; 7.90)	6.10 (4.20; 8.20)	0.896	
X, ms	464 (330; 497)	544 (362; 706)	0.069	
HRV Triangular Index	16 (12; 17)	16 (12; 23)	0.348	
TINN, ms	32 (25; 35)	33 (24; 47)	0.379	
AEI, %/s	66 (46; 99)	42 (26; 108)	0.250	
ARI, 1/s ²	2.53 (2.26; 3.46)	2.00 (1.53; 2.76)	0.114	
RPSI, %/s	35 (28; 42)	29 (20; 39)	0.164	
SI, %/s ²	44 (26; 55)	25 (14; 54)	0.213	

after the test, there was a decrease in autonomic reactivity in all the frequency spectrums, and structural analysis demonstrated a clear increase in control centralization with increasing vector VLF % and regressive vector HF % after muscle loading. In this case, the cost of physical activity was higher in the 2nd group of athletes, than that in the aerobic endurance athletes [9].

Mykhaliuk Ye. L. and co-authors showed a significant difference in autonomic support depending on the sport class of swimmers. It has been proved, that the MS-MSIC swimmers, unlike the CMS-First-Class swimmers, were significantly older, had a greater experience in swimming, and body length and weight as well as relative physical performance, lower HR; they tended to have predominantly hypokinetic type of blood circulation, and there were mainly athletes with vagotonia among them [18].

Changes in HRV in sprinters, obtained by M. V. Didenko and co-authors, testify to the parasympathetic arm of the ANS prevalence associated with hypokinetic type of blood circulation and a greater physical performance. The researchers linked these changes to the specifics of physical activity in short-distance runners – the work of maximum intensity (80–90 % from a maximum) and minimum duration (5–20 seconds) provided by the creatine phosphate system. The training session performed was accompanied by increased HR and placed heavy demands on the cardiovascular system state in the sprinters. Such physical activity is often the cause of an athlete's adaptive potential depletion and maladaptation affecting the autonomic support of heart rhythm, central hemodynamics, as well as physical performance [3].

We obtained unidirectional shifts in autonomic balance towards increased parasympathetic effects in the endurance- and speed-trained athletes compared with the strength-trained athletes, as evidenced by the predominance of RMSSD, SDANN, Mo, RR interval duration and significantly lower resting HR that is consistent with the previous literature.

In the opinion of V. V. Erlikh, competition load in weightlifting does not cause maximum increases in HR and stroke volume. Baseline values of resting HR exceed these indicators in cyclic athletes. Weightlifters do not have bradycardia, but on the contrary, show hypertensive reactions of blood pressure, HR, especially in heavyweight athletes [16].

According to O. V. Calabin, HRV parameters (SDNN, rMSSD, pNN50, TP, HF) in powerlifters were significantly lower, but LF/HF were higher than those in healthy untrained people, indicating increased sympathetic effects and centralized HR control. Differential characteristic of HR in elite athletes were: reduced HRV (low values of rMSSD, pNN50) with a predominance of sympathetic activity in the autonomic balance (high values of Amo, SI), as well as a significant decrease in spectral power within all the frequency ranges as compared to competitive athletes [7].

The results of our study have demonstrated no significant differences in spectral HRV parameters in the strength and endurance/speed athletes. Meanwhile, the strength athletes had the highest HR at rest and the lowest Mo value, which indicated the predominant activity of the sympathetic arm of the ANS.

Lingard's phenomenon should also be taken into account when assessing the HRV in the strength athletes – autonomic support of static activity is characterized by delayed autonomic shifts with the maximum in the first minutes of the recovery period rather than in isometric exercise [1].

Today, there is convincing evidence about HRV parameters changes mediated by regular physical activity depending on height, age, sex, baseline state of the autonomic balance, psychophysiological status in athletes.

So, O. M. Kudrya has revealed the features of the cardiac activity autonomic support depending on anthropometric profiles in team-sport athletes aged 15–16 years. Regulatory mechanisms tension at rest has been found in tall young males as well as a decrease in the sympathetic arm of the ANS functioning during an active orthostatic test in athletes of both sexes. The urgent adaptation of the cardiovascular system to external factors in tall athletes, in the author's opinion, was associated with suprasedgmental effects of the ANS and sympathetic hyperactivity enabling ineffective adaptation [10].

In a study [14] of the relationship between the autonomic regulation type and psychophysiological characteristics, a total of 77 male wrestling athletes aged 18–21 years were enrolled. The authors have found the following relationships: 1) athletes-vagotonics were characterized mainly by choleric temperament, moderate extraversion, unstable multidirectional emotional resilience, medium-level of state and trait anxiety; 2) eutonic athletes were characterized by sanguine temperament, moderate extraversion, medium emotional resilience and mood swings in equal measure (50 %/50 %), medium-level of state and trait anxiety; 3) sympathicotonic athletes were characterized by a strong type of nervous

system (67 % choleric and 33 % sanguine), moderate extroversion, high-level of state and trait anxiety.

The researchers hypothesized, that in the eutonic group with the lowest number of correlations between indicators, the functional system was more stable and less vulnerable to environmental influences. In the groups with a large number of correlations (sympathicotonics, vagotonics), the functional system was in the process of stability adjustment, the relationships were more likely to be affected by environmental factors and plastic. Thus, the greater number of correlations reflected an insufficient maturity of functional systems attuning of new links to support the activity [14].

Iordanskaya F. A. and co-authors have found an association between the level of orthostatic autonomic stability and both a higher stature and in-game role in volleyball players as well as between the effect of speed-strength load on blood pressure and ECG indicators and both age and sex parameters in rowers. An assessment of the response to orthostasis being compared to the criteria for elite athletes allowed researchers to diagnose reduced indicators and low orthostatic stability in individual athletes, which pointed to symptoms of the cardiovascular system maladaptation. The presence of maladaptation symptoms related to an athletic performance has been confirmed when compared with results of exercise tests. The authors concluded, that reduced and low levels of the ANS response to orthostasis (tachycardia Δ HR +36 bpm and more, symptoms of myocardial repolarization violation, signs of the left ventricle systolic overload, prolonged QT, hypertension, extrasystole) should be considered as early signs of the cardiovascular system overload, which necessitate urgent measures to correct training load and rehabilitation plan for athletes [5].

Age peculiarities of HRV were demonstrated in a study [9]. The author has proved that the baseline activity of the ANS arms determines the mechanisms of long-term adaptation to muscular load. A predominance of the sympathetic arm of the ANS baseline activity ensures a high level of performance in submaximal mode in child and adolescent athletes while in adult athletes, the baseline activity of the sympathetic arm seems to be limiting factor when performing physical exercise. On the contrary, the baseline predominance of the parasympathetic arm of the ANS activity reduces the level of physical performance in the submaximal mode in young athletes, but vagotonics develop increased body adaptation and exercise capacity with increasing age and sports experience [9].

It has been proved that the character of changes in the autonomic balance depends not only on the mode of training session, but also on the baseline autonomic tone. According to S. V. Yakhontov, asanas had the most beneficial effects in sympathicotonics and hypersympathicotonics, increasing parasympathetic activity by 85 % while reducing sympathetic activity by 28 %. Besides, there was a decrease in SI by 41 % and HR by 13 %. A less noticeable effect was observed when using dynamic exercises. In vagotonics, the most apparent effect was caused by endurance exercises with a 67.5 % increase in SI. Artistic gymnastics caused a similar, but less persuasive effect [17].

Nowadays, one of the factors for reaching the maximum sports performance is the brain functional asymmetry in athletes, as a basis of individual motor activity is the lateral phenotype which regulates the age and gender specifics of

its organization and management. It has been shown, that sporting success in specific sports, as well as the optimal adaptation to maximum permissible (extreme) physical and mental loads in elite sports, is determined by the lateral phenotype. M. V. Maler has revealed an optimal autonomic regulation of the cardiovascular system in young men with the left lateral phenotype, as well as in athletes with predominantly left lateral phenotypes and right sensory prevalence. In female athletes, the optimal autonomic regulation in conditions of relative rest was observed in the group of girls with a predominantly right-handed phenotype with a left leading ear. It has been demonstrated, that in the aerobic energy metabolism mode, athletes of both sexes with different lateral phenotypes were able to demonstrate the same physical performance. In persons with lateral phenotypes of the cardiovascular system activity, the author has found differences in energy supply of the muscular activity in anaerobic conditions. So, female athletes of mainly right lateral phenotype with the left leading ear reached a higher physical capacity at loading via the most economic way in the lack of oxygen conditions. Young athletes with different lateral phenotypes did not show differences in physical performance in the aerobic energy supply [12].

HRV and central hemodynamics in elite athletes with different activity of autonomic regulation were studied [8]. Based on the values of SI, VLF power and the classification of N. I. Shlyk (1992), the athletes were divided into four groups of autonomic regulation. The study reported that athletes with different activity of the body regulatory systems had a different correlation between HRV parameters and central hemodynamic parameters: in group I athletes, HRV parameters correlated with those hemodynamic parameters which mainly reflect the heart hemodynamic performance (HR, CO, SO, CI, SI, COI, SOI, TPVR), and in group III athletes – with indicators, which reflect heart pump function (HR, CO, SO, CI, SI, COI, SOI, TPVR), and hemodynamics (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, average blood pressure) indicating differences in the adaptive mechanisms between group I and group III athletes, as the author noted.

Different variants of HRV and central hemodynamic response to the Martinet's test in group I and group III athletes were also identified, reflecting the different reserve capabilities of the circulatory system. Athletes with hyperactivity of the parasympathetic arm of the ANS and central mechanisms of regulation (group III) during Martinet's test exhibited an increase in adrenergic effects on HR (autonomic-central response) accompanied by an increase in systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean blood pressure. Athletes with hyperactivity of the sympathetic arm of the ANS and central regulatory mechanisms (group I) during the test showed an increase in adrenergic effects on HR amid dysregulatory manifestations of both the sympathetic and parasympathetic arms of the ANS (central variant of the reaction), that was evident as increased HR, cardiac output, cardiac index). All this indicated a more pronounced reserve capacity of the circulatory system in group III athletes in comparison with group I athletes. In volleyball players, biathletes, gymnasts, football players and swimmers, who belonged to group III of autonomic regulation, the values of HRV and hemodynamics were similar. Therefore, it was concluded, that the adaptive pro-

cess to muscular activity is determined by the belonging to a particular group of autonomic regulation rather than sports specialization [8].

Our study has revealed the presence of autonomic supply specifics in the athletes with different mode of the training session.

Conclusions

1. The endurance and speed athletes did not differ from each other in all spectral and the vast majority of time domain HRV parameters, except for SDNN, RMSSD, SDANN and Mo.

2. The strength athletes differed from the endurance athletes by higher tone of the sympathetic arm of the ANS, as evidenced by significantly 11.4 % higher heart rate, 11.7 % shorter RR interval duration and 9.0 % lower Mo value.

3. The speed and endurance athletes differed from the strength athletes by higher parasympathetic tone as evidenced by significantly 8.8 % (P = 0.042) lower heart rate, 9.5 % (P = 0.046) higher R-R interval duration, values of SDNN by 9.5 % (P = 0.017), RMSSD by 68.9 % (P = 0.012), SDANN by 71.8 % (P = 0.015), CVr, % by 15.0 % (P = 0.045), Mo by 5.4 % (P = 0.029).

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 03.09.2020
Після доопрацювання / Revised: 30.09.2020
Прийнято до друку / Accepted: 07.10.2020

Information about authors:

Kanyhina S. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-8197-299X](https://orcid.org/0000-0002-8197-299X)

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0001-9865-4325](https://orcid.org/0000-0001-9865-4325)

Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Каньгіна С. М., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сиволап В. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Потапенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Каньгина С. Н., канд. мед. наук, доцент каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Сиволап В. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Потапенко М. С., канд. мед. наук, ассистент
каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Запорожский
государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Aghajanyan, M. G., & Pilosyan, L. G. (2018). Znachenie izometri-cheskikh napryazhenii v myshechnoi deyateli'nosti cheloveka [The Significance of Isometric Contraction in Human Muscular Performance]. *Meditsinskaya nauka Armenii NAN RA, LVIII(4)*, 105-113. [in Russian].
- [2] Bayevsky, R. M., & Ivanov, G. G. (2001). Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i vozmozhnosti klinicheskogo primeneniya [Cardiac Rhythm Variability: the Theoretical Aspects and the Opportunities of Clinical Application (Lecture)]. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika*, (3), 108-127. [in Russian].
- [3] Didenko, M. V., Mikhalyuk, E. L., & Malakhova, S. N. (2014). Vegetativnoe obespechenie pokazatelei serdechno-sosudistoi sistemy i fizicheskoi rabotosposobnosti legkoatletok-sprinterov [Vegetative provision indicators of cardiovascular system and physical efficiency of women athlete-sprinters]. *Zaporozhye medical journal*, (1), 16-19. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.1.23647> [in Russian].
- [4] Zhukova, A. A., Budko, L. A., & Sevostyanov, P. A. (2014). Sravnitel'naya otsenka vegetativnoi regulyatsii serdechnogo ritma u plovtsov i gimnastov [The comparative assessment of vegetative regulation of heart rhythm in swimmers and gymnasts]. *Problemy zdor'ya i ekologii*, (2), 100-104. [in Russian].
- [5] Iordanskaya, F. A., & Buchina, E. V. (2017). Ortostaticheskaya ustoychivost' v vegetativnom obespechenii rabotosposobnosti vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov [Orthostatic stability in the vegetative maintenance of the working ability of elite athletes]. *Vestnik sportivnoi nauki*, (4), 26-34. [in Russian].
- [6] Iordanskaya, F. A., Buchina, E. V., & Tsepikova, N. K. (2016). Vozrastno-polovye osobennosti adaptatsii serdechno-sosudistoi i vegetativnoi nervnoi sistemy v obespechenii rabotosposobnosti grebtsov-akademistov [Age and sex characteristics of the cardiovascular and autonomic nervous system adaptation in providing of working ability in academics rowers]. *Vestnik sportivnoi nauki*, (3), 29-38. [in Russian].
- [7] Kalabin, O. V., & Spitsin, A. P. (2018). Osobennosti variabel'nosti serdechnogo ritma pauerlifterov pri vozdeistvii trenirovochnogo protsesssa [Features of the heart rate variability of powerlifters under the influence of the training process]. *Yakutskii meditsinskii zhurnal*, (1), 30-32. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2018.61.09> [in Russian].
- [8] Krasnoperova, T. V. (2005). *Variabel'nost' serdechnogo ritma i tsentral'naya gemodinamika u vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov s raznoi aktivnost'yu vegetativnoi regulyatsii*. (Dis... dokt. biol. nauk). [Heart rate variability and central hemodynamics in highly qualified athletes with different activity of autonomic regulation. Dr. biol. sci. diss.]. Kirov. [in Russian].
- [9] Kudrya, O. N. (2012). *Fiziologicheskie osobennosti vegetativnogo obespecheniya myshechnoi deyateli'nosti u sportsmenov*. (Dis... dokt. biol. nauk). [Physiological features of autonomic support of muscle activity in athletes. Dr. biol. sci. diss.]. Omsk. [in Russian].
- [10] Kudrya, O. N. (2016). Vegetativnoe obespechenie serdechnoi deyateli'nosti u sportsmenov s raznym antropometricheskim profilom [Vegetative support of cardiac activity in athletes with different anthropometric profile]. *Bulletin of Siberian Medicine*, 15(3), 63-69. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-3-63-69> [in Russian].
- [11] Litvin, F. B., Brook, T. M., Osipova, N. V., Balabokhin, T. V., & Lyubutina, K. D. (2016). Sostoyanie vegetativnoi regulyatsii serdechnogo ritma u futbolistov na etapakh godichnogo trenirovochnogo tsikla [Condition of vegetative regulation of the warm rhythm at football players at stages of the year training cycle]. *The heart rhythm and the type of autonomic regulation in assessing the health of the population and functional training of athlete*: Proceedings of the VI All Russia Symposium with international participation, dedicated to the memory of Academician Vasily Vasilevich Parin. (pp. 175-181). Udmurtskii universitet. [in Russian].
- [12] Maler, M. V. (2009). *Osobennosti deyateli'nosti serdechno-sosudistoi sistemy vysokokvalifitsirovannykh sportsmenov s razlichnymi lateral'nymi fenotipami*. (Dis... kand. biol. nauk). [Features of the activity of the cardiovascular system in highly qualified athletes with different lateral phenotypes. Dr. biol. sci. diss.]. Cheboksary. [in Russian].
- [13] Markov, K. K., Ivanova, O. A., Sivokhov, V. L., & Sivokhova, E. L. (2015). Osobennosti vegetativnoi reaktivnosti u sportsmenov s raznoi napravlennost'yu trenirovochnogo protsesssa [Features of vegetative reactance at sportsmen with a different orientation of training process]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (2-19), 4304-4308. <http://www.fundamental-research.ru/article/view?id=37948> [in Russian].
- [14] Medvedev, D. S., Churghanov, O. A., Schurov, A. G., & Bondarev, S. A. (2016). Vzaimosvyazi vegetativnogo tonusa s psikhofiziologicheskoi kharakteristikoi sportsmenov kak osnova dlya funktsional'noi tipologizatsii (na primere sportsmenov, zanimayushchikhsya sportivnoi bor'boi) [The relationship of autonomic tone to psycho-physiological characteristics of athletes as a basis for a functional typology (example of athletes involved in wrestling)]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (6), <http://www.science-education.ru/article/view?id=25625> [in Russian].
- [15] Sukach, E. S., Povchinnik, D. A., & Kozlovskaya, T. V. (2019). Osobennosti variabel'nosti serdechnogo ritma i tsentral'noi gemodinamiki u sportsmenov-plovtsov vo vremya trenirovochnogo protsesssa [Features of heart rate variability and central hemodynamics in athletes-swimmers during the training process]. *Specific and nonspecific mechanisms of adaptation under stress and exercises*: abstracts of articles of the 3rd National scientific and practical Internet conference with international participation. (pp. 107-111). GomGMU. [in Russian].
- [16] Erlikh, V. V., Isaev, A. P., & Khomenko, R. V. (2011). Sostoyanie gomeostaza i fizicheskoi rabotosposobnosti yunykh tyazheloatletov v protsesse podgotovki k sorevnovaniyam [State of homeostasis and physical performance of young weightlifters in preparation for competition]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Obrazovanie, zdavookhraneniye, fizicheskaya kyl'tura*, (2), 26-33. [in Russian].
- [17] Yakhontov, S. V., Kulemzin, A. V., Chufistova, O. N., & Zarapov, D. V. (2015). Vegetativnaya ustoychivost' v sporte [Vegetative sustainability in sport]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*, (3), 224-231. [in Russian].
- [18] Mykhaliuk, Ye. L., Potapenko, M. S., Horokhovskiy, Ye. Yu., Hunina, L. M., & Holovashchenko, R. V. (2020). Characteristics of autonomic maintenance of central hemodynamics and physical working capacity in highly qualified sprint swimmers. *Zaporozhye medical journal*, 22(2), 245-249. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200627>

Effects of moderate-intensity continuous training therapy on claudication symptoms and carotid intima-media thickness in patients after endovascular and classical bypass treatment (a pilot study)

S. Solaković¹*, A. Jagončić⁴, R. Pavlović⁴, M. Vrcić⁴,
N. Čović⁴, E. Solaković², I. T. Skrypchenko⁵, D. Čaušević⁴,
O. Ye. Dorofieieva⁶, K. S. Yarymbash⁶

¹Cardiovascular Surgery Clinic and Vascular Surgery Department, Clinical Center of the University in Sarajevo, BIH, ²Special Hospital dr. Solakovic, BIH, ³The International University of Gorazde (IUG), BIH, ⁴University of Sarajevo, BIH, ⁵Dnipropetrovsk State University of Internal Affairs, Dnipro, Ukraine, ⁶Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Research on moderate-intensity continuous training (MICT) is closely connected with primary and secondary cardiovascular protection but also can be associated with primary bypass patency and outcome of endovascular treatment for critical iliac stenosis TASC II A and B. After specific surgical or non-surgical treatment, iliac bypass or endovascular revascularization patency still depends on an individual and is still in the eye of scientific research modalities. Carotid intima-media thickness (CIMT) is an efficient surrogate parameter in detection and prediction of cerebrovascular events and potential marker of generalized atherosclerosis with prognosis of peripheral arterial disease related to prognosis of atherosclerotic coronary hemodynamic pathology.

Materials and methods. A total of 139 patients were observed during 4 years of MICT. Ultrasonography of the distal part of the common carotid artery (CCA) was performed to measure CIMT before and after revascularization procedure. The bypass patency and walking distance was also studied.

Results. In the total population, no difference in changes of CIMT from baseline was observed between the standard exercise group and controls in 4 years. However, there was a significant correlation between the effect of exercise training and CIMT within 4 years. CIMT was not significantly reduced in the exercise group compared with control non-diabetic patients.

Conclusions. Exercise training in both groups did not significantly change carotid intima-media thickness in the four years following endovascular procedure and Dacron bypass revascularization, but significant beneficial effect of moderate-intensity continuous training on bypass patency was observed in patients with mild or without claudication symptoms as well as on subjective and objective health status.

Key words:

endurance training, carotid intima-media thickness, critical iliac stenosis, bypass, endovascular treatment patency.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (6), 775-783

*E-mail:
sid.solakovic@gmail.com

Дія тривалих тренувань помірної інтенсивності на мікроциркуляторні порушення та товщину інтима-медіа сонної артерії в пацієнтів після ендovasкулярного та класичного шунтування

С. Солакович, А. Йогончич, Р. Павлович, М. Врчич, Н. Чович, Е. Солакович, І. Т. Скрипченко,
Д. Чаушевич, О. Є. Дорофєєва, К. С. Яримбаш

Наукове дослідження тривалих тренувань помірної інтенсивності корелює з первинною та вторинною серцево-судинною терапією, але також пов'язане з результатом первинного обхідного шунтування та лікування ендovasкулярного здухвинного стенозу TASC II A та B. Після специфічного хірургічного та нехірургічного лікування результати шунтування або ендovasкулярної клубової ревааскуляризації все ще залежать від пацієнта, і ці показники актуальні для медичних досліджень.

Товщина інтима-медіа сонної артерії – ефективний заміщальний параметр у визначенні та запобіганні інсульту, а також потенційний маркер розсіяного атеросклерозу з прогнозом ураження периферичних артерій у зв'язку з прогнозом коронарної атеросклеротичної гемодинамічної патології.

Матеріали та методи. Протягом 4 років дослідили 139 пацієнтів під час тривалих тренувань помірної інтенсивності. Виконали ультразвукову дальню частину загальної сонної артерії для вимірювання товщини інтима-медіа сонної артерії до та після ревааскуляризації. Визначили прохідність шунта та дистанцію безбольової ходьби.

Результати. У всіх осіб, яких дослідили, не спостерігали відмінності за зміною товщини інтима-медіа сонної артерії між стандартною та контрольною групами протягом 4 років. Однак виявили значущий взаємозв'язок між дією тренувань і товщиною інтима-медіа сонної артерії протягом 4 років. Показники товщини інтима-медіа сонної артерії несуттєво змінилися в базовій групі порівняно з контрольною (в пацієнтів без діабету).

Висновки. Протягом 4 років після ендovasкулярної процедури та ревааскуляризації дакроновим протезом тренування, що відбувалися в обох групах, несуттєво змінили розвиток показника товщини інтима-медіа сонної артерії, але спостерігали значущу позитивну дію тривалих тренувань помірної інтенсивності на прохідність шунта з незначними симптомами мікроциркуляторних порушень або їхньою відсутністю в суб'єктивному чи об'єктивному статусі пацієнта.

Ключові слова:

тренування на витривалість, товщина інтима-медіа сонної артерії, прохідність при шунтуванні клубового стенозу та ендovasкулярному лікуванні.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 775-783

Ключевые слова:

тренировка на выносливость, толщина интима-медиа сонной артерии, проходимость при шунтировании подвздошного стеноза и эндovasкулярном лечении.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 775-783

Действие продолжительных тренировок умеренной интенсивности на микроциркуляторные нарушения и толщину интима-медиа сонной артерии у пациентов после эндovasкулярного и классического шунтирования

С. Солакович, А. Йогончич, Р. Павлович, М. Врчич, Н. Чович, Э. Солакович, И. Т. Скрипченко, Д. Чаушевич, Е. Е. Дорофеева, К. С. Ярымбаш

Научное исследование продолжительных тренировок умеренной интенсивности коррелирует с первичной и вторичной сердечно-сосудистой терапией, но и связано с исходом первичного обходного шунтирования и лечения эндovasкулярного подвздошного стеноза TASC II A и B. После специфического хирургического и нехирургического лечения результаты шунтирования или эндovasкулярной подвздошной реваскуляризации все еще зависят от пациента, и данные показатели актуальны для медицинских исследований. Толщина интима-медиа сонной артерии – эффективный замещающий параметр в определении и предупреждении инсульта, а также потенциальный маркер рассеянного атеросклероза с прогнозом поражения периферических артерий в связи с прогнозом коронарной атеросклеротической гемодинамической патологии.

Материалы и методы. На протяжении 4 лет исследовали 139 пациентов во время длительных тренировок умеренной интенсивности. Проведена ультразвуковая доплерография дальней части общей сонной артерии для измерения толщины интима-медиа сонной артерии до и после реваскуляризации. Также определили проходимость шунта и дистанцию безболевого ходьбы.

Результаты. У всех обследованных не наблюдали отличия в изменении толщины интима-медиа сонной артерии между стандартной и контрольной группами на протяжении 4 лет. Однако отмечена значительная взаимосвязь между действием тренировок и толщиной интима-медиа сонной артерии на протяжении 4 лет. Показатели толщины интима-медиа сонной артерии незначительно уменьшились в базовой группе по сравнению с контрольной (у пациентов без диабета).

Выводы. На протяжении 4 лет после эндovasкулярной процедуры и реваскуляризации дакроновым протезом тренировки, проводимые в обеих группах, незначительно изменили развитие показателя толщины интима-медиа сонной артерии, но наблюдали значительное позитивное действие продолжительных тренировок умеренной интенсивности на проходимость шунта с незначительными симптомами микроциркуляторных нарушений или их отсутствием в субъективном или объективном статусе пациента.

Although clinical benefits of physical activity, cardio-protection, neovascularization as well as a compensatory increase in collateralization hemodynamic have been scientifically proven, the association between an optimal intensity and supercompensation in an adequate physical activity after surgical or endovascular treatment of iliac segment remains unexplained. Critical atherosclerosis of iliac segment of over 75% can cause hemodynamic obstruction and thus decreased leg blood flow, which is manifested as intermittent claudication or pain at rest and requires emergent primary endovascular and/or possible secondary surgical intervention [1,2]. A lack of adequate synergetic implementation of postoperative vascular therapy and physical activity, as a crucial factor, is one of the predictors of endothelial dysfunction progression. Generally, what happens is that aggravated atherosclerosis significantly increases the risk of hemodynamic multi-functional disorders of various vessels including large arteries of the lower extremities, as well as primary graft passage after endovascular intervention [1,2].

Venous, Dacron or polytetrafluoroethylene (PTFE) bypass is in most cases the only key and standard invasive response to surgical revascularization of large artery distal parties, which are in ischemic progression in a patient. It is often accompanied by clinical symptomatic picture, various comorbidity, hemodynamic damages of different levels and stages, as well as by a need for postoperative rehabilitation treatment itself. Alongside endovascular procedure of critical iliac segment stenosis (TASC II A and B), the indication for classic surgical intervention is less feasible procedure which is still in the phase of scientific research on primary bypass patency and a physical activity support of adequate intensity. That is especially important in case of iliac segment ischemia and on the level of infra-popliteal segment stenosis [3,4]. Peripheral artery disease is often in correlation with coronary atherosclerosis and in combination

with claudication, angina pectoris and state after myocardial infarction with low left ventricular ejection fraction. Combined symptomatology of cardiovascular diseases can represent a serious problem of disability progression and the quality of life deterioration. Because of the heart comorbidities, what is often present is the loss of the possibility to conduct an adequate physical activity programs. That physical activity would be greatly beneficial to surgically treated patients with bypass and untreated patients who suffer from peripheral artery disease with significant hemodynamic stenosis or occlusion [4–6].

In addition to risk factors (chronic nicotine intoxication and endangered nutritive imbalance of protein, fats and carbohydrates), the most common lack of physical activity is in direct correlation with cardiovascular diseases and incidents such as myocardial infarction, stroke and peripheral artery disease. Statistically significant associations with hemodynamic disturbances have been recorded in large arteries of the lower extremities which were represented as symptomatology of claudication as predictive clinical picture of type 2 diabetes mellitus occurrence. A great success can be achieved in atherosclerosis prevention through balancing the proportion of serum lipid levels (HDL-LDL) as well as by maintaining the physiological function of large blood vessels via the reduction in hemodynamic effects of systolic and diastolic blood pressure, combined with health benefits of participation in appropriate physical activity alongside adequate nutritional status and elimination or decrease of risk factors. A number of studies have shown health-promoting effect of high intensity interval training (HIIT) with load of over 90 % as well as moderate intensity continuous training (MICT) with load of 50–70 % in patient with cardiovascular pathology of different etiology [6–9]. Selective use of different interval methods alone or in synergy of combinations with continuous training, individualized for patients, showed

the improvements in maximal oxygen uptake ($VO_2\max$), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1C), insulin resistance (IR), fat oxidation, body mass index (BMI) as well as in a wide range of cardiovascular risks in addition to cardiovascular system responses and hormonal profiles in symptomatic and asymptomatic cardiovascular patients. Pooled data analysis of various studies over the past 4 decades and outcomes of vascular therapy for claudication in Fontaine stage II peripheral arterial disease has shown the best treatment results if intermittent walking to near-maximal pain, duration longer than 30 minutes, 3 times a week for more than 6 months. Thus, patients demonstrated improvements in initial and absolute claudication distance that was assessed with a treadmill test at a constant-load of 0.82–1.06 Watt/kg. The average increase was +150 % and +200 % in initial and absolute claudication distance, respectively. However, the benefit of exercise training scored moderately (6–32 %). Nevertheless, because of frequent heart disease and its related comorbidities as well as previous cardiovascular events, the benefits of the training process were limited in certain instances, therefore more substantive results have been obtained after surgical and conservative-medical treatment. Meanwhile, the positive impact of physical activity on hemodynamics after the application of aorto-iliac synthetic vascular grafts or femoro-popliteal bypass (endovascular treatment, venous or synthetic bypass) has been recorded. In addition, the quality of life and performance have improved, there was significant symptomatic benefit for patients with primary disease and for a distal revascularized arterial segment, as well as the transition of clinical symptomatic period of peripheral artery disease into asymptomatic one [7–13].

Metabolic equivalent of task (MET) is a basic indicator of the resting metabolism reflecting metabolic rate for measuring energy expenditure or assessing amount and intensity of physical activity during exercise. Moderate-intensity physical activity is measured by maximum heart rate and physical strain intensity of 50–70 %. That usually corresponds to aerobic glycolysis and metabolism of fatty acids within 4.0–5.9 MET units.

Aim

The primary objective of the study included determining the postoperative outcomes and Dacron graft patency, feasibility of self-expendable stent and venous autologous conduit after aorto-iliac Dacron graft surgical and endovascular procedure (iliac segment stenting using self-expendable stent) and femoro-popliteal bypass with autologous venous graft in continuous aerobic and anaerobic training (bicycle / treadmill / upper body exercises of moderate and 4.0–5.9 MET subjective intensity) with interval sessions of over 70 % (MET 5.9) and 1–3 minutes' duration.

The secondary objective was to assess whether the effects of MICT improve the comorbid states, reducing risk factors and stimulating the overall treatment success as well as to evaluate the carotid intima-media thickness (CIMT).

Materials and methods

The study was conducted in the Clinical Centre of the University in Sarajevo, Vascular Surgery Clinic and on the Faculty of Sports and Physical Education in Sarajevo

in the period of four years (March 2013 – March 2017). The study included 139 patients with different risk factors (type 1 and type 2 diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, dyslipidemia) after iliac segment endovascular revascularization procedure by classic surgical approach and exercise-based addressing risk factors.

The patients were carefully selected. It is important to note that the study did not involve patients with recent myocardial infarction (over the past 12 months), with an ejection fraction of 50 % or higher, coagulopathies, malignant processes, strokes, any type of amputation surgery.

Types of surgical and endovascular interventions:

– endovascular intervention in the iliac segment (iliac self-expendable stent/PTA (percutaneous transluminal angioplasty) TASC II A and B;

– PTA in the common iliac artery (TASC II A);

– aorto-iliac bypass (Dacron) 6–9mm;

– ilio-femoral bypass (Dacron) 6–9mm;

– aorto-femoral bypass (Dacron) 6-9mm;

– femoro-popliteal reversed bypass with autologous contralateral or ipsilateral great saphenous vein (GSV) graft as a venous conduit.

Ethical implications. Bearing in mind the postoperative patient follow-up, no ethical principles have been violated or additionally amended in this study.

Procedures (modified training protocol). Vascular rehabilitation program included the patients with aorto-iliac and femoro-popliteal revascularization (synthetic and venous graft) with no clinical picture of critical ischemia. A training session involved walking on a treadmill with load of 60–70 % of heart rate, as well as upper body exercises with interval short loads of 80–85 % of heart rate for 1–3 minutes per every 10 minutes of the session (repetition method / resistance training). Over a period of four years, all participants exercised 2–4 times per week with each session. Patients who underwent treadmill test were examined according to the Bruce protocol for the assessment of MET before and after the training in order to select suitable candidates for the study. Bypass or endovascular procedure patency was measured by a clinical picture based on primary outcomes, claudication symptomatology or its symptoms absence. Linear array ultrasound probe (7.5 MHz) was used to assess synthetic or venous graft and measure progression or regression in CIMT.

Statistical analysis. Descriptive statistics were performed on all variables. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare the means of continuous variables between the groups. Fischer's exact test were used to compare qualitative data. AP value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using MedCalc software version 15.8 (MedCalc® Software bvba, Ostend, Belgium) and MS Office package 2016.

Results

In total, 139 patients were followed-up within 4 years. There were 78 males and 64 females, $P = 0.174$. Based on sex and age, male subjects were older, but without any significant difference (*Fig. 1*). Reconstruction with a Dacron vascular prosthesis as a proper choice of operative procedure was performed on 94 patients. During the four-year follow-up period, the average self-reported distance after which the participants

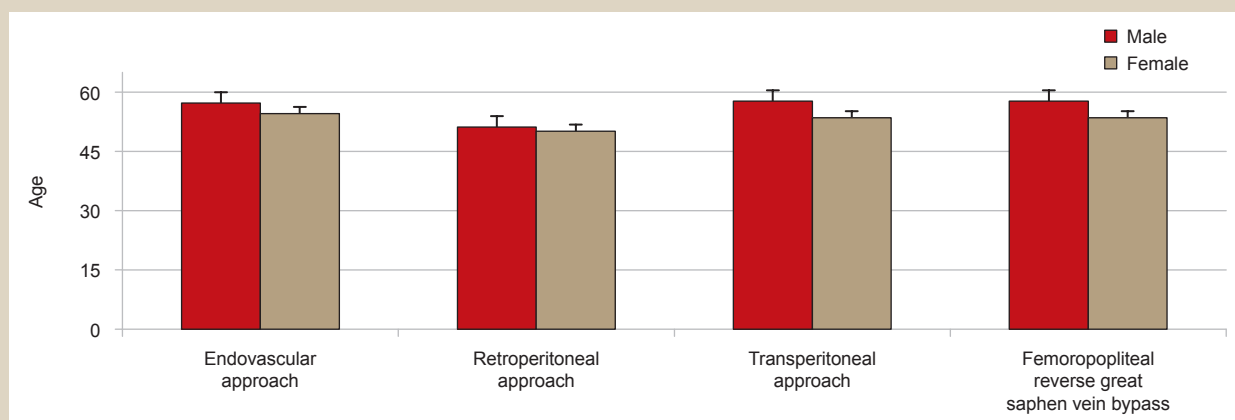


Fig. 1. Age difference between patients with retroperitoneal, transperitoneal and femoro-politeal endovascular approach using reversed great saphenous vein graft.

Table 1. Impact of training on claudication symptoms

Surgical reconstruction patency	1 year	2 years	3 years	4 years
Patients with Dacron graft, n	94	92	92	91
Symptoms of claudication (walking distance on the treadmill test >200 m)	12 (12.8 %)	14 (15.2 %)	17 (18.5 %)	21 (23.1 %)
Symptoms of claudication (walking distance on the treadmill test <200 m)	14 (14.9 %)	0	2 (2.2 %)	2 (2.2 %)
Type 1 diabetes mellitus	3	3	3	3
Type 2 diabetes mellitus	5	5	5	5
Patients with GSV conduit, n	14	13	12	12
Symptoms of claudication (walking distance on the treadmill test >200 m)	1 (7.1 %)	4 (28.6 %)	3 (25 %)	4 (28.6 %)
Symptoms of claudication (walking distance on the treadmill test <200 m)	2 (14.3 %)	2 (14.3 %)	4 (28.6 %)	2 (14.3 %)
Type 1 diabetes mellitus	3	3	3	3
Type 2 diabetes mellitus	5	5	5	5
Reoperation	0	0	1	2
Patients lost to follow-up	0	1	1	0
Endovascular treatment for patients, n	31	30	29	29
Symptoms of claudication (walking distance on the treadmill test >200 m)	2 (6.5 %)	2 (6.5 %)	1 (3.4 %)	1 (3.4 %)
Symptoms of claudication (walking distance on the treadmill test <200 m)	0	2 (6.5 %)	1 (3.4 %)	1 (3.4 %)
Type 1 diabetes mellitus	3	3	3	3
Type 2 diabetes mellitus	5	5	5	5
Endovascular re-intervention	0	0	0	0
Patients lost to follow-up	0	1	1	0
Claudication (walking distance on the treadmill test >200 m) Dacron vs. endovascular	0.525	0.378	0.085	0.033
Claudication (walking distance on the treadmill test >200 m) GSV conduit vs. endovascular	0.568	0.129	0.178	0.04
Claudication (walking distance on the treadmill test <200 m) Dacron vs. endovascular	0.05	0.08	0.747	0.526
Claudication (walking distance on the treadmill test <200 m) GSV conduit vs. endovascular treatment	0.169	0.799	0.05	0.046

started to experience pain in the lower limbs was over 200 m in 12.8 % one year after the surgery and the number of them was increased to 23.1 % after four years.

A year after, 14.9 % of patients had a maximum pain-free walking distance on the treadmill test <200 m, and yet their number decreased in the following years (Table 1). There was significantly fewer patients with claudication symptoms in the group of endovascular treatment (n = 31, P = 0.033) who did the same test at the end of the fourth year. There was also statistically smaller number of patients who had claudication symptoms on the treadmill test <200 m in the endovascular treatment group after the first year. When the treadmill test results for the four-year period were compared between the GSV conduit and endovascular treatment groups, the patients of the latter exhibited lesser claudication symptoms on the treadmill test >200 m, P = 0.04, and <200 m, P = 0.046.

The comparison of CIMT mean values based on sex and diabetes mellitus type revealed no significant intragroup or intergroup differences over 4 years (Table 2). Patients with type 2 diabetes mellitus after endovascular treatment had some reduction in CIMT, albeit insignificant.

Comparing the walking distance on the treadmill test, it was obvious the large number of patients with Dacron graft for whom the claudication distance was >200 m after which they started to experience pain in the lower limbs in four years after (Fig. 2). The patients of this group were more likely to have claudication distance of <200 m after a year of treatment. When GSV conduit was used, the claudication symptoms were more common in walking distance of >200 m in two years after. The results of MICT showed significantly better outcomes after endovascular treatment than classical bypass. Generally, the patients did not demonstrate lower incidence of claudication symptoms.

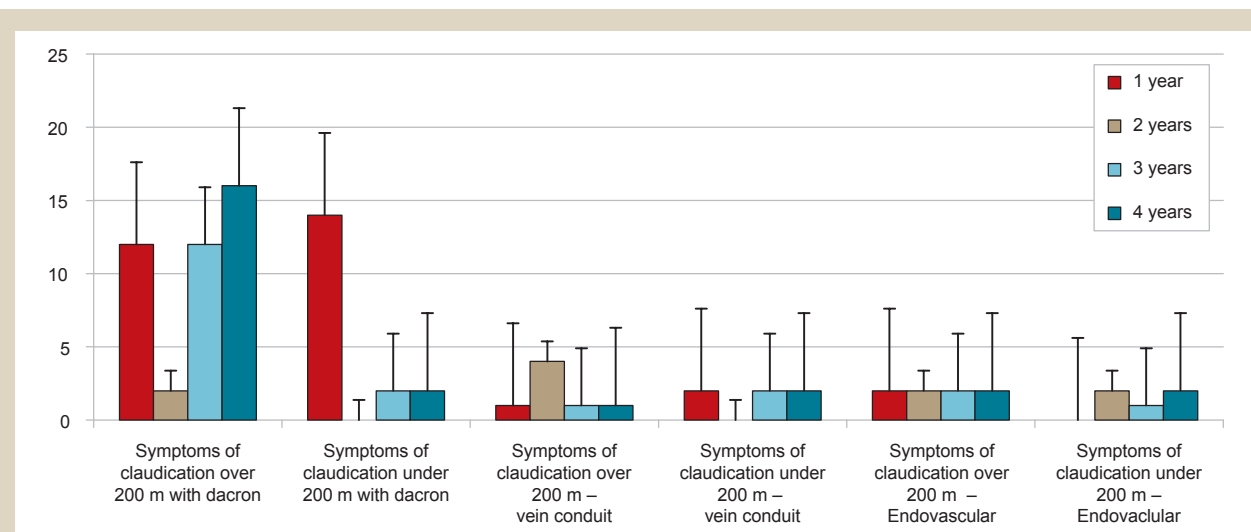


Fig. 2. Differences in claudication symptoms between patients with Dacron graft, great saphenous vein conduit and endovascular treatment.

Table 2. Mean values of carotid intima-media thickness

Surgical reconstruction patency	1 year	2 years	3 years	4 years	P-level
Patients with Dacron graft, n	94	92	92	91	
Mean CIMT in male patients with type 1 diabetes mellitus	1.08 ± 0.02	1.09 ± 0.03	1.07 ± 0.10	1.10 ± 0.14	0.114
Mean CIMT in male patients with type 2 diabetes mellitus	1.03 ± 0.02	1.03 ± 0.2	1.04 ± 0.04	1.04 ± 0.09	0.315
Mean CIMT in female patients with type 1 diabetes mellitus	0.97 ± 0.02	0.96 ± 0.10	0.97 ± 0.09	0.95 ± 0.14	0.446
Mean CIMT in female patients with type 2 diabetes mellitus	1.09 ± 0.02	1.08 ± 0.09	1.08 ± 0.1	1.07 ± 0.05	0.317
Patients with GSV conduit, n	14	14	14	14	
Mean CIMT in male patients with type 1 diabetes mellitus	1.07 ± 0.12	1.07 ± 0.12	1.08 ± 0.22	1.08 ± 0.10	0.985
Mean CIMT in male patients with type 2 diabetes mellitus	1.02 ± 0.14	1.03 ± 0.24	1.03 ± 0.14	1.01 ± 0.09	0.985
Mean CIMT in female patients with type 1 diabetes mellitus	0.99 ± 0.02	1.00 ± 0.07	0.99 ± 0.04	0.98 ± 0.02	0.676
Mean CIMT in female patients with type 2 diabetes mellitus	1.04 ± 0.09	1.03 ± 0.12	1.03 ± 0.07	1.04 ± 0.10	0.985
Endovascular treatment for patients, n	31	30	29	29	
Mean CIMT in male patients with type 1 diabetes mellitus	1.08 ± 0.02	1.07 ± 0.08	1.07 ± 0.02	1.06 ± 0.12	0.770
Mean CIMT in male patients with type 2 diabetes mellitus	1.03 ± 0.02	1.03 ± 0.02	1.02 ± 0.04	1.00 ± 0.10	0.126
Mean CIMT in female patients with type 1 diabetes mellitus	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.07	0.98 ± 0.02	0.98 ± 0.04	0.271
Mean CIMT in female patients with type 2 diabetes mellitus	1.10 ± 0.09	1.08 ± 0.22	1.07 ± 0.18	1.05 ± 0.08	0.652

Discussion

Although surgical indications for revascularization have been expanding, and modern hybrid methods have significantly slowed down the development of conventional therapy, the objectives of many studies have been aimed at optimizing and improving different variations of vascular rehabilitation medicamentous therapy in combination with appropriate physical exercise. Physical activity is important as a crucial element of primary surgical conservative treatment and secondary prevention of peripheral artery disease in various stenotic segments and occlusions as well as subsequent cardio-cerebral-vascular disease, representing the primary possibility to reach treatment goals according to the criteria [14]. Endovascular treatment of stenotic or occlusive iliac segments including critical stenosis of the iliac segment (TASC IIA and B) followed by training by means of long-term exercise loaded at a moderate intensity with short resting intervals, has represented safe and substantiated successful treatment and primary bypass patency within 4 years. The approach has been proven to be especially effective at an average age of 52.7 for male and 54.5 for

female population. Moreover, the authors underlined the effects of aging and multiple comorbidities in patients after endovascular procedures on the use of exercise training of moderate intensity, leading to the necessity of a personalized exercise-based vascular rehabilitation (running, stationary bicycle, anaerobic exercises) [15–17].

There has been much discussion and academic debate on the subject of vascular rehabilitation modality optimization for primary bypass patency or endovascular treatment. The exercise intensity depends on comorbidities and overall cardiovascular state of patients with cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in terms of load and duration of physical activity (low, moderate or high intensity) as well as in patients who have already undergone the treatment. Many mechanism of different training intensity efficacy in reversing the specific symptoms in patients with confirmed critical stenosis of the iliac segment and peripheral arteries, manifested by intermittent claudication due to degenerative process or non-compensating collateral hemodynamics, and multiple risk factors after any type of procedure on the iliac segment (artery bypass grafting or endovascular) are not well understood [9,18–20]. Numerous substantive

health benefits of cardiovascular postoperative rehabilitation exercise have been demonstrated. It was evidenced by improvements in comorbidities, especially in patients with risk factors, heart diseases and reduced left ventricular ejection fraction (EF) [21–24]. While the benefits for successful primary bypass patency, prevention of neointimal hyperplasia in Dacron material after surgical aorto-femoral and femoro-popliteal bypass treatment is still uncertain. The fact is that autologous vein graft bypass surgery is limited by a lack of good-quality autologous vein or significant stenosis defined as the luminal vessel diameter reduction of over 75 % (TASC II A and B). Meanwhile, endovascular therapy for critical stenosis of the iliac segment (PTA and self-expendable stent, Dacron graft or stent implantation) is possible. MICT effects on revascularization with both primary bypass and endovascular intervention, as well as on the peripheral arteries and cardiovascular system (mostly on cardiac autonomic nervous system) are numerous and in synergy with medicamentous treatment, antithrombotic prophylaxis (Acetylsalicylic acid, Clopidogrel or Rivaroxaban) and statins. All this collectively forms an integral part of successful optimization of surgical and endovascular treatment along with a concept of dietary modification and risk factors reduction [25–30].

MICT loaded at a low intensity with short resting intervals until the onset of claudication pain have been found to be associated with improvements in anti-oxidant responses reducing oxidative stress. Therefore, it has been suggested that such training can help to prevent oxidative stress, atherosclerotic arterial wall remodeling and atheromatosis of arterial intima as well as to decrease carotid intima-media thickening and an incidence of cardio-cerebral vascular events with the benefit of primary bypass patency and endovascular or vascular interventions. It is also important to realize the significance of exercise benefits influence not only on primary bypass patency and vascular interventions, but also on systemic and peripheral circulation of other vital systems in terms of apparent direct protection in response to increases in perfusion pressure and improvements in distal circulation of limb arteries [31–33]. Benefits of MICT with short resting intervals are probably in direct correlation with arterial remodeling and hemodynamic improvement related to better global antioxidant status, as well as a protective support for cardio-cerebral atherosclerosis prevention and CIMT reduction. Beneficial effects include intima media of distal large arteries protection and potential reduction of neointimal hyperplasia development in various bypass conduits such as veins and prosthetic grafts (Dacron and venous material), and primary endovascular bypass patency using self-expendable stent/PTA in critical stenosis of iliac segment of over 75 %.

Taking into account a limitation of this pilot study including the small number of participants, a larger number of patients might be needed to detect statistically significant results. Nevertheless, continuous exposure to progressive risk factors (smoking, type 2 diabetes mellitus) and a considerable role of lifestyle influence require a key support that could be provided by continuation of the possible vascular treatment [34–37]. Vascular tone and arterial wall remodeling was revealed in patients after training as evidenced by significant changes in different arterial segments, especially in upper and lower extremity peripheral arteries and in the carotid basin. Obser-

vational studies of Laughlin [38] and Tinken [39] have shown the complimentary nature of adaptations in the carotid basin arteries, and upper and lower extremity peripheral artery function and structure in response to 8 weeks' lower limb training. The initial increase in upper and lower limb conduit artery function in response to lower limb exercise training was followed by an increase in vascular structure in both vessels. Functional adaptations began to return to near baseline values, structural adaptations began to increase significantly across the 8-week exercise-training programme resulting in a better arterial remodeling, improving collateral compensation in atherosclerosis. While other authors (Van Duijnhoven [40] and Thijssen [41]) have shown in their studies on MICT that the artery wall adaptive changes in response to simulation training effects of running and stationary bicycle were to decrease a conduit artery wall thickness in comparison to carotid arteries with insignificant CIMT reduction in diabetic patients [42]. Hodis in a study [43] gave insights into the absolute CIMT as a reliable independent predictor of cardiovascular events. Even though endovascular treatment for stenosis of iliac segment seems to be superior to surgical treatment, clinical studies provide limited evidence with regard to various bypass patency or endovascular intervention for critical stenosis. Certainly, optimal training intensity could have a positive effect on primary bypass patency or endovascular interventions without putting patients at a risk of additional cardiovascular and respiratory complications, which are potential during physical activity in terms of load, further facilitating better medicamentous treatment [12]. High-intensity interval training in cardiovascular patients and patients with central obesity demonstrated positive effect on insulin sensitivity, body weight and reduced systolic and diastolic blood pressure. Physical training 3 times a week with an adequate lifestyle modification can increase aerobic capacity and improve everyday activities in patients. Moreover, treatments for peripheral arterial disease ranging from conservative measures, such as management of cardiovascular risk factors with medicamentous therapy (antiplatelets, statins) and exercise regimens, to interventional therapies, including surgical and endovascular arterial reconstruction can be directly improved with slowing down the progression of CIMT in both diabetic and non-diabetic patients [12, 43–48]. In sum, reduced progression or net regression of CIMT was attainable in patients with type 2 diabetes mellitus who underwent endovascular or classic surgical treatment [38–49]. Individuals with type 2 diabetes after endovascular or bypass treatment can greatly improve general well-being with positive cardio-protective effects by following a nutritious meal plan and exercise program, implementing necessary self-care behaviors, and taking oral medications postoperatively as well as reducing risk factors. High intensity trainings were associated with a reduction in ischemic and hemorrhagic stroke incidence and potential improvements in physical performance in 31 % of patients with small number of comorbidities [49]. MICT with short resting intervals and high load can improve everyday activity of patients and their overall well-being. However, it does not help to promote the therapeutic and rehabilitation goals because it can not both improve physical performance in patients and influence the prevention or progression of hypertension symptomatology, dyslipidemia, brain stroke and type 2 diabetes mellitus. Therefore, intensive and continuous training of moderate intensity with short resting

intervals and high load mitigates the critical ischemia effects in iliac segment stenosis of over 75 % (TASC II A and B) or chronic ischemia of distal femoro-popliteal segment after endovascular or bypass procedure, thus resulting in a higher level of therapeutic potential of surgical and endovascular treatment [50,51].

Conclusions

1. There are clear benefits associated with adequate application of moderate-intensity continuous training of slightly increased load with short resting intervals in influencing primary graft patency in patients with synthetic or endovascular revascularization of iliac segment critical stenosis (TASC II A and B) and venous bypass graft of the femoro-popliteal segment.

2. There are significant benefits from application of moderate-intensity continuous training for primary graft patency after ilio-femoral segment bypass surgery in comparison to femoro-popliteal segment, and non-statistically significant decrease in carotid intima-media thickness in some patients.

3. Medium-intensity continuous training significantly impacts bypass patency and endovascular procedure in patients after any type of revascularization procedure on the iliac segment (artery bypass grafting or endovascular) according to TASC II A and B criteria and improves the quality of life in combination with a programme of risk factors reduction, diet and lifestyle modification.

Acknowledgements

We are grateful to Mr. Mensur Vrcić MD, PhD, Ratko Pavlović MD, PhD (Sport University of Sarajevo and East Sarajevo, BiH) for vascular rehabilitation support and realization of this important study, and Iryna Skrypchenko PhD (Dnipropetrovsk State University of Internal Affairs, Department of Physical Education, Ukraine) for improvement of postoperative classical bypass and endovascular rehabilitation therapy. We would also like to thank all the treated patients for their voluntary participation and outstanding cooperation in the study.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 12.09.2019
Після доопрацювання / Revised: 01.11.2019
Прийнято до друку / Accepted: 07.09.2020

Information about authors:

Solaković Sid, MD, Clinic for Cardiovascular Surgery and Department for Vascular Surgery, University Clinical Center of Sarajevo; Special Hospital dr. Solakovic, Department for Vascular Surgery and Vascular Rehabilitation; The International University of Gorazde (IUG), Medical Faculty, BiH.
ORCID ID: [0000-0001-6092-1985](https://orcid.org/0000-0001-6092-1985)
Jogončić Anes, MD, Medical Faculty, Department of Forensic Medicine, University of Sarajevo, BiH.
ORCID ID: [0000-0001-6926-0079](https://orcid.org/0000-0001-6926-0079)
Pavlović Ratko, Faculty of Physical Education and Sport, University of Sarajevo, BiH.
ORCID ID: [0000-0002-4007-4595](https://orcid.org/0000-0002-4007-4595)
Vrcić Mensur, Faculty of Sport and Physical Education, University of Sarajevo, BiH.
ORCID ID: [0000-0002-8331-9062](https://orcid.org/0000-0002-8331-9062)
Čović Nedim, Faculty of Sport and Physical Education, University of Sarajevo, BiH.
ORCID ID: [0000-0002-1539-866X](https://orcid.org/0000-0002-1539-866X)

Solaković Emir, MD, Department for Vascular Surgery and Vascular Rehabilitation, Special Hospital dr.Solakovic, BiH.
ORCID ID: [0000-0001-5893-3522](https://orcid.org/0000-0001-5893-3522)

Skrypchenko I. T., Department of Physical Education, Dnipropetrovsk State University of Internal Affairs, Dnipro, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0001-5895-3099](https://orcid.org/0000-0001-5895-3099)

Čaušević Denis, Faculty of Sport and Physical Education, University of Sarajevo, BiH.
ORCID ID: [0000-0003-2400-9352](https://orcid.org/0000-0003-2400-9352)

Dorofieieva O. Ye., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-2028-6064](https://orcid.org/0000-0002-2028-6064)

Yarymbash K. S., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0003-4694-291X](https://orcid.org/0000-0003-4694-291X)

Відомості про авторів:

Солакович Сід, клініка серцево-судинної хірургії та відділення судинної хірургії Клінічного центру університету Сараєво; Спеціальна лікарня доктора Солаковича, відділення судинної хірургії та судинної реабілітації; Міжнародний університет Горажде (IUG), медичний факультет, Боснія і Герцеговина.
Йогончич Анеш, каф. судової медицини, медичний факультет, Університет Сараєво, Боснія і Герцеговина.
Павлович Ратко, факультет фізичного виховання і спорту, Університет Східного Сараєво, Боснія і Герцеговина.
Врчич Менсур, факультет спорту та фізичного виховання, Університет Сараєво, Боснія і Герцеговина.
Чович Недім, факультет спорту та фізичного виховання, Університет Сараєво, Боснія і Герцеговина.
Солакович Емір, відділення судинної хірургії та судинної реабілітації, Спеціальна лікарня доктора Солаковича, Боснія і Герцеговина.
Скрипченко І. Т., каф. фізичного виховання, Дніпропетровський державний університет внутрішніх справ, м. Дніпро, Україна.
Чаушевич Деніс, факультет спорту та фізичного виховання, Університет Сараєво, Боснія і Герцеговина.
Дорофєєва О. Є., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. фізичної реабілітації та спортивної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
Яримбаш К. С., канд. пед. наук, доцент каф. фізичної реабілітації та спортивної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Сведения об авторах:

Солакович Сид, клиника сердечно-сосудистой хирургии и отделение сосудистой хирургии, Клинический центр Университета Сараево; Специальная больница доктора Солаковича, отделение сосудистой хирургии и сосудистой реабилитации; Международный университет Горажде (IUG), медицинский факультет, Босния и Герцеговина.
Йогончич Анеш, медицинский факультет, каф. судебной медицины, Сараевский университет, Босния и Герцеговина.
Павлович Ратко, факультет физического воспитания и спорта, Университет Восточного Сараево, Босния и Герцеговина.
Врчич Менсур, факультет спорта и физической культуры, Сараевский университет, Босния и Герцеговина.
Чович Недим, факультет спорта и физического воспитания, Университет Сараево, Босния и Герцеговина.
Солакович Эмир, отделение сосудистой хирургии и сосудистой реабилитации, Специальная больница доктора Солаковича, Босния и Герцеговина.
Скрипченко И. Т., каф. физического воспитания, Днепропетровский государственный университет внутренних дел, г. Днипро, Украина.
Чаушевич Денис, факультет спорта и физической культуры, Сараевский университет, Босния и Герцеговина.
Дорофеева Е. Е., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. физической реабилитации и спортивной медицины, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
Яримбаш К. С., канд. пед. наук, доцент каф. физической реабилитации и спортивной медицины, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

References

- [1] Robeer, G. G., Brandsma, J. W., van den Heuvel, S. P., Smit, B., Oostendorp, R. A. B., & Wittens, C. H. A. (1998). Exercise therapy for intermittent claudication: A review of the quality of randomised clinical trials and evaluation of predictive factors. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 15(1), 36-43. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(98\)80070-1](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(98)80070-1)
- [2] Setacci, C., de Donato, G., Teraa, M., Moll, F. L., Ricco, J. -B., Becker, F., Robert-Ebadi, H., Cao, P., Eckstein, H. H., De Rango, P., Diehm, N., Schmidli, J., Dick, F., Davies, A. H., Lepántalo, M., & Apelqvist, J. (2011). Chapter IV: Treatment of Critical Limb Ischaemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 42(Suppl. 2), S43-S59. [https://doi.org/10.1016/s1078-5884\(11\)60014-2](https://doi.org/10.1016/s1078-5884(11)60014-2)
- [3] Bisdas, T., Borowski, M., Torsello, G., Adili, F., Balzer, K., Betz, T., Billing, A., Böckler, D., Brixner, D., Debus, S. E., Donas, K. P., Eckstein, H. -H., Flore, H. -J., Gkremoutis, A., Grundmann, R., Hupp, T., Keck, T., Gerß, J., Klonek, W., ... Zimmermann, A. (2015). Current practice of first-line treatment strategies in patients with critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery*, 62(4), 965-973.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.04.441>
- [4] Timaran, C. H., Prault, T. L., Stevens, S. L., Freeman, M. B., & Goldman, M. H. (2003). Iliac artery stenting versus surgical reconstruction for TASC (transatlantic inter-society consensus) type B and type C iliac lesions. *Journal of Vascular Surgery*, 38(2), 272-278. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00411-7](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00411-7)
- [5] Meijer, W. T., Hoes, A. W., Rutgers, D., Bots, M. L., Hofman, A., & Grobbee, D. E. (1998). Peripheral Arterial Disease in the Elderly. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(2), 185-192. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.2.185>
- [6] Selvin, E., & Erlinger, T. P. (2004). Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States. *Circulation*, 110(6), 738-743. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000137913.26087.f0>
- [7] Støa, E. M., Meling, S., Nyhus, L. -K., Glenn Strømstad, Mangerud, K. M., Helgerud, J., Bratland-Sanda, S., & Støren, Ø. (2017). High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes. *European Journal of Applied Physiology*, 117(3), 455-467. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3540-1>
- [8] Gaeini, A., Satarifard, S., & Heidary, A. (2014). Comparing the effect of eight weeks of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on physiological variables of exercise stress test in cardiac patient after coronary artery bypass graft. *Journal of Isfahan Medical School*, 31, 2171-2181.
- [9] Cachovan, M. (1999). Methods and results of controlled walking training in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung*, 93(9), 626-632.
- [10] Wind, J., & Koelmay, M. J. W. (2007). Exercise Therapy and the Additional Effect of Supervision on Exercise Therapy in Patients with Intermittent Claudication. Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 34(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.12.030>
- [11] Brandsma, J. W., Robeer, B. G., van den Heuvel, S., Smit, B., Wittens, C. H., & Oostendorp, R. A. (1998). The Effect of Exercises on Walking Distance of Patients With Intermittent Claudication: A Study of Randomized Clinical Trials. *Physical Therapy*, 78(3), 278-286. <https://doi.org/10.1093/ptj/78.3.278>
- [12] Criqui, M. H., Denenberg, J. O., Langer, R. D., & Fronek, A. (1997). The Epidemiology of Peripheral Arterial Disease: Importance of Identifying the Population at Risk. *Vascular Medicine*, 2(3), 221-226. <https://doi.org/10.1177/1358863x9700200310>
- [13] Fowkes, F. G. R., Housley, E., Cawood, E. H. H., Macintyre, C. C. A., Ruckley, C. V., & Prescott, R. J. (1991). Edinburgh Artery Study: Prevalence of Asymptomatic and Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the General Population. *International Journal of Epidemiology*, 20(2), 384-392. <https://doi.org/10.1093/ije/20.2.384>
- [14] Parmenter, B. J., Dieberg, G., Phipps, G., & Smart, N. A. (2015). Exercise training for health-related quality of life in peripheral artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Vascular Medicine*, 20(1), 30-40. <https://doi.org/10.1177/1358863x14559092>
- [15] Kudo, T., Chandra, F. A., & Ahn, S. S. (2005). Long-term outcomes and predictors of iliac angioplasty with selective stenting. *Journal of Vascular Surgery*, 42(3), 466.e1-466.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.05.002>
- [16] Reese, C., Nechwatal, R., & Farin, E. (2019). Welche Erwartungen haben Rehabilitanden an eine telemedizinische kardiologische Reha-Nachsorge? Ergebnisse aus Interviews mit Rehabilitanden. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 143, 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2019.04.003>
- [17] Earnest, C. (2009). The role of exercise interval training in treating cardiovascular disease risk factors. *Current Cardiovascular Risk Reports*, 3(4), Article 296. <https://doi.org/10.1007/s12170-009-0045-4>
- [18] Fleg, J. L., Cooper, L. S., Borlaug, B. A., Haykowsky, M. J., Kraus, W. E., Levine, B. D., Pfeffer, M. A., Piña, I. L., Poole, D. C., Reeves, G. R., Whellan, D. J., & Kitzman, D. W. (2015). Exercise Training as Therapy for Heart Failure. *Circulation*, 8(1), 209-220. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.113.001420>
- [19] Wisløff, U., Støylen, A., Loennechen, J. P., Bruvold, M., Rognum, Ø., Haram, P. M., Tjønnå, A. E., Helgerud, J., Slørdahl, S. A., Lee, S. J., Videm, V., Bye, A., Smith, G. L., Najjar, S. M., Ellingsen, Ø., & Skjærpe, T. (2007). Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in Heart Failure Patients. *Circulation*, 115(24), 3086-3094. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.675041>
- [20] Hussain, S. R., Macaluso, A., & Pearson, S. J. (2016). High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training in the Prevention/Management of Cardiovascular Disease. *Cardiology in Review*, 24(6), 273-281. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000124>
- [21] Specchia, G., De Servi, S., Scire, A., Assandri, J., Berzuini, C., Angoli, L., La Rovere, M. T., & Cobelli, F. (1996). Interaction Between Exercise Training and Ejection Fraction in Predicting Prognosis After a First Myocardial Infarction. *Circulation*, 94(5), 978-982. <https://doi.org/10.1161/01.cir.94.5.978>
- [22] Haddadzadeh, M. H., Maiya, A. G., Padmakumar, R., Shad, B., & Mirbolouk, F. (2011). Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on ejection fraction in coronary artery disease patients: a randomized controlled trial. *Heart Views*, 12(2), 51-57. <https://doi.org/10.4103/1995-705X.86013>
- [23] Ehsani, A. A., Biello, D. R., Schultz, J., Sobel, B. E., & Holloszy, J. O. (1986). Improvement of left ventricular contractile function by exercise training in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 74(2), 350-358. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.2.350>
- [24] Keteyian, S. J. (2013). Exercise Training in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(7), 593-594. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.098>
- [25] Rankin, A. J., Rankin, A. C., Macintyre, P., & Hillis, W. S. (2011). Walk or run? is high-intensity exercise more effective than moderate-intensity exercise at reducing cardiovascular risk? *Scottish Medical Journal*, 57(2), 99-102. <https://doi.org/10.1258/smj.2011.011284>
- [26] Nechwatal, R. M., Duck, C., & Gruber, G. (2002). Körperliches Training als Intervall- oder kontinuierliches Training bei chronischer Herzinsuffizienz zur Verbesserung der funktionellen Leistungskapazität, Hämodynamik und Lebensqualität – eine kontrollierte Studie. *Zeitschrift Für Kardiologie*, 91(4), 328-337. <https://doi.org/10.1007/s003920200034>
- [27] Heran, B. S., Chen, J. M., Ebrahim, S., Moxham, T., Oldridge, N., Rees, K., Thompson, D. R., & Taylor, R. S. (2011). Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), Article CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001800.pub2>
- [28] Goldsmith, R. L., Bloomfield, D. M., & Rosenwinkel, E. T. (2000). Exercise and autonomic function. *Coronary Artery Disease*, 11(2), 129-135. <https://doi.org/10.1097/00019501-200003000-00007>
- [29] Piepoli, M. F., Guazzi, M., Boriani, G., Ciccoira, M., Corrà, U., Libera, L. D., Emdin, M., Mele, D., Passino, C., Vecscovo, G., Vigorito, C., Villani, G. Q., & Agostoni, P. (2010). Exercise intolerance in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 17(6), 637-642. <https://doi.org/10.1097/hjr.0b013e3283361dc5>
- [30] Oldridge, N. B. (1988). Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 260(7), 945-950. <https://doi.org/10.1001/jama.260.7.945>
- [31] Willie, C. K., Tzeng, Y. -C., Fisher, J. A., & Ainslie, P. N. (2014). Integrative regulation of human brain blood flow. *The Journal of Physiology*, 592(5), 841-859. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.268953>
- [32] Ogoh, S., & Ainslie, P. N. (2009). Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *Journal of Applied Physiology*, 107(5), 1370-1380. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00573.2009>
- [33] Gibala, M. J., & McGee, S. L. (2008). Metabolic Adaptations to Short-term High-Intensity Interval Training. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 36(2), 58-63. <https://doi.org/10.1097/jes.0b013e318168ec1f>
- [34] Gomez-Cabrera, M. -C., Domenech, E., & Viña, J. (2008). Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(2), 126-131. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001>
- [35] Ait-Oufella, H., Taleb, S., Mallat, Z., & Tedgui, A. (2011). Recent Advances on the Role of Cytokines in Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 31(5), 969-979. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.110.207415>
- [36] Ribeiro, F., Alves, A. J., Duarte, J. A., & Oliveira, J. (2010). Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International Journal of Cardiology*, 141(3), 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.548>

- [37] Althouse, A. D., Abbott, J. D., Forker, A. D., Bertolet, M., Barinas-Mitchell, E., Thurston, R. C., Mulukutla, S., Aboyans, V., & Brooks, M. M. (2014). Risk Factors for Incident Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes: Results From the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes Care*, 37(5), 1346-1352. <https://doi.org/10.2337/dc13-2303>
- [38] Laughlin, M. H. (1995). Endothelium-mediated control of coronary vascular tone after chronic exercise training. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 27(8), 1135-1144. <https://doi.org/10.1249/00005768-199508000-00006>
- [39] Tinken, T. M., Thijssen, D. H. J., Black, M. A., Cable, N. T., & Green, D. J. (2008). Time course of change in vasodilator function and capacity in response to exercise training in humans. *The Journal of Physiology*, 586(20), 5003-5012. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.158014>
- [40] van Duinhoven, N. T. L., Green, D. J., Felsenberg, D., Belavý, D. L., Hopman, M. T. E., & Thijssen, D. H. J. (2010). Impact of Bed Rest on Conduit Artery Remodeling. *Hypertension*, 56(2), 240-246. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.110.152868>
- [41] Thijssen, D. H. J., Dawson, E. A., van den Munckhof, I. C. L., Tinken, T. M., den Drijver, E., Hopkins, N., Cable, N. T., & Green, D. J. (2011). Exercise-mediated changes in conduit artery wall thickness in humans: role of shear stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 301(1), H241-H246. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00170.2011>
- [42] Maiorana, A., O'Driscoll, G., Cheetham, C., Collis, J., Goodman, C., Rankin, S., Taylor, R., & Green, D. (2000). Combined aerobic and resistance exercise training improves functional capacity and strength in CHF. *Journal of Applied Physiology*, 88(5), 1565-1570. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.5.1565>
- [43] Hodis, H. N., Mack, W. J., LaBree, L., Selzer, R. H., Liu, C. R., Liu, C. H., & Azen, S. P. (1998). The Role of Carotid Arterial Intima-Media Thickness in Predicting Clinical Coronary Events. *Annals of Internal Medicine*, 128(4), 262-269. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-4-199802150-00002>
- [44] Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., Chasan-Taber, L., Albright, A. L., Braun, B., American College of Sports Medicine, & American Diabetes Association. (2010). Exercise and Type 2 Diabetes: The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 33(12), e147-e167. <https://doi.org/10.2337/dc10-9990>
- [45] Kim, S. H., Lee, S. J., Kang, E. S., Kang, S., Hur, K. Y., Lee, H. J., Ahn, C. W., Cha, B. S., Yoo, J. S., & Lee, H. C. (2006). Effects of lifestyle modification on metabolic parameters and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 55(8), 1053-1059. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.03.017>
- [46] Niebauer, J., Hambrecht, R., Velich, T., Hauer, K., Marburger, C., Kälberer, B., Weiss, C., von Hodenberg, E., Schlierf, G., Schuler, G., Zimmermann, R., & Kübler, W. (1997). Attenuated Progression of Coronary Artery Disease After 6 Years of Multifactorial Risk Intervention. *Circulation*, 96(8), 2534-2541. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.8.2534>
- [47] Byrkjeland, R., Stensæth, K.-H., Anderssen, S., Njerve, I. U., Arnesen, H., Seljeflot, I., & Solheim, S. (2016). Effects of exercise training on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. Influence of carotid plaques. *Cardiovascular Diabetology*, 15, Article 13. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0336-2>
- [48] Yokoyama, H., Katakami, N., & Yamasaki, Y. (2006). Recent Advances of Intervention to Inhibit Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Stroke*, 37(9), 2420-2427. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000236632.58323.cd>
- [49] Lee, I.-M., Hennekens, C. H., Berger, K., Buring, J. E., & Manson, J. E. (1999). Exercise and Risk of Stroke in Male Physicians. *Stroke*, 30(1), 1-6. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.1.1>
- [50] Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian Medical Association Journal*, 174(6), 801-809. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051351>
- [51] Wen, C. P., Wai, J. P. M., Tsai, M. K., Yang, Y. C., Cheng, T. Y. D., Lee, M.-C., Chan, H. T., Tsao, C. K., Tsai, S. P., & Wu, X. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*, 378(9798), 1244-1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60749-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60749-6)

Оптимизация восстановления функции кишечника при разных режимах инфузионной терапии у больных среднего хирургического риска с неотложной патологией органов брюшной полости

Е. Н. Клигуненко *^{A,C,F}, О. В. Кравец ^{A,B,C,D}, В. А. Сединкин ^E

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи;
E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Ключевые слова: ургентная хирургия, инфузионная терапия, послеоперационная кишечная непроходимость, интраабдоминальная гипертензия, сонографическая диагностика.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 784-790

*E-mail: klygunenko@gmail.com

Цель работы – оценка эффективности либерального и рестриктивного режимов инфузионной терапии на основании сравнительного анализа разрешения послеоперационных моторных нарушений кишечника у больных среднего хирургического риска с неотложной патологией органов брюшной полости.

Материалы и методы. В проспективном исследовании методом рандомизации обследовали 70 больных с неотложной патологией органов брюшной полости, оперированных urgently в объеме лапаротомии. Инфузионная терапия в периоперационном периоде проведена в либеральном (n = 35) и рестриктивном (n = 35) режимах. Определяли объем водных секторов организма реографически и рассчитывали объем интерстиция. Функцию кишечника оценивали физикально, измерением остаточного объема желудка, внутрибрюшного давления и визуализацией состояния кишечной стенки сонографически.

Результаты. У больных с неотложной патологией органов брюшной полости при проведении либерального режима периоперационной инфузионной терапии установлено формирование интерстициального отека (p < 0,001). Это коррелировало с увеличением диаметра (R = 0,78, p = 0,02) и толщины стенки кишечника (R = 0,86, p = 0,02), сопровождалось развитием интраабдоминальной гипертензии 1 степени с 1 по 5 сутки. Клинически отмечена низкая моторно-эвакуаторная функция желудка до 3 суток, парадоксальный маятникообразный характер перистальтики до 5 суток. Восстановление моторно-эвакуаторной функции кишечника у 49 % больных отмечено с 7 суток. При рестриктивном режиме инфузионной терапии установлено сохранение физиологического объема интерстиция при увеличении толщины (p < 0,02) и диаметра (p < 0,001) тонкой кишки в первые и третьи сутки после операции без признаков интраабдоминальной гипертензии. Восстановление моторно-эвакуаторной функции желудка отмечено с 3 суток у 85 % пациентов, кишечника – с 5 суток у 79 % пациентов.

Выводы. Проведение периоперационного либерального режима инфузионной терапии у больных среднего хирургического риска с неотложной патологией органов брюшной полости сопровождается интерстициальным отеком кишечника, интраабдоминальной гипертензией 1 степени, удлинением сроков разрешения послеоперационной кишечной недостаточности до 7 суток после операции. Рестриктивный режим инфузии предупреждает развитие интерстициального отека и интраабдоминальной гипертензии, позволяет сократить сроки полного восстановления моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта до 5 суток.

Ключові слова: ургентна хірургія, інфузійна терапія, післяопераційна кишкова непрохідність, інтраабдоминальна гіпертензія, сонографічна діагностика.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 784-790

Оптимізація відновлення функції кишківника при різних режимах інфузійної терапії у хворих середнього хірургічного ризику з невідкладною патологією органів червоної порожнини

О. М. Клигуненко, О. В. Кравець, В. А. Сединкин

Мета роботи – оцінювання ефективності ліберального та рестриктивного режимів інфузійної терапії на підставі порівняльного аналізу відновлення післяопераційних моторних порушень кишківника у хворих середнього хірургічного ризику з невідкладною патологією органів червоної порожнини.

Матеріали та методи. У проспективному дослідженні методом рандомізації обстежили 70 хворих із невідкладною патологією органів червоної порожнини, які прооперовані urgently в обсязі лапаротомії. Інфузійна терапія в періопераційному періоді виконана в ліберальному (n = 35) та рестриктивному (n = 35) режимах. Визначали об'єм водяних секторів організму реографічно та розраховували об'єм інтерстицію. Функцію кишківника оцінювали фізикально, вимірюванням залишкового об'єму шлунка, внутрішньочеревного тиску та візуалізацією стану стінки кишківника сонографічно.

Результати. У хворих із невідкладною патологією органів червоної порожнини при ліберальному режимі інфузійної терапії виявили формування інтерстиціального набряку (p < 0,001). Це корелювало зі збільшенням діаметра (R = 0,78, p = 0,02) та товщини стінки кишківника (R = 0,86, p = 0,02), супроводжувалося розвитком інтраабдоминальної гіпертензії 1 ступеня з 1 до 5 доби. Клінічно виявили низьку моторно-евакуаторну функцію шлунка до 3 доби, парадоксальний маятникоподібний характер перистальтики до 5 доби. Відновлення моторно-евакуаторної функції кишківника у 49 % хворих визначили від 7 доби. При рестриктивному режимі інфузійної терапії встановили збереження фізіологічного об'єму інтерстиція при збільшенні товщини (p < 0,02) та діаметра (p < 0,001) тонкої кишки в першу та третю добу після операції без ознак ін-

траабдомінальної гіпертензії. Відновлення моторно-евакуаторної функції шлунка спостерігали з 3 доби у 85 % пацієнтів, кишківника – з 5 доби у 79 % пацієнтів.

Висновки. Періопераційний ліберальний режим інфузійної терапії у хворих із невідкладною патологією органів черевної порожнини середнього хірургічного ризику супроводжується інтерстиціальним набряком кишківника, інтраабдомінальною гіпертензією 1 ступеня, подовженням строків уникнення післяопераційної недостатності кишківника до 7 доби після операції. Рестриктивний режим інфузії запобігає розвитку інтерстиціального набряку та інтраабдомінальної гіпертензії, скорочує строки повного відновлення моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту до 5 діб.

Optimizing restoration of intestinal function in moderate-risk surgical patients with abdominal emergencies using different infusion therapy regimens

O. M. Klyhunenko, O. V. Kravets, V. A. Sedinkin

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of liberal and restrictive regimens of infusion therapy based on a comparative analysis of the postoperative bowel motor function recovery in moderate-risk surgical patients with abdominal emergencies.

Materials and methods. In a prospective study, 70 patients with emergency pathology of the abdominal cavity were randomly examined, urgently operated by laparotomy. Perioperative infusion therapy was performed in the liberal ($n = 35$) and restrictive ($n = 35$) regimens. The volume of body water sectors was determined rheographically and the interstitium volume was calculated. Intestinal function was assessed physically, by measuring the residual gastric volume and intraabdominal pressure, and the intestinal wall sonographic visualization.

Results. In patients with abdominal emergency receiving the liberal regimen of perioperative infusion therapy, an interstitial edema development was found ($P < 0.001$). This correlated with an increase in diameter ($R = 0.78$, $P = 0.02$) and intestinal wall thickness ($R = 0.86$, $P = 0.02$) and was accompanied by I degree intra-abdominal hypertension development from the 1st to the 5th day. A low motor-evacuation function of the stomach was clinically observed up to the 3rd day, the paradoxical pendular peristalsis was up to the 5th day. Intestinal motor-evacuation function was restored in 49 % of patients from the 7th day. In the restrictive regimen of infusion therapy, the physiological interstitial volume was preserved with an increased wall thickness ($P < 0.02$) and diameter ($P < 0.001$) of the small intestine on day 1 and 3 after surgery without signs of intraabdominal hypertension. The motor-evacuation function of the stomach was restored in 85 % of patients from the 3 day, and of the intestine – in 79 % of patients from the 5th day.

Conclusions. The perioperative liberal regimen of infusion therapy in moderate-risk surgical patients with abdominal emergencies is accompanied by interstitial intestinal edema, I degree intraabdominal hypertension, longer recovery time of postoperative intestinal failure up to the 7 day after surgery. The restrictive regimen of infusion prevents the development of interstitial edema and intraabdominal hypertension, helps to reduce the time for the motor-evacuation function of the gastrointestinal tract full recovery up to 5 days.

Key words:

urgent surgery, infusion therapy, postoperative intestinal obstruction, intraabdominal hypertension, sonographic diagnostics.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 784-790

Неотложная патология органов брюшной полости составляет 53 % всех urgentных вмешательств, сопровождается длительным стационарным лечением и значительной летальностью (23,1 %) [1–4]. Это обусловлено частотой развития послеоперационных осложнений, возникающих в 80 % случаев [2–4]. К последним относят послеоперационную кишечную непроходимость (ПКН), или послеоперационный илеус – временное прекращение координированной моторики кишечника, препятствующее эффективному прохождению кишечного содержимого и/или переносителю перорального приема жидкости и пищи.

Сохранение симптомов кишечной непроходимости без признаков механической обструкции более 3–5 суток после операции рассматривают как развитие пролонгированной или патологической послеоперационной кишечной непроходимости (ППКН) [5–9]. Фатальный результат развития паралитических изменений кишечника – формирование интраабдоминальной гипертензии, сочетающейся с развитием полиорганной дисфункции/недостаточности, увеличением сроков стационарного лечения и смертности [8].

К основным причинам, удлиняющим сроки кишечной дисфункции, относят нарушение перфузии и висцеральный отек кишечника [9]. Важный компонент лечебной программы больных с неотложной патологией

органов брюшной полости – инфузионная терапия (ИТ) [10,11]. В зависимости от объема применяемых инфузионных растворов выделяют либеральный и рестриктивный режимы ИТ. Либеральный режим ИТ основан на применении расчетной, большой по объему инфузии и направлен на достижение гиперволемии и часто сопровождается развитием интерстициального отека [10]. Рестриктивный режим ИТ ограничивает поступление жидкости физиологической потребностью, видимыми патологическими потерями и поддерживает нормоволемию [6,11].

Цель работы

Оценить эффективность либерального и рестриктивного режимов инфузионной терапии на основании сравнительного анализа разрешения послеоперационных моторных нарушений кишечника у больных среднего хирургического риска с неотложной патологией органов брюшной полости.

Материалы и методы исследования

Проспективное обсервационное исследование проведено на базе отделений анестезиологии, интенсивной терапии № 2 и трех хирургических отделений

Таблица 1. Расчет объема инфузии в зависимости от режима инфузионной терапии

Режим инфузионной терапии	Степень объемного истощения	Количество жидкости в сутки (мл/кг/сут)	Средняя скорость введения жидкости (мл/кг/час)
Либеральный	20 %	100 ± 20	4,5–5,0
Рестриктивный	20 %	50 ± 10	1,6–2,5

кг: идеальная масса тела у пациентов.

КУ «Клиническое объединение скорой медицинской помощи» Днепропетровского городского совета». После одобрения этической комиссией ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» обследовали 70 больных с неотложной патологией органов брюшной полости, оперированных urgently в объеме лапаротомии. Средний возраст пациентов составил 49 (Me 45; 60) лет; обследовали 46 (66 %) мужчин, 24 (34 %) женщины. Хирургическая патология, диагностированная у пациентов: острая кишечная непроходимость (n = 10), перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки (n = 31), ущемленная грыжа (n = 29).

Исследование проведено в соответствии с основными биоэтическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научно-медицинских исследований (2000 г., с поправками 2008 г.), Универсальной декларации по биоэтике и правам человека (1997), Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине (1997). Письменное информированное согласие получено у каждого участника исследования, приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Критерии включения в исследование: ургентная лапаротомия, возраст более 45 и менее 75 лет, степень объемного истощения более 10 % и менее 30 % [12], средняя степень хирургического риска (прогнозируемый процент возникновения послеоперационных осложнений и летальности 10–50 % по шкале P-POSSUM) [13], III степень анестезиологического риска по ASA, наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: плановые хирургические вмешательства, возраст менее 45 и более 75 лет, степень объемного истощения менее 10 % и более 30 %, легкая, высокая степень хирургического риска (прогнозируемый процент возникновения послеоперационных осложнений и летальности меньше 10 % или выше 50 % по шкале P-POSSUM), диагностированные желудочно-кишечные кровотечения, объем интраоперационной кровопотери выше I уровня по Брюсову, I–II–IV степень анестезиологического риска по ASA, отказ пациента от участия в исследовании.

По методу «слепых конвертов» пациентов поделили на 2 группы. В первую (n = 35) вошли больные, получавшие ИТ в либеральном режиме. Пациентам второй группы (n = 35) ИТ проводили в рестриктивном режиме [13, 14]. Группы репрезентативны по возрасту, полу, характеру хирургической и сопутствующей соматической патологии.

Предоперационная подготовка у всех больных проведена в условиях отделения интенсивной терапии согласно протоколу Министерства здравоохранения

Украины № 297 (02.04.2010) [12]. Объем ИТ в первые сутки периоперационного периода учитывал предоперационный дефицит жидкости у пациента и суточную физиологическую потребность в ней, травматичность операции, интраоперационные и послеоперационные патологические потери (табл. 1). Инфузионная терапия состояла из сбалансированных кристаллоидных растворов.

Общий расчетный объем инфузии вводили согласно этапам спасения, оптимизации и стабилизации [15]. Этап спасения длился на протяжении первого часа, соответствовал времени предоперационной подготовки и составлял 25 % расчетного объема инфузии. Этап оптимизации продолжался на протяжении последующих 2 часов и включал интраоперационный период. На этом этапе вводили 25 % расчетного объема инфузии и восполняли интраоперационные потери. На этапе стабилизации вводили оставшиеся расчетные 50 % инфузионного объема, увеличивая его на объем определяемых патологических потерь, до конца первых суток лечения. Этап де-эскалации начинали со вторых суток послеоперационного периода путем комбинирования внутривенного и энтерального путей введения жидкости. Суточный объем жидкости включал ФП согласно режиму ИТ и ПП. На 2 сутки послеоперационного периода воду вводили энтерально со скоростью 20 мл/ч, с 3 суток – до 40 мл/ч, с максимальным объемом до 70 мл/ч. Объем внутривенной инфузии сокращали соответственно тому же энтеральному. Противопоказание к введению жидкости энтерально – наличие остаточного объема желудка более 300 мл за 6 часов.

Методом неинвазивной биоэлектрической реографии аппаратом «Диамант» определяли показатели водных секторов организма как объем внеклеточной жидкости (ОВнеЖ), объем внутрисосудистой жидкости (ОВСЖ). Исходя из базовой физиологии распределения жидкости среди водных секторов организма, объем интерстициального пространства (ОИ) вычисляли как разницу между объемами внеклеточной и сосудистой жидкостей [12, 16]. Моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта оценивали на основании клинических проявлений: наличии тошноты, рвоты, вздутия живота, отхождения газов, самостоятельного опорожнения, а также определении уровня ВБД и остаточного объема желудка (ОсОЖ). Внутривентральное давление измеряли непрямой везикальным методом с введением 25 мл по стандартной методике. Полученный результат в см вод. ст. переводили мм рт. ст. по формуле: мм рт. ст. = 1,36 см H₂O.

Аппаратом «Mindray Digi prince DP 6600» оценивали наличие свободной жидкости в брюшной полости, характер перистальтики, диаметр (ДТК) и толщину стенки тонкой кишки (ТСК) [17, 18].

Точки контроля: до операции; первые, вторые, третьи, пятые, седьмые сутки после операции.

Статистический анализ результатов проведен пакетом MS Excel 2007, Statistica v 6.1 (лицензионный № AJAR909E415822FA). Результаты представлены в виде $M \pm m$, статистически достоверным принимали уровень $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между признаками использовали корреляционный анализ с расчетом ранговой корреляции Спирмена (R).

Таблица 2. Показатели водных секторов организма при разных режимах инфузионной терапии

Показатель, единицы измерения	Норма (n = 40)	Исходно (n = 70)	1 сутки (n = 70)	2 сутки (n = 70)	3 сутки (n = 70)	5 сутки (n = 70)	7 сутки (n = 70)
Либеральный режим							
ОВнеЖ, л	14,1	11,4 ± 0,4*	16,0 ± 0,5**	17,8 ± 0,3*	19,4 ± 0,4**	17,2 ± 0,3**	18,6 ± 0,2**
ОВнуЖ, л	24,9	23,8 ± 0,8*	22,6 ± 1,3**	22,1 ± 0,5	21,5 ± 0,9*	24,0 ± 0,7†	21,8 ± 0,4**
ОВСЖ, л	4,9	4,1 ± 0,3*	4,6 ± 0,2*†	4,4 ± 0,2	4,5 ± 0,1*	5,4 ± 0,3†	3,9 ± 0,1**
ОИ, л	9,2	7,3 ± 0,3	11,4 ± 0,2	13,4 ± 0,3	14,9 ± 0,4	11,8 ± 0,3	14,7 ± 0,4
Рестриктивный режим							
ОВнеЖ, л	14,1	11,4 ± 0,4*	13,5 ± 0,2**	12,9 ± 0,2*	13,3 ± 0,1*	13,6 ± 0,2*	13,4 ± 0,3*
ОВнуЖ, л	24,9	23,9 ± 0,8*	23,9 ± 1,3*	23,2 ± 1,3*	23,3 ± 0,9*	23,7 ± 0,7	23,9 ± 0,4*
ОВСЖ, л	4,9	4,1 ± 0,2	4,9 ± 0,2*	4,7 ± 0,1*	4,9 ± 0,1*	5,0 ± 0,3	4,9 ± 0,1*
ОИ, л	9,2	7,3 ± 0,4	8,6 ± 0,3	8,2 ± 0,2	8,4 ± 0,2	8,6 ± 0,3	8,5 ± 0,2

*: $p < 0,05$ в сравнении с нормой; †: $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом наблюдения.

Таблица 3. Показатели моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта при разных режимах инфузионной терапии

Показатель, единицы измерения	Норма (n = 40)	Исходно (n = 70)	1 сутки (n = 70)	2 сутки (n = 70)	3 сутки (n = 70)	5 сутки (n = 70)	7 сутки (n = 70)
Либеральный режим							
ОИ, л	9,2	7,3 ± 0,4*	11,4 ± 0,2**	13,4 ± 0,3**	14,9 ± 0,4**	11,8 ± 0,3**	14,7 ± 0,4**
ОсОЖ, мл	300	–	–	420 ± 130**	480 ± 100**	360 ± 90†	230 ± 50†
Начало самостоятельной дефекации/кол-во больных	+	–	–	+5	+3	+9	+18
ВБД, см рт. ст.	5–10	11,2 ± 2,8*	12,7 ± 1,7**	13,6 ± 1,5**	12,8 ± 2,9**	10,2 ± 3,7†	9,3 ± 1,4
ТСК, мм	3	3,5 ± 0,9	6,3 ± 0,9	6,5 ± 1,8**	6,7 ± 1,1*	6,5 ± 0,8*	4,8 ± 1,1**
ДТК, см	2,4	3,6 ± 1,3*	5,9 ± 1,4**	5,2 ± 1,1**	4,5 ± 1,3**	4,2 ± 0,9**	3,8 ± 1,3*
Рестриктивный режим							
ОИ, л	9,2	7,3 ± 0,4*	8,6 ± 0,3†	8,2 ± 0,2*	8,4 ± 0,2*	8,6 ± 0,3	8,5 ± 0,2
ОсОЖ, мл	300	–	–	310 ± 160*	280 ± 90†	210 ± 100†	130 ± 60
Начало самостоятельной дефекации/кол-во больных	–	–	–	+5	+7	+16	+7
ВБД, см рт. ст.	5–10	11,3 ± 2,7	11,7 ± 1,1*	11,8 ± 1,2*	11,2 ± 0,9	8,6 ± 1,6†	7,2 ± 1,4
ТСК, мм	3	3,5 ± 0,9	3,8 ± 1,1*	3,6 ± 0,7*	3,2 ± 0,5	3,5 ± 0,8	3,1 ± 0,4
ДТК, см	2,4	3,6 ± 1,3*	3,9 ± 1,2*	3,2 ± 0,8**	1,9 ± 0,3†	2,2 ± 1,3	1,8 ± 0,4

*: $p < 0,05$ в сравнении с нормой; †: $p < 0,05$ в сравнении с предыдущим этапом наблюдения.

Результаты

В ходе анализа исходного состояния больных с острой абдоминальной патологией среднего хирургического риска установили формирование объемного истощения средней степени тяжести (табл. 2). Так, ОВнеЖ составлял 80 % ($p < 0,002$) от нормы и статистически не отличался в группах пациентов. Снижение ОП на 15 % ($p < 0,04$) от нормы формировало истощение внутрисосудистого сектора на 17 % ($p < 0,04$) без достоверной разницы между группами. Интерстициальный объем составлял 79 % нормы ($p < 0,01$). Истощение объема средней степени тяжести сопровождалось снижением ООЖ на 10 % от нормы ($p < 0,002$) в обеих группах пациентов без признаков дегидратации.

Установлено дооперационное нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся жалобами на тошноту у 63 (90 %) пациентов, рвоту у 60 (85,7 %) больных, сонографически определяли патологический возвратно-поступательный или маятникообразный характер перистальтики, утолщение стенки кишечника на 16 % ($p < 0,002$) от нормы, перерастяжение петель кишечника на 50 % ($p < 0,001$) от нормы. Значения ВБД составляли 110 % ($p < 0,04$) нормы (табл. 3).

Проведение либерального режима ИТ у больных с неотложной патологией органов брюшной полости сопровождалось увеличением интерстициального

объема жидкости на 23 % ($p < 0,001$) в первые сутки после операции и дальнейшим его расширением, достигавшим максимальных значений к третьим суткам, когда ОИ превышал значения нормы на 46 % ($p < 0,04$) (табл. 2). В последующие четверо суток показатели ОИ также отличались от нормы, и на 7 сутки послеоперационного периода превышали ее на 59 % ($p < 0,02$). Это совпадало с увеличением ТСК со 110 % ($p = 0,13$) нормы в первые сутки до 223 % ($p = 0,04$) нормы к третьим суткам наблюдения (табл. 4) и подтверждалось прямой корреляционной зависимостью $R = 0,65$, $p = 0,02$; $R = 0,86$, $p = 0,02$ соответственно суткам. На 5 и 7 сутки после операции значения ТСК достоверно не отличались от предыдущих и составляли 216 % ($p = 0,04$) и 160 % ($p = 0,04$) нормы соответственно. Диаметр кишечника достигал максимального перерастяжения петель – 216 % ($p = 0,04$) нормы к третьим суткам наблюдения и также имел прямую корреляционную зависимость от ОИ ($R = 0,78$, $p = 0,02$). Это сопровождалось развитием ИАГ 1 степени с первых по пятые сутки послеоперационного периода. Парадоксальный маятникообразный характер перистальтики наблюдали до 5 суток после операции. Восстановление моторно-эвакуаторной функции кишечника у 49 % больных отмечали с 7 суток (табл. 3).

Применение рестриктивного режима ИТ позволяло предотвратить развитие интерстициального отека у больных с неотложной патологией органов брюшной по-

лости на протяжении всего периоперационного периода (табл. 3). Превышающая норму ТСК на 26 % ($p < 0,02$) в первые сутки и на 20 % ($p < 0,04$) на третьи сутки после операции совпадала с увеличением диаметра кишки на 62 % ($p < 0,001$) и 33 % ($p < 0,02$) от нормы соответственно суткам без признаков ИАГ. Установлена прямая корреляционная связь между ТСК и ДТК в первые ($R = 0,58, p = 0,029$) и третьи ($R = 0,85, p = 0,02$) сутки. С пятых суток послеоперационного периода и в последующем указанные показатели достоверно не отличались от нормы. Восстановление моторно-эвакуаторной функции желудка отмечено с третьих суток у 85 % пациентов, кишечника – с пятых суток у 79 % пациентов.

Обсуждение

Отечественные и зарубежные ученые изучают проблему проведения эффективной и безопасной периоперационной инфузионной терапии. Особую группу составляют пациенты с неотложной хирургической патологией, диктующей жесткие временные рамки оценки тяжести состояния больного и проведения предоперационной подготовки. Сочетание условий ургентной помощи и отсутствия четких алгоритмов проведения инфузионного восполнения жидкостного дефицита формирует угрозу недостаточного или избыточного объема инфузионной терапии, сочетается с развитием полиорганной недостаточности [1–5,7,8,11].

Результатами проведенного исследования установлено формирование при неотложной хирургической патологии жидкостных нарушений, а именно дефицита внеклеточной жидкости за счет снижения плазменного и интерстициального объемов. Это не подтверждает наличие у пациентов внутриклеточной дегидратации при плазменном дефиците 10–20 % и расширяет данные предшествующих исследований о характере жидкостных изменений при острой абдоминальной патологии [1–5].

Восполнение фактического жидкостного дефицита в периоперационном периоде принципиально в профилактике кишечной непроходимости. По данным ряда авторов, внутривенное введение растворов необходимо ограничивать и поддерживать «нулевой баланс жидкости». Оценка клинической эффективности либерального режима периоперационной инфузионной терапии показала достоверное формирование чрезмерным увеличением интерстициального объема с первых ($p < 0,001$) по седьмые ($p < 0,02$) сутки послеоперационного периода; это соответствует данным предыдущих публикаций [6]. Интерстициальный отек прямо коррелировал с увеличением толщины стенки тонкого кишечника ($R = 0,65–0,86$), его диаметром ($R = 0,78$) и развитием интраабдоминальной гипертензии 1 степени, что не описано в публикациях. Клинически это проявлялось низкой моторно-эвакуаторной функцией желудка в течение 3 суток после операции, не позволяло изменить путь введения жидкости на энтеральный и пролонгировало послеоперационную кишечную непроходимость у 49 % больных до 7 суток.

Анализируя те же показатели при рестриктивном режиме инфузионной терапии, установили физиоло-

гический объем интерстиция весь период наблюдения [6], восстановление толщины ($p < 0,02$) и диаметра ($p < 0,01$) тонкой кишки с третьих суток, отсутствие признаков интраабдоминальной гипертензии. Возможность проведения профилактики развития пролонгированной послеоперационной кишечной непроходимости путем энтерального введения жидкости появлялась со вторых суток, у 85 % пациентов в полном объеме проводилась с третьих суток после операции, самостоятельная дефекация отмечена с пятых суток у 79 % пациентов. Таким образом, результаты клинического исследования показали преимущество рестриктивного (ограничительного) режима инфузионной терапии в сравнении с либеральным у больных среднего хирургического риска с неотложной патологией органов брюшной полости, учитывая положительную клиническую динамику восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника и разрешение послеоперационной кишечной непроходимости в безопасные сроки [6].

Выводы

1. Либеральный режим инфузионной терапии в периоперационном периоде у больных с неотложной патологией органов брюшной полости средней степени хирургического риска сопровождается интерстициальным отеком кишечника до седьмых суток после операции, интраабдоминальной гипертензией 1 степени до пятых суток, гастростазом до третьих суток, удлинением сроков разрешения послеоперационной кишечной недостаточности до седьмых суток послеоперационного периода.

2. Рестриктивный режим инфузии в периоперационном периоде у больных с неотложной патологией органов брюшной полости среднего хирургического риска позволяет предупредить развитие интерстициального отека и интраабдоминальной гипертензии, сократить сроки полного восстановления моторно-эвакуаторной функцией желудочно-кишечного тракта до пятых суток.

Перспективы дальнейших исследований.

Необходимым является проведение дальнейших исследований влияния рестриктивного и либерального режимов инфузионной терапии на риски возникновения легочной и почечной дисфункции в периоперационном периоде у больных с неотложной патологией органов брюшной полости.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках НИР ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» «Органопротекторні технології у знеболюванні, інтенсивній терапії та невідкладних станах у хворих різних вікових категорій на догоспітальному та госпітальному етапах», № госрегистрації 0113U006504 и «Оптимізація та розробка нових органопротекторних технологій у знеболюванні та інтенсивній терапії у хворих різних вікових категорій», № госрегистрації 0118U006019.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 23.09.2019

Прийнято до друку / Accepted: 27.09.2019

Сведения об авторах:

Клигуненко Е. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

ORCID ID: [0000-0001-8470-4790](https://orcid.org/0000-0001-8470-4790)

Кравец О. В., канд. мед. наук, доцент каф. анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

ORCID ID: [0000-0003-1340-3290](https://orcid.org/0000-0003-1340-3290)

Сединкин В. А., канд. мед. наук, доцент каф. анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

ORCID ID: [0000-0002-8894-1598](https://orcid.org/0000-0002-8894-1598)

Відомості про авторів:

Клигуненко О. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Кравець О. В., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сединкін В. А., канд. мед. наук, доцент каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Information about authors:

Klyhunencko O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of Postgraduate Faculty, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Kravets O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of Postgraduate Faculty, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Sedinkin V. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of Postgraduate Faculty, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Список литературы

- [1] Murray D. Improving outcomes following emergency laparotomy. *Anaesthesia*. 2014. Vol. 69. Issue 4. P. 300-305. <https://doi.org/10.1111/anae.12620>
- [2] Risk assessment tools validated for patients undergoing emergency laparotomy: a systematic review / C. M. Oliver et al. *British Journal of Anaesthesia*. 2015. Vol. 115. Issue 6. P. 849-860. <https://doi.org/10.1093/bja/aev350>
- [3] Clinical Outcome of Emergency Laparotomy: Our Experience at tertiary care centre (A case series) / K. H. Vivekanand et al. *International Journal of Biomedical and Advance Research*. 2015. Vol. 6. Issue 10. P. 709-714. <https://doi.org/10.7439/ijbar.v6i10.2578>
- [4] Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations / J. K. Thacker et al. *Annals of Surgery*. 2016. Vol. 263. Issue 3. P. 502-510. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001402>
- [5] Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management / D. Bragg et al. *Clinical Nutrition*. 2015. Vol. 34. Issue 3. P. 367-376. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.016>
- [6] Postoperative ileus: in search of an international consensus on definition, diagnosis, and treatment / D. Gero et al. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2017. Vol. 402. Issue 1. P. 149-158. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1485-1>
- [7] Proposal of a new classification of postoperative ileus based on its clinical impact-results of a global survey and preliminary evaluation in

colorectal surgery / A. Venara et al. *International Journal of Colorectal Disease*. 2017. Vol. 32. Issue 6. P. 797-803. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2788-6>

- [8] Lluís N., Biondo S. Prolonged postoperative ileus after colorectal surgery: still an unresolved problem. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*. 2018. Vol. 3. Issue 3. P. 15. <https://doi.org/10.21037/ales.2018.02.06>
- [9] Risk Factors for Postoperative Ileus Following Orthopedic Surgery: The Role of Chronic Constipation / T. H. Lee et al. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2015. Vol. 21. Issue 1. P. 121-125. <https://doi.org/10.5056/jnm14077>
- [10] Intravenous fluid therapy in adults in hospital. *National Institute for Health and Care*, 10 December 2013. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>
- [11] Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials / M. R. Bolland et al. *World Journal of Surgery*. 2013. Vol. 37. Issue 6. P. 1193-1202. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-1987-8>
- [12] Хірург: Стандарти організації та професійно орієнтовані протоколи надання медичної допомоги хворим з невідкладною хірургічною патологією органів живота. Видавничий дім «Здоров'я України», 2018. URL : <https://accemedin.com/material/30/230>
- [13] Carlisle J. B. Risk prediction models for major surgery: composing a new tune. *Anaesthesia*. 2019. Vol. 74. Suppl. 1. P. 7-12. <https://doi.org/10.1111/anae.14503>
- [14] Спосіб періопераційної інфузійної терапії у хворих при невідкладній патології органів черевної порожнини : пат. 128084 Україна / Кравець О. В., Клигуненко О. М., Сединкин В. А. № u201804645 ; заявл. 26.04.18; опубл. 27.08.18, бюл. № 16.
- [15] Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model / E. A. Hoste et al. *British Journal of Anaesthesia*. 2014. Vol. 113. Issue 5. P. 740-747. <https://doi.org/10.1093/bja/aev300>
- [16] Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice / U. G. Kyle et al. *Clinical Nutrition*. 2004. Vol. 23. Issue 6. P. 1430-1453. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.09.012>
- [17] A New Point of Care Ultrasound in disposition of patients with small bowel obstruction in Emergency Department / H. Barzegari et al. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*. 2016. Vol. 5. Issue 2. P. 200-207.
- [18] Hollenweger A., Wüstner M., Dirks K. Bowel Obstruction: Sonographic Evaluation. *Ultraschall in der Medizin*. 2015. Vol. 36. Issue 3. P. 216-238. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399292>

References

- [1] Murray, D. (2014). Improving outcomes following emergency laparotomy. *Anaesthesia*, 69(4), 300-305. <https://doi.org/10.1111/anae.12620>
- [2] Oliver, C. M., Walker, E., Giannaris, S., Grocott, M. P., & Moonesinghe, S. R. (2015). Risk assessment tools validated for patients undergoing emergency laparotomy: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*, 115(6), 849-860. <https://doi.org/10.1093/bja/aev350>
- [3] Vivekanand, K. H., Mohankumar, K., Prakash, D., Vikranth, S. N., & Suresh, T. N. (2015). Clinical Outcome of Emergency Laparotomy: Our Experience at tertiary care centre (A case series). *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 6(10), 709-714. <https://doi.org/10.7439/ijbar.v6i10.2578>
- [4] Thacker, J. K., Mountford, W. K., Ernst, F. R., Krukas, M. R., & Mythen, M. M. (2016). Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Annals of Surgery*, 263(3), 502-510. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001402>
- [5] Bragg, D., El-Sharkawy, A. M., Psaltis, E., Maxwell-Armstrong, C. A., & Lobo, D. N. (2015). Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. *Clinical Nutrition*, 34(3), 367-376. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.01.016>
- [6] Gero, D., Gié, O., Hübner, M., Demartines, N., & Hahnloser, D. (2017). Postoperative ileus: in search of an international consensus on definition, diagnosis, and treatment. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 402(1), 149-158. <https://doi.org/10.1007/s00423-016-1485-1>
- [7] Venara, A., Slim, K., Regimbeau, J. M., Ortega-Deballon, P., Vielle, B., Lermite, E., Meurette, G., & Hamy, A. (2017). Proposal of a new classification of postoperative ileus based on its clinical impact-results of a global survey and preliminary evaluation in colorectal surgery. *International Journal of Colorectal Disease*, 32(6), 797-803. <https://doi.org/10.1007/s00384-017-2788-6>
- [8] Lluís, N., & Biondo, S. (2018). Prolonged postoperative ileus after colorectal surgery: still an unresolved problem. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery*, 3(3), Article 15. <https://doi.org/10.21037/ales.2018.02.06>
- [9] Lee, T. H., Lee, J. S., Hong, S. J., Jang, J. Y., Jeon, S. R., Byun, D. W., Park, W. Y., Kim, S. I., Choi, H. S., Lee, J. C., & Lee, J. S. (2015). Risk Factors for Postoperative Ileus Following Orthopedic Surgery: The Role of Chronic Constipation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 21(1), 121-125. <https://doi.org/10.5056/jnm14077>

- [10] National Institute for Health and Care. (2013, December 10). Intravenous fluid therapy in adults in hospital. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>
- [11] Boland, M. R., Noorani, A., Varty, K., Coffey, J. C., Agha, R., & Walsh, S. R. (2013). Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials. *World Journal of Surgery*, 37(6), 1193-1202. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-1987-8>
- [12] Vydavnychyi dim «Zdorovia Ukrainy» (2018, March 28). Khirurg: Standarty orhanizatsii ta profesiino orientovani protokoly nadання medychnoi dopomohy khvorym z nevidkladnoi khirurhichnoiu patolohieiu orhaniv zhyvota [Surgeon: Standards of organization and professionally oriented protocols for providing medical care to patients with urgent surgical pathology of the abdominal organs]. <https://accemedin.com/material/30/230> [in Ukrainian].
- [13] Carlisle, J. B. (2019). Risk prediction models for major surgery: composing a new tune. *Anaesthesia*, 74(Suppl. 1), 7-12. <https://doi.org/10.1111/anae.14503>
- [14] Kravets, O. V., Klyhunencko, O. M., & Sedinkin, V. A. (2018). Sposib perioperatyvnoi infuziinoi terapii u khvorykh pry nevidkladnii patolohii orhaniv cherevnoi porozhnyni [The method of perioperative infusion therapy in patients with urgent pathology of the abdominal cavity]. (Ukraine. Patent No. 128084). Ukraina. Derzhavna sluzhba intelektualnoi vlasnosti Ukrainy. <https://base.uipv.org/search/NV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=250595> [in Ukrainian].
- [15] Hoste, E. A., Maitland, K., Brudney, C. S., Mehta, R., Vincent, J. L., Yates, D., Kellum, J. A., Mythen, M. G., Shaw, A. D., & ADQI XII Investigators Group. (2014). Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *British Journal of Anaesthesia*, 113(5), 740-747. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu300>
- [16] Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Manuel Gómez, J., Lilienthal Heitmann, B., Kent-Smith, L., Melchior, J. C., Pirlich, M., Scharfetter, H., M. W. J Schols, A., Pichard, C., & ESPEN. (2004). Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clinical Nutrition*, 23(6), 1430-1453. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.09.012>
- [17] Barzegari, H., Delirooyfard, A., Moatamedfar, A., Sohani, S., & Sohani, M. (2016). A New Point of Care Ultrasound in disposition of patients with small bowel obstruction in Emergency Department. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 5(2), 200-207.
- [18] Hollerweger, A., Wüstner, M., & Dirks, K. (2015). Bowel Obstruction: Sonographic Evaluation. *Ultraschall in der Medizin*, 36(3), 216-238. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1399292>

Комбінований вплив метаболітного комплексу *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii* та амікацину на інфіковані рани в моделях *in vivo*

О. Ю. Ісаєнко*^{1,A,C,D}, В. В. Мінухін^{ID}^{1,F}, Т. М. Рижкова^{ID}^{2,B,E}, О. В. Коцар^{ID}^{3,B}

¹ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків, ²Харківська державна зооветеринарна академія, Україна, ³Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – на моделі ран шкіри мурчаків, інфікованих полірезистентним штамом *Pseudomonas aeruginosa*, вивчити *in vivo* ефективність одночасного та послідовного застосування метаболітного комплексу *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii* з антибактеріальним препаратом для обґрунтування перспективності його використання для розроблення «препаратів супроводження» до антибіотиків.

Матеріали та методи. Метаболітний комплекс лактобактерій і сахароміцетів отримали культивуванням клітин пробіотичних мікроорганізмів у власних ультразвукових дезінтегратах (MLS). На інфіковані полірезистентним штамом *P. aeruginosa* рани щоденно двічі на добу наносили 0,9 % розчин натрію хлориду (контрольна група, К), амікацин – АБ (група Л I), АБ одночасно з MLS (група Л II), АБ по чергово з MLS (група Л III). Динаміку планіметричних показників ран (визначення розмірів, розрахунок площі загоєння, швидкості загоєння, коефіцієнта швидкості загоєння, репаративного ефекту) оцінювали на 1, 5, 8 і 11 добу. Протимікробну активність оцінювали за бактеріологічним дослідженням матеріалу зі зразків ран з ідентифікацією та визначенням кількості колонійутворювальних одиниць (КУО) збудника.

Результати. Встановлена комбінована протипсевдомонадна активність амікацину та метаболітного комплексу *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii*. Зниження КУО *P. aeruginosa* й прискорення репаративних процесів ран спостерігали у групах Л I, Л II, Л III щодо К на 5 і 8 добу ($p < 0,05$). Доведена більша ефективність запропонованого послідовного способу застосування АБ і MLS, ніж одночасного. Площі поверхонь ран у групі Л III були меншими щодо Л II (в 1,8 і 5,0 раза, $p = 0,03$), Л I (у 2,8 і 9,0 раза, $p = 0,04$) на 5 і 8 добу відповідно. Підвищення синергічної протимікробної активності завдяки новому підходу послідовного впливу зумовлене, ймовірно, збільшенням чутливості тест-культур до антибіотиків.

Висновки. Наведені результати дослідження щодо вираженого синергічного ефекту в разі комбінованого застосування АБ і MLS доводять його перспективність для практичної медицини та фармацевтичної промисловості, а також дають можливість створення на основі метаболітних комплексів «препаратів супроводження» до антибіотиків для лікування інфікованих ран.

Ключові слова:

метаболіти, антибіотики, полірезистентні бактерії, інфіковані рани, синергічна активність.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 791-798

*E-mail: el_isaenko@ukr.net

The combined influence of a metabolite complex of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* with amikacin on infected wounds in models *in vivo*

O. Yu. Isaenko, V. V. Minukhin, T. M. Ryzhkova, O. V. Kotsar

The aim of the work – to study *in vivo* the effectiveness of the simultaneous and alternate use of the *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* metabolite complex with an antibacterial preparation in a guinea pig model of skin wound infected with a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain to validate prospects for its application in the development of add-on preparations to antibiotic therapy.

Materials and methods. The metabolite complex of lactobacteria and saccharomycetes was obtained by culturing cells of probiotic microorganisms in their own ultrasonic disintegrates (MLS). The following were applied to wounds infected with the multiresistant strain of *P. aeruginosa* twice daily: 0.9 % sodium chloride solution (control group, K), amikacin – AB (group L I), simultaneously AB with MLS (group L II), alternately AB and MLS (group L III). The dynamics of planimetric indicators of wounds (sizing, calculation of the healing area, healing rate, healing rate coefficient, reparative effect) was carried out on days 1, 5, 8 and 11. Antimicrobial activity was evaluated by bacteriological examination of a material from wound samples with identification and determination of the number of colony forming units (CFU) of the pathogen.

Results. The combined anti-pseudomonas activity of amikacin and the *L. rhamnosus* GG and *S. boulardii* metabolite complex was established. Decreased CFU of *P. aeruginosa* and acceleration of reparative processes in wounds were observed in groups L I, L II, L III compared to K on days 5 and 8 ($P < 0.05$). The greater effectiveness of the first proposed alternate method of using AB and MLS was proved in contrast with their simultaneous application. The wound surface areas in L III group were smaller relative to L II (1.8 and 5.0 times, $P = 0.03$), and L I (2.8 and 9.0 times, $P = 0.04$) on days 5 and 8, respectively. The increase in synergistic antimicrobial activity due to the new approach of alternate effect was probably due to an increase in antibiotic susceptibility of the test cultures.

Conclusions. The presented in the work results of the pronounced synergistic effect of combined using amikacin and the metabolite complex of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* confirm its promise for practical medicine and the pharmaceutical industry. The data obtained open the potential for developing add-on preparations to antibiotic therapy based on metabolite complexes for the treatment of infected wounds.

Key words:

metabolites, antibiotics, multiresistant bacteria, infected wounds, synergistic activity.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 791-798

Ключевые слова: метаболиты, антибиотики, полирезистентные бактерии, инфицированные раны, синергическая активность.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 791-798

Комбинированное воздействие метаболитного комплекса *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Saccharomyces boulardii* и амикацина на инфицированные раны в моделях *in vivo*

О. Ю. Исаенко, В. В. Минухин, Т. Н. Рыжкова, Е. В. Коцарь

Цель работы – на модели ран кожи морских свинок, инфицированных полирезистентным штаммом *Pseudomonas aeruginosa*, изучить *in vivo* эффективность одновременного и последовательного применения метаболитного комплекса *Lactobacillus rhamnosus GG* и *Saccharomyces boulardii* с антибактериальным препаратом для обоснования перспективности его использования для разработки «препаратов сопровождения» к антибиотикам.

Материалы и методы. Метаболитный комплекс лактобактерий и сахаромикетов получен культивированием клеток пробиотических микроорганизмов в собственных ультразвуковых дезинтегратах (MLS). Ежедневно дважды на инфицированные полирезистентным штаммом *P. aeruginosa* раны наносили 0,9 % раствор натрия хлорида (контрольная группа, К), амикацин – АБ (группа Л I), АБ одновременно с MLS (группа Л II), АБ поочередно с MLS (группа Л III). Динамику планиметрических показателей ран (определение размеров, расчет площади заживления, скорости заживления, коэффициента скорости заживления, репаративного эффекта) оценивали на 1, 5, 8 и 11 сутки. Противомикробную активность оценивали по бактериологическому исследованию материала с образцов ран с идентификацией и определением количества колониобразующих единиц (КОЕ) возбудителя.

Результаты. Установлена комбинированная противопсевдомонадная активность амикацина и метаболитного комплекса *L. rhamnosus GG* и *S. boulardii*. Снижение КОЕ *P. aeruginosa* и ускорение репаративных процессов ран наблюдали в группах Л I, Л II, Л III относительно К на 5 и 8 сутки ($p < 0,05$). Доказана большая эффективность предложенного последовательного способа применения АБ и MLS, чем одномоментного. Площади поверхностей ран в группе Л III были меньше относительно Л II (в 1,8 и 5,0 раза, $p = 0,03$), Л I (в 2,8 и 9,0 раза, $p = 0,04$) на 5 и 8 сутки соответственно. Повышение синергической противомикробной активности благодаря новому подходу последовательного воздействия обусловлено, вероятно, увеличением чувствительности тест-культур к антибиотикам.

Выводы. Представленные результаты исследования о выраженном синергическом эффекте при комбинированном применении АБ и MLS доказывают его перспективность для практической медицины и фармацевтической промышленности, а также открывают возможность создания на основе метаболитных комплексов «препаратов сопровождения» к антибиотикам для лечения инфицированных ран.

За списком пріоритетних збудників захворювань для досліджень зі створення нових антибактеріальних препаратів, що опублікований ВООЗ, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) належить до першої категорії пріоритетності – критично високий рівень [1]. Спостерігають збільшення частоти виявлення неферментувальних грамнегативних бактерій, як-от *P. aeruginosa*, з інфекційних ран [2]. Ускладнення ран у разі виникнення хірургічних інфекцій у 75 % випадків супроводжується зміною видового складу позаликарняної мікрофлори збудниками нозокоміальних інфекцій. У цих випадках спостерігають зменшення грампозитивних і збільшення грамнегативних мікроорганізмів. Зміни/чергування збудників здебільшого відбуваються так: *Streptococcus spp.* → *Staphylococcus spp.* → *Enterobacteriaceae spp.* → *Pseudomonas spp.* [3]. Особливу небезпечність становлять інфекційні рани, викликані полірезистентними до антибіотиків мікроорганізмами [4]. Ця світова проблема, що набирає актуальності, спонукає дослідників до розроблення нових препаратів та удосконалення наявних антибактеріальних засобів. Це можливо завдяки застосуванню компонентів мікробних клітин пробіотиків та їхніх метаболітів.

Високий рівень протимікробної активності продуктів життєдіяльності мікроорганізмів доведено завдяки пригніченню зростання *Bacillus brevis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio harveyi*, *Acinetobacter spp.* і *Arthrobacter spp.* тощо [5–10, 13, 15, 17, 18]. Збільшення продукування метаболітів *L. rhamnosus* досягнуто додаванням до бульйону MRS 0,1 % дріжджового екстракту або комбінованим культивуванням *Kluyveromyces lactis* 412, *Kl. marxianus* 86, *Kl. marxianus* 11, *Candida sp.* 151

з *L. rhamnosus* 2012 (аеробні умови, 37 °С, 48 годин) [5]. Продукти життєдіяльності *L. rhamnosus* інгібували 44 % *Staphylococcus aureus*, а при отриманні метаболітів лактобактерій спільно з грибами спостерігали збільшення їхньої протистафілококової активності до 75 %. У попередніх роботах встановили підвищення протимікробної активності метаболітного комплексу завдяки спільному культивуванню мікробних клітин *L. rhamnosus GG* і *S. boulardii* в ультразвуковому дезинтеграті лактобактерій (MLS) [6,7].

Синергичний протимікробний ефект пробіотиків та їхніх продуктів життєдіяльності з антибактеріальними препаратами щодо етіологічно значущих мікроорганізмів встановили в тестах *in vitro* [7–9,18]. Комбінованим випробуванням MLS з антибактеріальними препаратами в моделях *in vitro* доведено потенціювання протимікробної активності щодо полірезистентних умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів [7]. Також в умовах *in vitro* виявили підвищення сприйнятливості тест-культур бактерій до антибіотиків завдяки попередній обробці мікроорганізмів метаболітними комплексами [7].

У доступній фаховій літературі недостатньо висвітлені результати досліджень комбінованого застосування антимікробних препаратів і метаболітів пробіотичного походження в моделях *in vivo* [8,9]. Спільний вплив антибіотиків із метаболітним комплексом *L. rhamnosus GG* і *S. boulardii* на інфіковані рани в умовах *in vivo* раніше не вивчали. Послідовне (один за іншим) застосування продуктів життєдіяльності лактобактерій і сахаромикетів та антимікробних засобів для підвищення їхньої синергичної активності завдяки збільшенню чутливості тест-культур до антибіотиків у тестах *in vivo* також не досліджували.

Мета роботи

На моделі ран шкіри мурчаків, інфікованих полірезистентним штамом *Pseudomonas aeruginosa*, вивчити *in vivo* ефективність одночасного та послідовного застосування метаболітного комплексу *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii* з антибактеріальним препаратом щодо обґрунтування перспективності його використання для розроблення «препаратів супроводження» до антибіотиків.

Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження здійснили в лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України». Робота є продовженням серії робіт із цієї теми.

Методика отримання комбінації метаболітного комплексу *Lactobacillus rhamnosus* GG (симбіотик PREEMA®, «Schonen», Швейцарія) та *Saccharomyces boulardii* (препарат BULARDI®, «Schonen», Швейцарія), що передбачала культивування спільних культур лактобактерій і сахароміцетів в ультразвуковому дезінтеграторі лактобактерій (MLS), описана в попередній статті [10].

Як антибактеріальний препарат застосовували амікацин (амікацину сульфат, «Лекхім-Харків»). Тест-культура для дослідження – антибіотикорезистентний штам *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa* PR) (резистентний до цефоперазону, цефепіму, іміпенему, меропенему), що отримали з колекції музею мікроорганізмів ДУ «ІМІ НАМН», м. Харків. Оптичну щільність бактеріальної суспензії задавали за шкалою McFarland (приклад Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema Diagnostika, Чехія). Концентрація тест-культури становила 10 одиниць за шкалою McFarland (~10⁹ КУО/мл).

Інфіковані шкірні рани псевдомонадної етіології моделювали на мурчаках. Тваринам механічним пошкодженням робили відкриті рани – в ділянці спини висікали шкіру площею 4 см². Рани інфікували місцевим нанесенням суспензії добової культури полірезистентного штаму *P. aeruginosa*. Дослідження виконали на 12 двомісячних особинах обох статей масою 250–260 г. Тварин поділили на 4 групи по 3 особи. На інфіковані рани наносили 0,9 % розчин натрію хлориду (контрольна група, К), амікацин – АБ (група Л I), MLS одночасно з АБ (група Л II), MLS почергово з АБ (група Л III). Щоденно двічі на добу рани обробляли речовинами (з додаванням до кожної групи для в'язкості поліетиленоксиду (ПЕО) з молекулярною масою 1500 і з молекулярною масою 400), що досліджували. Кінцева концентрація MLS відповідала мінімальній інгібуючій концентрації щодо пригнічення росту *P. aeruginosa* PR за тестами *in vitro* (0,21 мг/мл загального білка за методом Лоурі).

За клінічними показниками оцінювали стан тварин та інфіковані рани. Визначали загальне самопочуття мурчаків, активність, поведінку, апетит, візуально оцінювали стан їхньої шкіри та ран, які змодельовали. Для контролю процесів загоювання інфікованих ран використали мікробіологічні та планіметричні методи досліджень. Протимікробну активність за мікробіологічними показниками визначали за допомогою бактеріологічного дослідження матеріалу з контрольних і дослідних зразків інфікованих ран з ідентифікацією та визначенням

кількості колонійутворювальних одиниць (КУО) збудника. Перед взяттям матеріалу шкіру навколо рани обробляли 70° етиловим спиртом. Для мікроскопічного дослідження матеріал брали стерильним тампоном, наносили на стерильне предметне скло, фарбували за Грамом. Для бактеріологічного дослідження на найбільш ексудативній ділянці рани накладали стерильний фільтрувальний папір (1 см²) до повного просочування [11]. Якщо ексудату не було, матеріал брали стерильним фільтрувальним папером (1 см²) круговими обертовими рухами від центру до периферії ділянки рани. Поміщали в пробірку зі стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду (1 мл), ретельно перемішували [11,12]. З дослідних і контрольних зразків готували послідовні розведення, з яких здійснювали висів на поверхню твердого живильного середовища (м'ясо-пептонний агар з додаванням 5 % крові). Посіви культивували за температури 37 ± 1 °С. Через добу підраховували кількість колоній, що вирости, та визначали кількість КУО псевдомонад в одиниці об'єму дослідного матеріалу, яку виражали в десятковому логарифмі КУО/мл (lg) [13].

Динаміку планіметричних показників інфікованих ран оцінювали на 1, 5, 8 і 11 добу після інфікування, визначали розміри ран, розраховували загальну площу рани у см² [14].

Площу загоєння рани розраховували за формулою:

$$S = S_0 - S_x,$$

де S_x – середнє значення площі рани на час дослідження см²; S_0 – вихідне середнє значення площі рани, см² [4].

Швидкість загоєння рани за певний період розраховували за формулою:

$$V = \frac{S_0 - S_x}{n},$$

де S_x – середнє значення площі рани на час дослідження см²; S_0 – вихідне середнє значення площі рани, см², n – день лікування [4].

Коефіцієнт швидкості загоєння рани за певний період розраховували за формулою:

$$V = \frac{S_0 - S_x}{S_0},$$

де S_x – середнє значення площі рани на час дослідження см²; S_0 – вихідне середнє значення площі рани, см² [4].

Репаративний ефект розраховували за формулою:

$$PE = \frac{S_k - S_d}{S_k} \times 100 \%,$$

де S_d – значення площі рани в дослідній групі, см²; S_k – значення площі рани в контрольній групі, см² [4].

Експериментальні дослідження на тваринах виконали відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447–IV від 21.02.2006 р.),

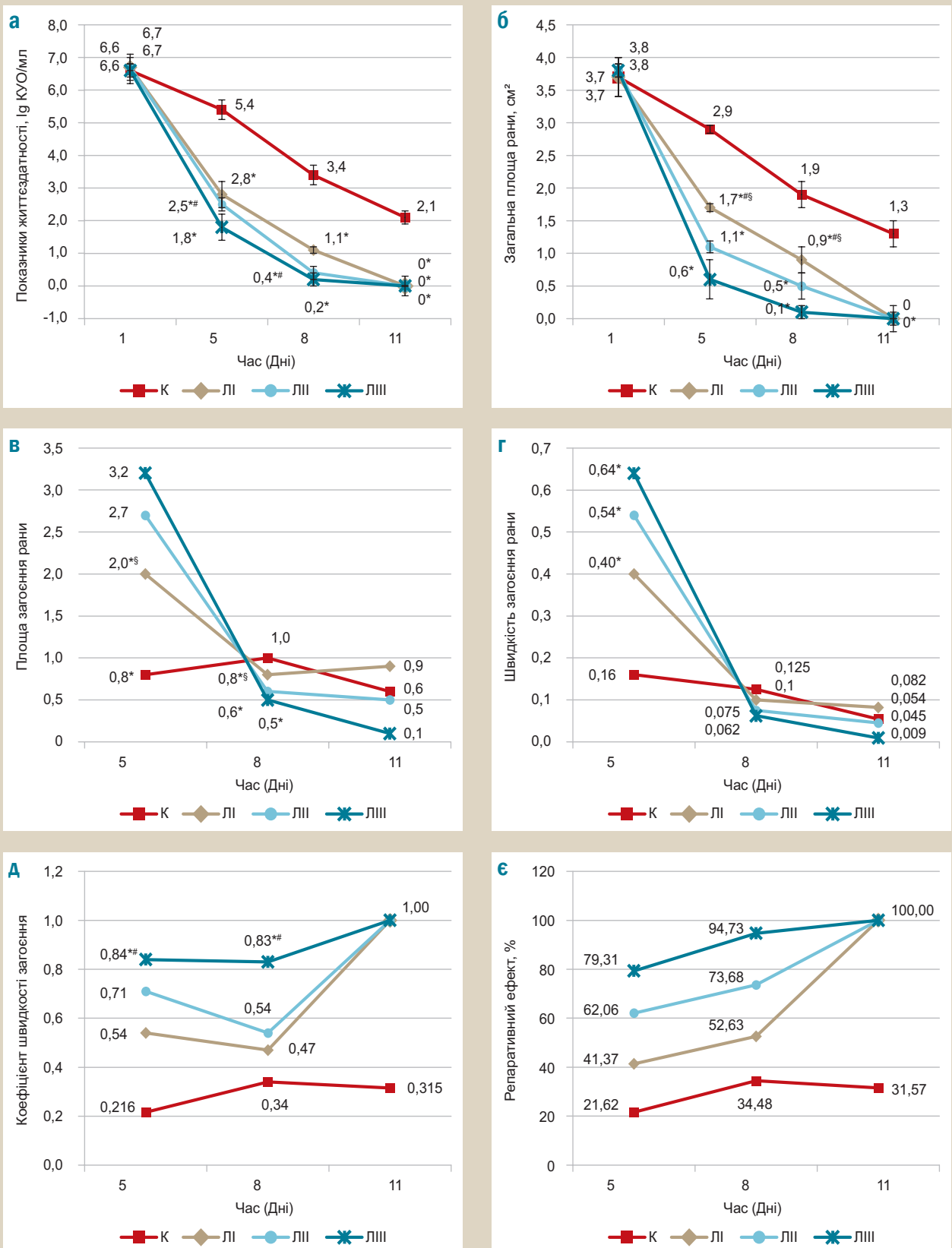


Рис. 1. Динаміка змін популяційного рівня полірезистентного штаму *P. aeruginosa* за визначенням кількості колонійутворювальних одиниць у матеріалі зразків інфікованих ран на 1, 5, 8, 11 добу (а). Динаміка змін планіметричних показників: загальної площі ран (б), площі загоєння ран (в), швидкості загоєння ран (г), коефіцієнта швидкості загоєння ран (д), репаративного ефекту ран (е), що інфіковані полірезистентним штамом *P. aeruginosa*, на 5, 8, 11 добу.

Дані наведені як середнє значення дослідних і контрольних зразків ($M \pm SD$, $n = 3$), відмінності вірогідні $p < 0,05$: * – між К і Л І/Л ІІ/Л ІІІ, § – між Л І і Л ІІ, # – між Л І і Л ІІІ.

положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та директиви Європейського Співтовариства 2010/63/ЄС. Для знеболювання (до засинання) застосували тіопенталовий наркоз; спосіб уведення та дози – згідно з внутрішніми інструкціями ДУ «ІМІ НАМН», що відповідають національним і міжнародним стандартам.

Статистично результати експерименту опрацювали за допомогою Microsoft Office Excel 2007 та Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Перевірку гіпотези про нормальність розподілу для кожної вибірки виконали за допомогою критерію Пірсона. Вірогідність різниці між отриманими показниками різних груп визначали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) з поправкою за тестом Бонферроні. Кореляційний аналіз даних виконали, застосувавши непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Відмінності вважали статистично значущими, коли значення були $p < 0,05$: * – між К і Л I/Л II/Л III, § – між Л I і Л II, # – між Л I і Л III. Експеримент повторювали тричі.

Результати

Унаслідок моделювання інфікованих шкірних ран (*in vivo*) протягом клінічних спостережень за тваринами визначили погіршення їхнього загального стану, активності, поведінки, апетиту. За візуальними спостереженнями змодельовані інфіковані полірезистентним штамом *P. aeruginosa* рани супроводжувалися клінічними проявами: почервонінням, набряком, виділенням ранового ексудату. Інфекційний процес підтверджено мікробіологічними показниками: рівень мікробної контамінації ран мурчаків на 1 добу експерименту становив від $6,6 \pm 0,5$ до $6,7 \pm 0,4$ КУО/мл (рис. 1а). Результати визначення КУО псевдомонад у матеріалі зразків інфікованих ран показали відмінності залежно від дослідних речовин і способу їх нанесення. На 5 добу кількість мікробних клітин збудника в ранах груп Л I, Л II та Л III була меншою, ніж контрольних в 1,9, 2,2 та 2,8 раза відповідно; на 8 – у 3,1, 8,5 та 17,0 раза відповідно ($p < 0,05$). Вірогідна різниця щодо зниження КУО встановлена між групами Л I та Л III ($p = 0,0005$), що доводить ефективність комбінованого послідовного застосування амікацину та MLS порівняно з амікацином. Вірогідно меншу кількість клітин *P. aeruginosa* визначили у групі Л III щодо Л II, починаючи з 5 дня дослідження ($p = 0,01$). На 11 добу експерименту спостерігали повну елімінацію збудника в усіх дослідних групах, на відміну від контрольної ($1,2 \pm 0,2$ КУО/мл). В інтактній групі спостерігали повільне зменшення кількості псевдомонад. Поступове загоснення інфікованих ран у мурчаків без лікування, ймовірно, зумовлено загальними та місцевими реакціями організму тварин на пошкодження, які забезпечують загоснення. Незважаючи на природні захисні реакції мурчаків, вірогідну різницю КУО всіх дослідних груп (Л I, Л II, Л III) щодо контролю спостерігали впродовж усього експерименту ($p < 0,05$). Це свідчить про ефективність обраних засобів для місцевого лікування інфікованих ран (рис. 1).

Процеси загоснення інфікованих ран у дослідних групах на 5 добу експерименту відповідали аналогічним змінам контрольних тварин у період із 8 до 11 доби: спостерігали зменшення ознак запалення, гіперемії тканин, що оточують, зменшення набряку. Загальні площі поверхонь ран

при послідовному випробуванні MLS і АБ (на 5 і 8 добу експерименту) статистично вірогідно менші порівняно з одночасним застосуванням (в 1,8 і 5,0 раза відповідно, $p = 0,03$) та щодо показників тварин, які отримували амікацин (у 2,8 і 9,0 раза відповідно, $p = 0,04$) (рис. 1б). Ці результати збігаються з даними щодо зниження КУО та свідчать про більшу ефективність комбінованого впливу MLS з антибактеріальними препаратами на відміну від амікацину завдяки синергічній дії.

Зменшення площ поверхонь ран у групі Л I також поступалися загосненню ран тварин групи Л II ($p = 0,02$) на 8–11 добу експерименту, що підтверджує ефективність комбінованого впливу MLS з антибактеріальним препаратом порівняно з окремим застосуванням антибіотика (рис. 1в). Розрахунок швидкості загоснення ран показав найбільші показники у групах Л I, Л II, Л III (в 2,5, 3,4, 4,0 раза відповідно) порівняно з контрольною групою на 5 добу експерименту (рис. 1а). Це підтверджує прискорений перехід ран дослідних тварин із фази запалення у фазу регенерації порівняно з інтактними.

Протягом усього дослідження швидкість загоснення ран була вірогідно більшою у групах Л II ($p = 0,01$) і Л III ($p = 0,03$) порівняно з Л I, а Л II поступалася Л III ($p = 0,002$). Результати швидшого загоснення ран у групі Л III щодо Л II свідчать про більшу ефективність послідовного (один за іншим) нанесення продуктів життєдіяльності лактобактерій і сахароміцетів та антимікробних засобів. Підвищення їхньої синергічної активності відповідає даним, що отримані в умовах *in vitro*, щодо збільшення чутливості тест-культур бактерій до антибіотиків завдяки попередньому обробленню мікроорганізмів метаболітними комплексами.

За коефіцієнтом швидкості загоснення всіх ран, які вивчали, найбільша різниця встановлена у разі послідовного застосування метаболітів з антибіотиком порівняно з тільки амікацином в 1,6 та 1,8 раза на 5 і 8 добу відповідно (рис. 1д). Результати аналізу репаративного ефекту ран під впливом АБ щодо контролю показали прискорення репаративних процесів на 19,75 %, 18,15 %, 68,43 % на 5, 8 і 11 добу відповідно (рис. 1е). Відсотки зменшення площ поверхонь ран, одночасно оброблених MLS з АБ, порівняно з контролем збільшувалися на 40,44 %, 39,20 %, 68,43 % на 5, 8 і 11 добу відповідно; у разі послідовного нанесення – на 57,69 %, 60,25 %, 68,43 % у ті самі строки.

Кореляційна залежність встановлена між показниками КУО збудника з матеріалу інфікованих ран і репаративними процесами ран у групах Л II ($r = -0,94$, $p = 0,002$) і Л III ($r = -0,99$, $p = 0,0003$) протягом усього експерименту, що свідчить про залежність зниження кількості мікробних клітин збудника в ранах та їхньої регенерації. Сильний кореляційний зв'язок, який визначили у групі Л III між кількістю життєздатних клітин збудника після впливу дослідних речовин і загальною площею рани ($r = 0,99$, $p = 0,1$) та між КУО тест-культури і площею загоснення рани ($r = 0,99$, $p = 0,1$), статистично невірогідний. Отже, у разі застосування метаболітного комплексу зниження КУО обраного полірезистентного мікроорганізму та зменшення загальної площі загоснення рани є окремими, не пов'язаними факторами. Це дає змогу припустити: зменшення площ поверхонь ран, які дослідили, та прискорення переходу у фазу регенерації

зумовлене не тільки бактерицидною та бактеріостатичною дією MLS з амікацином щодо обраної тест-культури. Імовірно, швидше загоювання ран та одужання мурчаків у групі Л III також спричинене здатністю MLS підвищувати сприйнятливість збудників до антибактеріальних препаратів, що доведено раніше в тестах *in vitro* щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Обговорення

Незважаючи на велику кількість експериментальних робіт з вивчення спільного впливу речовин мікробного походження з антибактеріальними препаратами в умовах *in vitro*, а також включення деяких лантаноїдів у клінічні й пізні доклінічні випробування щодо окремого їхнього використання, дослідження комбінованої дії антибіотиків із продуктами життєдіяльності мікроорганізмів у тестах *in vivo* обмежені.

Так, у моделях *in vivo* ефективність мікробіспорицину (з ґрунтової бактерії *Microbispora corallina*) збігалась або перевищувала ванкоміцин і лінезолід при гострих летальних інфекціях мишей і щурів, що викликані стійким до метициліну *Staphylococcus aureus*, пеніцилін-резистентним *Streptococcus pneumoniae* та стійким до ванкоміцину *Enterococcus* [15]. Вирощування названої ґрунтової бактерії складне, на відміну від простого способу отримання комплексу метаболітів, що розробили.

Інші автори встановили зниження нізозовими пов'язками на нановолокні стафілококового навантаження рани ($4,3 \times 10^2$ КУО/рану) порівняно з контрольними ($2,2 \times 10^7$ КУО/рану) в останній 7 день випробування та стимулювання закриття ран [12].

Наведені власні результати доповнюють наявні дані перевагою комбінованої терапії протимікробних препаратів із метаболітами пробіотичних штамів мікроорганізмів унаслідок можливості скорочення терміну лікування та застосування істотно нижчих концентрацій антибіотиків. Експериментальна робота, яку виконали, дала можливість встановити синергічну протипсевдомонадну активність MLS-амікацин щодо пріоритетного збудника захворювань в умовах *in vivo*, зокрема щодо інфекційних ран, що викликані антибіотикорезистентним мікроорганізмом. Їхній комбінований протимікробний ефект, імовірно, зумовлений не тільки синергічною активністю. Відомо, що ліпополісахариди та пептиди бактеріального походження при накопиченні в інфікованій рані можуть прискорювати спрямоване пересування нейтрофілів. Нейтрофіли очищують змертвілу тканину та фагоцитують інфекційні бактерії [16]. Метаболітні комплекси, що одержані авторським методом, за біохімічною характеристикою є протеїнами, містять пептиди з домішками ліпідів і полісахаридів. Можливо, причина прискороного загоєння – безпосереднє нанесення на рану багатокомпонентних за складом речовин лактобактерій і сахароміцетів, які відіграють ключову роль в успішному скороченні фази запалення та помітному наблизненні фази регенерації. Швидше загоювання ран та одужання мурчаків, імовірно, спричинене антиадгезивними та протибіоплівковими властивостями MLS, що встановили в умовах *in vitro* щодо процесу формування та попередньо сформованих біоплівков полірезистентних умовно-патогенних і патогенних бактерій [17].

У цій роботі вперше запропоновано послідовне (один за іншим) нанесення MLS та антибактеріального препарату, доведено ефективність способу (в тестах *in vivo*). Більш виражену синергічну протимікробну активність метаболітного комплексу та амікацину при послідовному випробуванні раніше встановлено в умовах *in vitro* [18]. Їхня ефективність зумовлена не тільки синергічним впливом, але і здатністю комбінації метаболітів посилювати чутливість тест-культур до антибіотиків [18]. Підвищення синтетичними пептидами сприйнятливості стійких до β-лактамних антибіотиків клінічних ізолятів *Klebsiella pneumoniae* також встановлено іншими авторами в тестах *in vitro* [19]. Імовірно, нанесення метаболітного комплексу та амікацину один за іншим в умовах *in vivo* також підвищує чутливість збудників до антибіотиків. Це додатково збільшує синергічну протимікробну активність MLS-амікацин, що і зумовлює кращі результати порівняно з одночасним застосуванням препаратів.

Висновки

1. На моделі інфікованих полірезистентним штамом *Pseudomonas aeruginosa* ран встановили синергічну протимікробну активність амікацину з метаболітним комплексом *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii*, що отриманий за авторським способом.

2. Комбінований вплив метаболітного комплексу лактобактерій і сахароміцетів з амікацином супроводжувався вірогідним зменшенням загальних площ поверхонь ран у мурчаків в 1,5 і 1,8 раза ($p < 0,05$) та зниженням кількості КУО псевдомонад в 1,2 і 2,7 раза ($p < 0,05$) на 5 і 8 добу експерименту порівняно з групою, тварини якої отримували тільки амікацин.

3. Доведена перевага послідовного (один за іншим) нанесення MLS та амікацину порівняно з одночасним: загальні площі поверхонь ран у тварин групи Л III статистично вірогідно менші в 1,8 і 5,0 раза, а кількість псевдомонад менша в 1,4 та 2,0 раза на 5 і 8 добу експерименту порівняно з мурчачами групи Л II.

4. Наведені результати вираженого синергічного ефекту амікацину та метаболітного комплексу *Lactobacillus rhamnosus* GG і *Saccharomyces boulardii* доводять його перспективність для практичної медицини та фармацевтичної промисловості, відкривають можливість конструювання на основі біологічно активних речовин пробіотичного походження «препаратів супроводження» до антибіотиків для підвищення ефективності терапії інфекційних хвороб, як-от інфікованих ран.

Перспективи подальших досліджень передбачають дослідження біохімічного складу структурно-метаболітних комплексів *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* та їхніх комбінацій.

Фінансування

Робота виконана в рамках НДР ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова Національної академії медичних наук України» «Мікробіологічна характеристика нових структурно-метаболітних комплексів лакто- та біфідо-пробіотиків» (НАМН 146/2019), № держреєстрації 0119U100686.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 30.03.2020
Після доопрацювання / Revised: 18.05.2020
Прийнято до друку / Accepted: 01.06.2020

Відомості про авторів:

Ісаєнко О. Ю., канд. мед. наук, провідний науковий співробітник лабораторії профілактики краплинних інфекцій, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

Мінухін В. В., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків.

ORCID ID: [0000-0002-9682-9686](https://orcid.org/0000-0002-9682-9686)

Рижкова Т. М., д-р техн. наук, професор, доцент каф. технології переробки, стандартизації та технічного сервісу, Харківська державна зооветеринарна академія, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8811-5547](https://orcid.org/0000-0001-8811-5547)

Коцар О. В., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, вірусології та імунології імені Д. П. Григоровича, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3797-1068](https://orcid.org/0000-0002-3797-1068)

Information about authors:

Isaienko O. Yu., MD, PhD, Leading researcher of the Laboratory of Respiratory Infections Prevention, State Institution "I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Minukhin V. V. MD, PhD DSc, Professor, Director of the State institution "I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Ryzhkova T. M., PhD, DSc, Professor, Associate Professor of the Department of Processing Technology, Standardization and Technical Service, Kharkiv State Zooveterinary Academy, Ukraine.

Kotsar O. V., MD, PhD, Associate Professor of D. P. Grynov Department of Microbiology, Virology and Immunology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Исаенко Е. Ю., канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики капельных инфекций, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Минухин В. В., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков.

Рыжкова Т. М., д-р техн. наук, профессор, доцент каф. технологии переработки, стандартизации и технического сервиса, Харьковская государственная зооветеринарная академия, Украина.

Коцарь Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии имени Д. П. Григоровича, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. *World Health Organization*, 27 February 2017. URL : <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- [2] Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями при ожоговой травме / Т. Д. Фомичева и др. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018. № 3. С. 72-74. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.72-74>
- [3] Фадеев С. Б. Динамика видового состава микрофлоры очагов хирургической инфекции мягких тканей в течение заболевания. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2013. № 3. С. 1-12.
- [4] Изучение ранозаживляющего действия гелей с наночастицами серебра у животных с гнойными ранами / Л. А. Булыга и др. *Вестник фармации*. 2015. № 2. С. 62-68.
- [5] Antimicrobial activity of preparations after combined cultivation of lactic acid bacteria and yeast strains / T. R. Balabekyan et al. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2018. Vol. 102. Issue 4. P. 933-938. <https://doi.org/10.1111/jpn.12891>

- [6] Ісаєнко О. Ю. Протидифтерійні властивості структурно-метаболітичних комплексів пробіотичних штамів лактобактерій і сахароміцетів у тестах in vitro та in vivo. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65. № 6. С. 51-60. <https://doi.org/10.15407/fz65.06.051>
- [7] Isayenko O. Y. Synergistic activity of filtrates of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* and antibacterial preparations against *Corynebacterium* spp. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. Issue 4. P. 445-456. <https://doi.org/10.15421/021966>
- [8] Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics / H. Hanchi et al. *Future Microbiology*. 2017. Vol. 12. Issue 3. P. 205-212. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0113>
- [9] Валышев А. В., Валышева Н. А. Комбинация антибиотиков и бактериоцинов – эффективный способ борьбы с резистентными микроорганизмами. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2016. № 4. С. 1-6.
- [10] Протимікробна активність структурно-метаболітичних комплексів *L. rhamnosus* GG і *S. boulardii* щодо *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 / О. Ю. Ісаєнко, О. В. Коцар, Т. М. Рижкова, Є. М. Бабич. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22. № 4. С. 540-546. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208396>
- [11] Bacterial Load Predicts Healing Rate in Neuropathic Diabetic Foot Ulcers / L. Xu et al. *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30. Issue 2. P. 378-380. <https://doi.org/10.2337/dc06-1383>
- [12] Heunis T. D., Smith C., Dicks L. M. Evaluation of a Nisin-Eluting Nanofiber Scaffold To Treat *Staphylococcus aureus*-Induced Skin Infections in Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013. Vol. 57. Issue 8. P. 3928-3935. <https://doi.org/10.1128/AAC.00622-13>
- [13] Вплив умов зберігання фільтратів бульйонних культур пробіотиків на їхню протимікробну активність / О. Ю. Ісаєнко та ін. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2017. Т. 27. № 4. P. 311-321. <https://doi.org/10.15407/cryo27.04.311>
- [14] Самаева Е. В. Сравнительная характеристика особенностей течения регенераторных процессов при пересадке культивируемых дермальных аутофибробластов и лечении мазью «Левомеколь». *Universum: медицина и фармакология*. 2016. № 6. URL : <https://7universum.com/ru/med/archive/item/3290>
- [15] Efficacy of the New Lantibiotic NAI-107 in Experimental Infections Induced by Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens / D. Jabés et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011. Vol. 55. Issue 4. P. 1671-1676. <https://doi.org/10.1128/AAC.01288-10>
- [16] Звягинцева Т. В., Халин И. В. Метаболитотропная терапия хронических ран. Харьков : ФООП Вировець А. П., 2011. 180 с.
- [17] Effect of disintegrates and metabolites of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* on biofilms of antibiotic resistant conditionally pathogenic and pathogenic bacteria / О. Y. Isayenko et al. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. Issue 1. P. 3-8. <https://doi.org/10.15421/021901>
- [18] Simultaneous and sequential influence of metabolite complexes of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* and antibiotics against poly-resistant Gram-negative bacteria / О. Y. Isayenko et al. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. Vol. 11. Issue 1. P. 139-145. <https://doi.org/10.15421/022021>
- [19] Antibiofilm Peptides Increase the Susceptibility of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates to β -Lactam Antibiotics / S. M. Ribeiro et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015. Vol. 59. Issue 7. P. 3906-3912. <https://doi.org/10.1128/AAC.00092-15>

References

- [1] World Health Organization. (2017, February 27). *WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed*. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- [2] Fomicheva, T. D., Turkutyukov, V. B., Sotrichenko, S. A., Terekhov, S. M., Skurikhina, Yu. E., & Okrokov, M. V. (2018). Mikrobiologicheskii monitoring v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za gnoino-septicheskimy infektsiyami pri ozhogovoi travme [Microbiological monitoring in the epidemiological surveillance system for purulent-septic infections in case of burn injury]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*, (3), 72-74. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.72-74> [in Russian].
- [3] Fadeev, S. B. (2013). Dinamika vidovogo sostava mikroflory ochagov khirurgicheskoi infektsii myagkikh tkanei v techenie zabolevaniya [The dynamics of species structure of microflora of foci surgical soft tissue infection in the course of the disease]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra Uro RAN*, (3), 1-12. [in Russian].
- [4] Buliga, L. A., Chernykh, V. P., Movchan, B. A., Shtrygol, S. Y., Butko, Y. A., Ruban, E. A., & Gorbach, T. V. (2015). Izuchenie ranozazhivlyushchego deistviya gelei s nanochastitsami srebera u zhivotnykh s gnoinymi ranami [The studies of wounds healing activity of gels with nanoparticles of silver in animals with purulent wounds]. *Vestnik farmatsii*, (2), 62-68. [in Russian].

- [5] Balabekyan, T. R., Karapetyan, K. J., Khachatryan, T. V., Khachatryan, G. E., & Tatikyan, S. S. (2018). Antimicrobial activity of preparations after combined cultivation of lactic acid bacteria and yeast strains. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 102(4), 933-938. <https://doi.org/10.1111/jpn.12891>
- [6] Isayenko, O. Y. (2019). Protydyferiini vlastyivosti strukturno-metabolitnykh kompleksiv probiotychnykh shtamiv laktobakterii i sakharonitsetiv u testakh in vitro ta in vivo [Anti-diphtheria properties of structural-metabolites complexes of Lactobacteria and Saccharomyces probiotic strains]. *Fiziolohichnyi zhurnal*, 65(6), 51-60. <https://doi.org/10.15407/fz65.06.051> [in Ukrainian].
- [7] Isayenko, O. Y. (2019). Synergistic activity of filtrates of Lactobacillus rhamnosus and Saccharomyces boulardii and antibacterial preparations against Corynebacterium spp. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(4), 445-456. <https://doi.org/10.15421/021966>
- [8] Hanchi, H., Hammami, R., Gingras, H., Kourda, R., Bergeron, M. G., Ben Hamida, J., Ouellette, M., & Fliss, I. (2017). Inhibition of MRSA and of Clostridium difficile by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiology*, 12(3), 205-212. <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0113>
- [9] Valyshev, A. V., & Valysheva, N. A. (2016). Kombinatsiya antibiotikov i bakteriotitsinov – effektivnyi spodob bor'by s rezistentnyimi mikroorganizmami [Combination of antibiotics and bacteriocins – effective way for fighting resistance microorganisms]. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN*, (4), 1-6. [in Russian].
- [10] Isaienko, O. Yu., Kotsar, O. V., Ryzhkova, T. M., & Babych, Ye. M. (2020). Protymikrobna aktyvnist strukturno-metabolitnykh kompleksiv L. rhamnosus GG i S. boulardii shchodo S. aureus ATSS 25923, E. coli ATCC 25922, R. aeruginosa ATCC 27853 [Antimicrobial activity of structural-metabolic complexes of L. rhamnosus GG and S. boulardii against S. aureus ATCC 25923, E. coli ATCC 25922, P. aeruginosa ATCC 27853]. *Zaporozhye medical journal*, 22(4), 540-546. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.4.208396> [in Ukrainian].
- [11] Xu, L., McLennan, S. V., Lo, L., Natfaji, A., Bolton, T., Liu, Y., Twigg, S. M., & Yue, D. K. (2007). Bacterial Load Predicts Healing Rate in Neuropathic Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*, 30(2), 378-380. <https://doi.org/10.2337/dc06-1383>
- [12] Heunis, T. D., Smith, C., & Dicks, L. M. (2013). Evaluation of a Nisin-Eluting Nanofiber Scaffold To Treat Staphylococcus aureus-Induced Skin Infections in Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(8), 3928-3935. <https://doi.org/10.1128/AAC.00622-13>
- [13] Isaienko, O. Yu., Knysh, O. V., Babych, Ye. M., Kompaniets, A. M., Osetsky, O. I., Polianska, V. P., & Zachepylo, S. V. (2017). Vplyv umov zberihannya filtrativ bulionnykh kultur probiotyktiv na yikhniu protymikrobnu aktyvnist [Influence of Storage of Probiotic Broth Culture Filtrates on Their Antimicrobial Activity]. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*, 27(4), 311-321. <https://doi.org/10.15407/cryo27.04.311> [in Ukrainian].
- [14] Samaeva, E. (2016). Sravnitel'naya kharakteristika osobennostei techeniya regeneratorykh protsessov pri peresadke kul'tivirovannykh dermal'nykh autofibroblastov i lechenii maz'yu «Levomekol» [The comparative analysis of regenerative processes flow phenomena when transplanting incubate dermal auto-fibroblasts and treatment with the ointment «Levomekol»]. *Universum: meditsina i farmakologiya*, (6). <https://7universum.com/ru/med/archive/item/3290> [in Russian].
- [15] Jabés, D., Brunati, C., Candiani, G., Riva, S., Romanó, G., & Donadio, S. (2011). Efficacy of the New Lantibiotic NAI-107 in Experimental Infections Induced by Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(4), 1671-1676. <https://doi.org/10.1128/AAC.01288-10>
- [16] Zvyagintseva, T. V., & Khalin, I. V. (2011). *Metabolitotropnaya terapiya khronicheskikh ran* [Metabolitotropic therapy of chronic wounds]. FOP Vyrovets A. P. [in Russian].
- [17] Isayenko, O. Y., Knysh, O. V., Babych, Y. M., Ryzhkova, T. N., & Dyukareva, G. I. (2019). Effect of disintegrates and metabolites of Lactobacillus rhamnosus and Saccharomyces boulardii on biofilms of antibiotic resistant conditionally pathogenic and pathogenic bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(1), 3-8. <https://doi.org/10.15421/021901>
- [18] Isayenko, O. Y., Knysh, O. V., Kotsar, O. V., Ryzhkova, T. N., & Dyukareva, G. I. (2020). Simultaneous and sequential influence of metabolite complexes of Lactobacillus rhamnosus and Saccharomyces boulardii and antibiotics against poly-resistant Gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 11(1), 139-145. <https://doi.org/10.15421/022021>
- [19] Ribeiro, S. M., de la Fuente-Núñez, C., Baquir, B., Faria-Junior, C., Franco, O. L., & Hancock, R. E. (2015). Antibiofilm Peptides Increase the Susceptibility of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae Clinical Isolates to β-Lactam Antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(7), 3906-3912. <https://doi.org/10.1128/AAC.00092-15>

Порівняльний аналіз відкритої та артроскопічної операції Латарже

М. Л. Головаха^{ІD}*^{A,B,C,F}, О. В. Щокін^{B,C}, Б. А. Кузнєцов^{ІD}^{D,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Операція Латарже – одна з актуальних технік при передньому та передньо-нижньому типі рецидивуючої нестабільності плечового суглоба з дефектом суглобової поверхні гленоїда.

Артроскопічна модифікація операції за Латарже потребує глибшого дослідження рівня її клінічної ефективності та порівняння його з результатами відкритих втручань для впровадження практично значущих рішень щодо підвищення якості лікування наведених типів патології плечового суглоба.

Мета роботи – здійснити порівняльний аналіз відкритої та артроскопічної операції за Латарже, оцінити інтраопераційні, післяопераційні ускладнення та побічні дії цієї хірургічної техніки.

Матеріали та методи. Здійснили проспективне рандомізоване дослідження, в яке включили 30 осіб: 16 (53,3 %) – після відкритої операції, 14 (46,7 %) – після артроскопічної операції за Латарже.

Оцінювання результату здійснили на 3 і 6 тижнях, 3–4 і 6–9 місяцях після операції, виконавши рентгенографічне дослідження, комп'ютерну томографію, застосовуючи шкали Walch–Duplay та Rowe, метод аналізу інтраопераційних і післяопераційних ускладнень.

Результати. Під час застосування й артроскопічної, і відкритої методики операції за Латарже визначили зменшення активної передньої елевачії та внутрішньої ротації з дещо більшим обмеженням у випадку виконання відкритої операції. У разі застосування артроскопічної методики спостерігали збільшення обсягу рухів у приведенні та відведенні плеча.

Висновки. Результати вказують на клінічно значущі переваги відновлення функції плечового суглоба, особливо зовнішньої ротації, у разі застосування артроскопічної методики операції за Латарже порівняно з відкритою технікою.

Ключові слова:
плечовий суглоб,
нестабільність,
оперативна
хірургія.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 799-803

*E-mail:
golovaha@ukr.net

Comparative analysis of the open and the arthroscopic Latarjet procedure

M. L. Holovakha, O. V. Shchokin, B. A. Kuznietsov

Latarjet procedure is one of the relevant surgical techniques for the anterior and antero-inferior type of recurrent instability in the shoulder joint with a defect in the articular surface of the glenoid.

The existence of an arthroscopic modification of Latarjet surgery requires more in-depth study on the level of its clinical effectiveness and comparison with the results of open interventions with the aim of introducing practically significant decisions on improving the quality of these types of shoulder joint pathology treatment.

The aim of the work is to conduct a comparative analysis of the open and the arthroscopic Latarjet procedure, to evaluate intraoperative and postoperative complications as well as side effects of these surgical techniques.

Materials and methods. A prospective randomized study was carried out, and included 30 people: after open Latarjet surgery – 16 (53.3 %) people and after arthroscopic Latarjet surgery – 14 (46.7 %) people. A result was evaluated at 3 and 6 weeks, 3–4 and 6–9 months after surgical procedure using X-ray examination, computed tomography, the Walch–Duplay and Rowe scales, and analysing the intraoperative and postoperative complications.

Results. Applying both the arthroscopic and open methods of Latarjet procedure operation, there is a decrease in both active anterior elevation and internal rotation with a slightly greater restriction when performing the open procedure. At the same time, providing the arthroscopic technique, an increase in the range of motion in shoulder adduction and abduction is observed.

Conclusions. Applying the arthroscopic and open Latarjet procedures, there are statistically significant equally improved outcomes in recurring instability of the shoulder joint. The results indicate the clinically significant advantages of restoring the shoulder function, especially external rotation when using the arthroscopic procedure of Latarjet surgery in comparison with the open technique.

Key words:
shoulder joint,
instability, surgical
procedures,
operative.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (6), 799-803

Сравнительный анализ открытой и артроскопической операции Латарже

М. Л. Головаха, О. В. Щёкин, Б. А. Кузнєцов

Операция Латарже – одна из актуальных техник при переднем и передне-нижнем типе рецидивирующей нестабильности в плечевом суставе с дефектом суставной поверхности гленоида. Существование артроскопической модификации операции по Латарже требует более глубокого исследования уровня ее клинической эффективности и сравнения его с результатами открытых вмешательств для внедрения практически значимых решений относительно повышения качества лечения хронической передней нестабильности плечевого сустава.

Ключевые слова: плечевой сустав, нестабильность, оперативная хирургия.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 799-803

Цель работы – провести сравнительный анализ открытой и артроскопической операции по Латарже, оценить интраоперационные и послеоперационные осложнения и побочные действия этой хирургической техники.

Материалы и методы. Провели проспективное рандомизированное исследование, в которое включены 30 человек: 16 (53,3 %) – после открытой операции, 14 (46,7 %) – после артроскопической операции по Латарже. Оценка результата проведена на 3 и 6 неделях, 3–4 и 6–9 месяцев после операции; выполнили рентгенологическое исследование, компьютерную томографию, использовали шкалы Walch–Duplay и Rowe, метод анализа интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Результаты. При использовании и артроскопической, и открытой методики операции по Латарже отмечено уменьшение активной передней elevation и внутренней ротации с несколько большим ограничением при выполнении открытой операции. При использовании артроскопической методики наблюдали увеличение наружной ротации в приведении и отведении плеча.

Выводы. Результаты указывают на клинически значимые преимущества восстановления функции плечевого сустава, особенно наружной ротации, при использовании артроскопической методики операции Латарже в сравнении с открытой техникой.

Нині сформовано уявлення щодо показань до застосування консервативних та оперативних методів у випадку нестабільності у плечовому суглобі. Так, однією з актуальних технік при передньому та передньо-нижньому типі рецидивуючої нестабільності плечового суглоба з дефектом суглобової поверхні гленоїда є операція Латарже.

Маючи чималий історичний досвід застосування цієї техніки в її відкритому варіанті [1,2], розуміючи її анатомічне [3,4], біомеханічне обґрунтування [5,6], описуючи ретроспективні спостереження різних клінічних груп пацієнтів протягом тривалого часу [7–9], відомості фахової літератури щодо ефективності її артроскопічної модифікації вказують переважно на теоретико-експериментальні дослідження [10] та містять обмежені клінічні огляди [11,12].

Враховуючи бурхливий розвиток артроскопічних методик [13–16] у сучасних операційних техніках, виникає потреба системного аналізу ефективності їхнього використання порівняно з відкритими методами [17–19].

Це розкриває можливості їхньої модифікації для поліпшення якості ведення пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді щодо загальнохірургічних показників, а також дає можливість спрогнозувати результат від оперативного втручання в аспекті відновлення функції кінцівки та якості життя пацієнта. Ще одним важливим результатом порівняння ефективності артроскопічних і відкритих методів оперативного втручання є визначення їхньої економічної доцільності щодо методів вибору терапії пацієнтів із нестабільністю плечового суглоба.

Отже, виникає необхідність ґрунтовного дослідження рівня клінічної ефективності артроскопічної методики стабілізації плечового суглоба за Латарже та порівняння його з результатами відкритих втручань для впровадження практично значущих рішень щодо поліпшення якості лікування названих типів патології плечового суглоба.

Мета роботи

Здійснити порівняльний аналіз відкритої та артроскопічної технік виконання операції Латарже, оцінити інтраопераційні, післяопераційні ускладнення та побічні дії цієї хірургічної техніки.

Матеріали і методи дослідження

Виконали проспективне рандомізоване дослідження, що включало 49 осіб. Усіх пацієнтів поділили на 2 групи: 29 (59,2 %) хворим виконали відкриту операцію Латарже, 20 (40,8 %) – її артроскопічну модифікацію.

3-поміж 49 пацієнтів у дослідження залучили 30, які були доступні до обстеження: після відкритої операції Латарже – 16 (53,3 %) осіб за період із 2009 до 2015 р., після артроскопічної операції за Латарже – 14 (46,7 %) осіб за період із 2015 до 2018 р. Виконали 3 ревізійні операції після попередніх капсулопластик: 1 випадок у контрольній групі, 2 – у групі дослідження.

Показання до виконання операції Латарже: застосування шкали Паскаля Буле з оцінюванням 15% дефекту гленоїда [20], а також з визначенням траєкторії дефекту Хілл–Сакса (on-track, of-track).

Результати оцінювали на 3 та 6 тижнях, 3–4 місяці з часу операції, останній контроль – у терміні 6–9 місяців після операції. Виконали рентгенографічне дослідження одразу після операції, комп'ютерну томографію, застосували шкалу Walch–Duplay [21], шкалу Rowe [22,23], а також метод аналізу інтраопераційних, післяопераційних ускладнень.

Результати

3-поміж 30 пацієнтів, яких обстежили, – 29 чоловіків. Ураження кінцівки, що домінує, виявили у 62 % випадків. 24 пацієнти активно займалися спортом: 12 – контактними видами, 9 – спортом із навантаженням на верхню кінцівку, 3 – спортом без навантаження на верхню кінцівку. Оцінка тяжкості нестабільності становила $5,0 \pm 1,6$ (3,9). У всіх випадках спостерігали кісткові дефекти гленоїда та голівки плечової кістки (за типом Хілл–Сакса).

Відкриту операцію Латарже виконали 16 пацієнтам, усі – чоловіки. Вік пацієнтів: до 20 років – 4 (25,0 %), від 21 до 30 років – 9 (56,25 %), понад 30 років – 3 (18,75 %). Від першого випадку вивиху до операції минуло від 1 до 9 років. Кількість вивихів: 5–10 – 4 (25,0 %) пацієнти, 11–30 – 5 (31,25 %), 31 і більше – 7 (43,5 %) осіб.

Артроскопічну операцію Латарже виконали 14 пацієнтам (13 чоловіків і 1 жінка). Вік пацієнтів: до 20 років – 4 (28,57 %), від 21 до 30 років – 4 (28,57 %), понад 30 років – 6 (42,86 %). З моменту першого вивиху до моменту операції минуло від 3 до 24 років. Кількість

вивихів: 5–10 – у 2 (14,29 %), 11–30 – у 5 (35,71 %), 31 та більше – у 7 (50,0 %) пацієнтів.

Під час дослідження визначили такі інтраопераційні ускладнення: 1 перелом у межах верхнього отвору кісткового блоку внаслідок фіксації тільки одним гвинтом, 1 випадок високого розміщення кісткового блоку.

Післяопераційні ускладнення: 1 випадок вторинного адгезивного капсуліту (внаслідок артроскопічної операції) – пролікований консервативно; 2 випадки поверхневого порушення загоєння рани (у випадку застосування відкритої методики) – пролікований консервативно. Неврологічні, судинні порушення не виявили. Усі інтра-, післяопераційні ускладнення були до сьомої операції у групі відкритого втручання та до восьмої – при артроскопічній методиці виконання оперативного втручання за Латарже. Жодному з прооперованих пацієнтів повторна операція натеper не потрібна.

Результати відновлення функції плечового суглоба наведені у строки 12–14 місяців після оперативного втручання. Після виконання артроскопічної операції Латарже відзначили суттєве збільшення показника за шкалою Rowe з 30 ± 12 балів до операції до 81 ± 13 балів після операції. Подібну тенденцію спостерігали під час оцінювання результатів за шкалою Walch–Duplay: до операції – 33 ± 14 балів, після – 80 ± 12 балів. Дещо зменшилася активна передня елевація: до операції – $179 \pm 9^\circ$, після артроскопічної маніпуляції – $172 \pm 11^\circ$. Водночас відзначили збільшення показників зовнішньої ротації у приведенні плеча – з $63 \pm 19^\circ$ до $76 \pm 18^\circ$, при відведенні кінцівки – з $84 \pm 13^\circ$ до $89 \pm 6^\circ$ відповідно в періоді до операції та як її результат.

У разі виконання відкритої операції за Латарже відзначили статистично значуще збільшення показника за шкалою Rowe: 33 ± 15 балів – до операції, 75 ± 14 балів – після. Вірогідне поліпшення також виявили, оцінюючи результати за шкалою Walch–Duplay: до операції – 32 ± 12 балів, після – 79 ± 14 . Відзначили зменшення активної передньої елевації: до операції – $181 \pm 8^\circ$, після відкритого втручання – $170 \pm 11^\circ$. Визначили зменшення показників, оцінюючи у приведенні плеча, – з $61 \pm 21^\circ$ до $57 \pm 9^\circ$; при відведенні кінцівки – з $86 \pm 14^\circ$ до $76 \pm 8^\circ$ відповідно в періоді до операції та в її результаті.

Обговорення

Порівнюючи результати артроскопічної та відкритої методики Латарже і оцінюванням за шкалами Rowe та Walch–Duplay, в обох групах до та після операції спостерігали статистично підтвержене покращення результатів після оперативного втручання зі статистично незначущим превалюванням артроскопічної методики за обома шкалами.

Порівнюючи функції у плечовому суглобі після виконання артроскопічної та відкритої методики операції Латарже, спостерігали зменшення активної передньої елевації у разі застосування обох методів без статистичних відмінностей. Порівнюючи зовнішню ротацію у приведенні та відведенні плеча, виявили збільшення обсягу у випадку застосування артроскопічної методики, а при використанні відкритої техніки спостерігали зменшення обсягу рухів у цьому діапазоні. Оцінюючи

внутрішню ротацію (остистий відросток), спостерігали зменшення обсягу при застосуванні обох методів, але з кращими результатами після артроскопічної методики.

Порівнюючи показники ВАШ на 2 та 14 добу, спостерігали тенденцію до зменшення показників як артроскопічної, так і відкритої методики. Артроскопічна методика в обох випадках має більш ніж удвічі менший показник порівняно з відкритою методикою: $2,5 \pm 0,9$ проти $5,6 \pm 1,2$ – на 2 добу; $1,4 \pm 0,3$ проти $3,2 \pm 0,8$ – на 14 добу. Порівнюючи зовнішню ротацію в положенні приведення та відведення під час контролю на 1, 3 та 6 тижні, виявили: обидві методики показали збільшення обсягу рухів зі статистично значущим превалюванням у разі артроскопічної методики.

Висновки

1. Оцінювання віддалених (12–14 місяців після операції) результатів лікування хронічної передньої нестабільності плечового суглоба у хворих, яких оперували за відкритою та артроскопічною методикою Латарже, за даними шкал Walch–Duplay та Rowe показало однакове для обох методів статистично підтвержене поліпшення функції плечових суглобів.

2. Оцінювання віддалених результатів (12–14 місяців після операції) показало, що у випадку й артроскопічної, і відкритої методики операції Латарже спостерігали незначне зменшення активної передньої елевації та внутрішньої ротації з дещо більшим обмеженням у разі виконання відкритої операції. У випадку застосування артроскопічної методики спостерігали збільшення обсягу зовнішньої ротації плеча і при його приведенні, і при відведенні порівняно з відкритою методикою.

3. Під час спостереження функції в ранньому післяопераційному періоді (перші 6 тижнів) зовнішня ротація плеча в положенні приведення та відведення була суттєво більшою у разі виконання артроскопічної операції Латарже.

4. Результати вказують на клінічно значущі переваги відновлення функції плечового суглоба, особливо зовнішньої ротації у разі застосування артроскопічної методики операції Латарже порівняно з відкритою технікою.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 01.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 18.06.2020

Відомості про авторів:

Головаха М. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2835-9333](https://orcid.org/0000-0003-2835-9333)

Щокін О. В., д-р мед. наук, доцент, професор каф. дитячої хірургії та анестезіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Кузнєцов Б. А., аспірант каф. травматології та ортопедії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6497-5948](https://orcid.org/0000-0001-6497-5948)

Information about the authors:

Holovakha M. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopaedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Shchokin O. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Kuznietsov B. A., MD, PhD student, Department of Traumatology and Orthopaedics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Головаха М. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Щёкин О. В., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. детской хирургии и анестезиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Кузнецов Б. А., аспирант каф. травматологии и ортопедии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список литературы

- [1] Allain J., Goutallier D., Glorion C. Long-Term Results of the Latarjet Procedure for the Treatment of Anterior Instability of the Shoulder*. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1998. Vol. 80. Issue 6. P. 841-852. <https://doi.org/10.2106/00004623-199806000-00008>
- [2] Is the two-dimensional computed tomography scan analysis reliable for coracoid graft positioning in Latarjet procedures? / J. Barth et al. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2017. Vol. 26. Issue 8. P. e237-e242. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.12.067>
- [3] Tissue on the Transferred Coracoid Graft After Latarjet Procedure: Histological and Morphological Findings / D. L. Haeni et al. *The American Journal of Sports Medicine*. 2019. Vol. 47. Issue 3. P. 704-712. <https://doi.org/10.1177/0363546618819825>
- [4] Anatomic measurements of the coracoid and its implication in the Latarjet procedure / J. Jagiasi, G. Yeotiawad, M. Bhoir, D. Sahu. *International Journal of Orthopaedics Sciences*. 2017. Vol. 3. Issue 4. P. 533-535. <https://doi.org/10.22271/ortho.2017.v3.i4h.71>
- [5] Can a Drill Guide Improve the Coracoid Graft Placement During the Latarjet Procedure? A Prospective Comparative Study With the Freehand Technique / J. Barth et al. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2017. Vol. 5. Issue 10. P. 2325967117734218. <https://doi.org/10.1177/2325967117734218>
- [6] Does the dynamic sling effect of the Latarjet procedure improve shoulder stability? A biomechanical evaluation / J. W. Giles et al. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2013. Vol. 22. Issue 6. P. 821-827. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2012.08.002>
- [7] Anterior shoulder stabilization by Bristow-Latarjet procedure in athletes: return-to-sport and functional outcomes at minimum 2-year follow-up / J. S. Beranger et al. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*. 2016. Vol. 26. Issue 3. P. 277-282. <https://doi.org/10.1007/s00590-016-1751-5>
- [8] Shoulder stabilization by modified Latarjet-Patte procedure: results at a minimum 10 years' follow-up, and role in the prevention of osteoarthritis / Y. Bouju et al. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2014. Vol. 100. Issue 4S. P. S213-S218. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2014.03.010>
- [9] Ninety-day complications following the Latarjet procedure / R. M. Frank et al. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2019. Vol. 28. Issue 1. P. 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.06.022>
- [10] Is the subscapularis normal after the open Latarjet procedure? An isokinetic and magnetic resonance imaging evaluation / A. Caubère et al. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2017. Vol. 26. Issue 10. P. 1775-1781. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2017.03.034>
- [11] Three-dimensional volume measurement of coracoid graft osteolysis after arthroscopic Latarjet procedure / D. L. Haeni et al. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2017. Vol. 26. Issue 3. P. 484-489. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.08.007>
- [12] Open versus arthroscopic Latarjet procedures for the treatment of shoulder instability: a systematic review of comparative studies / N. S. Horner et al. 2018. *BMC Musculoskeletal Disorders*. Vol. 19. Issue 1. P. 255. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2188-2>
- [13] Agneskirchner J., Lafosse L. Transfer des Processus coracoideus bei rezidivierender vorderer Instabilität am Schultergelenk. Die arthroskopische Latarjet-Technik. *Operative Orthopädie und Traumatologie*. 2014. Vol. 26. Issue 3. P. 296-306. <https://doi.org/10.1007/s00064-011-0052-8>
- [14] Boileau P., Mercier N., Old J. Arthroscopic Bankart-Bristow-Latarjet (2B3) Procedure: How to Do It and Tricks To Make it Easier and Safe.

The Orthopedic Clinics of North America. 2010. Vol. 41. Issue 3. P. 381-392. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2010.03.005>

- [15] Results of Modified Latarjet Reconstruction in Patients With Anterior Inferior Instability and Significant Bone Loss / S. S. Burkhart et al. *Arthroscopy*. 2007. Vol. 23. Issue 10. P. 1033-1041. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2007.08.009>
- [16] Lädermann A. Editorial Commentary: Arthroscopic Latarjet Shoulder Stabilization: Where Are We? Where Are We Going? *Arthroscopy*. 2017. Vol. 33. Issue 12. P. 2136-2138. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.08.277>
- [17] Comparison of arthroscopic and open Latarjet with a learning curve analysis / G. Cunningham, S. Benchouk, O. Kherad, A. Lädermann. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2016. Vol. 24. Issue 2. P. 540-545. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3910-3>
- [18] Comparative study of open and arthroscopic coracoid transfer for shoulder anterior instability (Latarjet)-computed tomography evaluation at a short term follow-up. Part II / B. Kordasiewicz et al. *International Orthopaedics*. 2018. Vol. 42. Issue 5. P. 1119-1128. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3739-0>
- [19] Preliminary clinical outcomes of Latarjet-Patte coracoid transfer by arthroscopy vs. open surgery: Prospective multicentre study of 390 cases / P. Metais et al. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2016. Vol. 102. Issue 8S. P. S271-S276. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2016.08.003>
- [20] Balg F., Boileau P. The instability severity index score. A simple pre-operative score to select patients for arthroscopic or open shoulder stabilisation. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*. 2007. Vol. 89-B. Issue 11. P. 1470-1477. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B11.18962>
- [21] The use of outcome scores in surgery of the shoulder / P. Harvie, T. C. Pollard, R. J. Chennagiri, A. J. Carr. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*. 2005. Vol. 87-B. Issue 2. P. 151-154. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B2.15305>
- [22] Rowe C. R. *The Shoulder*. New York : Churchill Livingstone, 1988. 673 p.
- [23] Rowe C. R. Prognosis in Dislocations of the Shoulder. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 1956. Vol. 38. Issue 5. P. 957-977. <https://doi.org/10.2106/00004623-195638050-00001>

References

- [1] Allain, J., Goutallier, D., & Glorion, C. (1998). Long-Term Results of the Latarjet Procedure for the Treatment of Anterior Instability of the Shoulder*. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 80(6), 841-852. <https://doi.org/10.2106/00004623-199806000-00008>
- [2] Barth, J., Neyton, L., Métais, P., Panisset, J. C., Baverel, L., Walch, G., Lafosse, L., & French Society of Arthroscopy. (2017). Is the two-dimensional computed tomography scan analysis reliable for coracoid graft positioning in Latarjet procedures? *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 26(8), e237-e242. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.12.067>
- [3] Haeni, D. L., Lafosse, T., Haggerty, C., Plath, J., Kida, Y., Sanchez-Brass, M., Wolf, F., Calvo, E., Müller, A. M., Barbero, A., & Lafosse, L. (2019). Tissue on the Transferred Coracoid Graft After Latarjet Procedure: Histological and Morphological Findings. *The American Journal of Sports Medicine*, 47(3), 704-712. <https://doi.org/10.1177/0363546618819825>
- [4] Jagiasi, J., Yeotiawad, G., Bhoir, M., & Sahu, D. (2017). Anatomic measurements of the coracoid and its implication in the Latarjet procedure. *International Journal of Orthopaedics Sciences*, 3(4), 533-535. <https://doi.org/10.22271/ortho.2017.v3.i4h.71>
- [5] Barth, J., Boutsidiadis, A., Neyton, L., Lafosse, L., & Walch, G. (2017). Can a Drill Guide Improve the Coracoid Graft Placement During the Latarjet Procedure? A Prospective Comparative Study With the Freehand Technique. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 5(10), Article 2325967117734218. <https://doi.org/10.1177/2325967117734218>
- [6] Giles, J. W., Boons, H. W., Elkinson, I., Faber, K. J., Ferreira, L. M., Johnson, J. A., & Athwal, G. S. (2013). Does the dynamic sling effect of the Latarjet procedure improve shoulder stability? A biomechanical evaluation. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 22(6), 821-827. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2012.08.002>
- [7] Beranger, J. S., Klouche, S., Bauer, T., Demoures, T., & Hardy, P. (2016). Anterior shoulder stabilization by Bristow-Latarjet procedure in athletes: return-to-sport and functional outcomes at minimum 2-year follow-up. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 26(3), 277-282. <https://doi.org/10.1007/s00590-016-1751-5>
- [8] Bouju, Y., Gadéa, F., Stanovici, J., Moubarak, H., & Favard, L. (2014). Shoulder stabilization by modified Latarjet-Patte procedure: results at a minimum 10 years' follow-up, and role in the prevention of osteoarthritis. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 100(4S), S213-S218. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2014.03.010>
- [9] Frank, R. M., Gregory, B., O'Brien, M., Bernardoni, E., Verma, N. N., Cole, B. J., Nicholson, G. P., & Romeo, A. A. (2019). Ninety-day com-

- plications following the Latarjet procedure. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 28(1), 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.06.022>
- [10] Caubère, A., Lami, D., Boileau, P., Parratte, S., Olivier, M., & Argenson, J. N. (2017). Is the subscapularis normal after the open Latarjet procedure? An isokinetic and magnetic resonance imaging evaluation. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 26(10), 1775-1781. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2017.03.034>
- [11] Haeni, D. L., Opsomer, G., Sood, A., Munji, J., Sanchez, M., Villain, B., Walch, G., Lafosse, L., & Société Française d'Arthroscopie. (2017). Three-dimensional volume measurement of coracoid graft osteolysis after arthroscopic Latarjet procedure. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 26(3), 484-489. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2016.08.007>
- [12] Horner, N. S., Moroz, P. A., Bhullar, R., Habib, A., Simunovic, N., Wong, I., Bedi, A., & Ayeni, O. R. (2018). Open versus arthroscopic Latarjet procedures for the treatment of shoulder instability: a systematic review of comparative studies. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 19(1), Article 255. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2188-2>
- [13] Agneskirchner, J., & Lafosse, L. (2014). Transfer des Processus coracoideus bei rezidivierender vorderer Instabilität am Schultergelenk. Die arthroskopische Latarjet-Technik. *Operative Orthopädie und Traumatologie*, 26(3), 296-306. <https://doi.org/10.1007/s00064-011-0052-8>
- [14] Boileau, P., Mercier, N., & Old, J. (2010). Arthroscopic Bankart-Bristow-Latarjet (2B3) Procedure: How to Do It and Tricks To Make it Easier and Safe. *The Orthopedic Clinics of North America*, 41(3), 381-392. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2010.03.005>
- [15] Burkhart, S. S., De Beer, J. F., Barth, J. R., Cresswell, T., Roberts, C., & Richards, D. P. (2007). Results of Modified Latarjet Reconstruction in Patients With Anteroinferior Instability and Significant Bone Loss. *Arthroscopy*, 23(10), 1033-1041. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2007.08.009>
- [16] Lädermann, A. (2017). Editorial Commentary: Arthroscopic Latarjet Shoulder Stabilization: Where Are We? Where Are We Going? *Arthroscopy*, 33(12), 2136-2138. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.08.277>
- [17] Cunningham, G., Benchouk, S., Kherad, O., & Lädermann, A. (2016). Comparison of arthroscopic and open Latarjet with a learning curve analysis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 24(2), 540-545. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3910-3>
- [18] Kordasiewicz, B., Kicinski, M., Malachowski, K., Wieczorek, J., Chaberek, S., & Pomianowski, S. (2018). Comparative study of open and arthroscopic coracoid transfer for shoulder anterior instability (Latarjet)-computed tomography evaluation at a short term follow-up. Part II. *International Orthopaedics*, 42(5), 1119-1128. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3739-0>
- [19] Metais, P., Clavert, P., Barth, J., Boileau, P., Brzoska, R., Nourissat, G., Leuzinger, J., Walch, G., Lafosse, L., & French Arthroscopic Society. (2016). Preliminary clinical outcomes of Latarjet-Patte coracoid transfer by arthroscopy vs. open surgery: Prospective multicentre study of 390 cases. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 102(8S), S271-S276. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2016.08.003>
- [20] Balg, F., & Boileau, P. (2007). The instability severity index score. A simple pre-operative score to select patients for arthroscopic or open shoulder stabilisation. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 89-B(11), 1470-1477. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.89B11.18962>
- [21] Harvie, P., Pollard, T. C., Chennagiri, R. J., & Carr, A. J. (2005). The use of outcome scores in surgery of the shoulder. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 87-B(2), 151-154. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B2.15305>
- [22] Rowe, C. R. (1988). *The Shoulder*. Churchill Livingstone.
- [23] Rowe, C. R. (1956). Prognosis in Dislocations of the Shoulder. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 38(5), 957-977. <https://doi.org/10.2106/00004623-195638050-00001>

Гнійний артрит грудино-ключичного суглоба та його ускладнення: тактика хірургічного лікування, результати відновлення

В. І. Перцов ^F, Я. В. Телушко ^{*A,B,D,E}, С. І. Савченко ^{B,C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

грудино-ключичний суглоб, гнійний артрит, хірургічне лікування.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 804-810

*E-mail: vv_telushko@ukr.net

Мета роботи – удосконалення лікувально-діагностичної тактики пацієнтів із гнійним артритом грудино-ключичного суглоба.

Матеріали та методи. Здійснили проспективне одноцентрове дослідження, в яке залучили 30 пацієнтів із гострим гнійним артритом грудино-ключичного суглоба та його ускладненнями. Пацієнтів поділили на 2 групи за способом виконання хірургічного втручання: основна – 20 хворих, прооперовані за хірургічною тактикою, яку запропонували; контрольна – 10 осіб.

Результати. Причиною гнійного запалення грудино-ключичного суглоба, остеомиєліту ключиці та ребер здебільшого ($n = 22$; 73,3 %) була гематогенна дисемінація мікробної інфекції на тлі супутніх захворювань. Критерії оцінювання безпосередніх результатів лікування, як-от тривалість операції, об'єм крововтрати, строки припинення ексудації та видалення дренажних трубок, час перебування в стаціонарі, динаміка змін маркерів запальної відповіді, в обох групах не мали вірогідної різниці.

Динаміка больового синдрому за ВАШ не відрізнялася на другу добу – 66,5 (65,0; 67,0) проти 64,5 (61,0; 69,0), $p = 0,201$. Аналогічний результат отримали на 5 добу – 49,5 (47,5; 54,0) проти 53,5 (51,0; 54,0), $p = 0,314$. Однак біль був вірогідно меншим в основній групі на 10 добу – 27,0 (23,5; 30,0) проти 37,5 (34,0; 39,0), $p = 0,005$. Повніше відновлення амплітуди рухів і вірогідно кращі функціональні результати за шкалою QuickDASH отримали в основній групі ($p = 0,017$).

Висновки. Діагностика гнійного артриту грудино-ключичного суглоба передбачає аналіз клінічної картини захворювання та результатів променевого методу діагностики. Активна хірургічна тактика та анатомічно обґрунтований вибір місця резекції ключиці дають змогу отримати хороші безпосередні результати. Комплексний підхід до діагностики та хірургічного лікування гнійного артриту грудино-ключичного суглоба, який запропонували, сприяє отриманню кращих функціональних результатів порівняно з традиційною багатоетапною тактикою.

Key words:

sternoclavicular joint, purulent arthritis, surgery.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 804-810

Sternoclavicular joint purulent arthritis and its complications: tactics of surgical treatment, results of restoration

V. I. Pertsov, Ya. V. Tielushko, S. I. Savchenko

Aim. To improve the treatment and diagnostic tactics in patients with sternoclavicular joint purulent arthritis.

Materials and methods. A prospective, single-center study was conducted which included 30 patients with acute purulent arthritis of the sternoclavicular joint and its complications. Patients were divided into 2 groups based on the operative technique: the main – 20 patients who were operated following the proposed surgical tactics, and the control – 10 patients.

Results. The cause of sternoclavicular joint purulent inflammation, clavicle and rib osteomyelitis was a hematogenous dissemination of microbial infection with concomitant diseases in most cases ($n = 22$; 73.3 %). The criteria for the short-term treatment results assessment such as the surgery duration, total blood loss, termination of exudation and removal of drainage tubes, length of hospital stay, the dynamics of changes in the inflammatory response markers did not differ significantly between the groups.

The dynamics of pain syndrome according to VAS did not differ on the second day 66.5 (65.0; 67.0) versus 64.5 (61.0; 69.0), $P = 0.201$. Similar result was obtained on day 5: 49.5 (47.5; 54.0) versus 53.5 (51.0; 54.0), $P = 0.314$. However, pain was significantly reduced in the main group on the 10th postoperative day 27.0 (23.5; 30.0) versus 37.5 (34.0; 39.0), $P = 0.005$. A much more restoration of the movement amplitude and better functional outcomes on the QuickDASH scale were obtained in the main group ($P = 0.017$).

Conclusions. Diagnosis of sternoclavicular joint purulent arthritis includes an analysis of the clinical picture of the disease and the results of radiologic imaging. Active surgical tactics and anatomically determined choice of the clavicle resection site provide good short-term results. The introduced comprehensive approach to the diagnosis and surgical treatment of sternoclavicular joint purulent arthritis facilitate obtaining better functional outcomes in comparison with traditional multi-stage tactics.

Ключевые слова:

грудино-ключичный сустав, гнойный артрит, хирургическое лечение.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 804-810

Гнойный артрит грудино-ключичного сустава и его осложнения: тактика хирургического лечения, результаты восстановления

В. И. Перцов, Я. В. Телушко, С. И. Савченко

Цель работы – совершенствование лечебно-диагностической тактики у больных с гнойным артритом грудино-ключичного сустава.

Материалы и методы. Проведено проспективное одноцентровое исследование, в которое включены 30 пациентов с острым гнойным артритом грудино-ключичного сустава и его осложнениями. Пациентов поделили на 2 группы по способу

выполнения хирургического вмешательства: основная – 20 больных, прооперированных в соответствии с предложенной хирургической тактикой; контрольная – 10 пациентов.

Результаты. Причиной гнойного воспаления грудино-ключичного сустава, остеомиелита ключицы и ребер в большинстве случаев ($n = 22$; 73,3 %) была гематогенная диссеминация микробной инфекции на фоне сопутствующих заболеваний. Критерии оценки непосредственных результатов лечения: продолжительность операции, объем кровопотери, сроки прекращения экссудации и удаления дренажных трубок, время пребывания в стационаре, динамика изменений маркеров воспалительного ответа – в обеих группах не имели достоверной разницы.

Динамика болевого синдрома по ВАШ не отличалась на вторые сутки – 66,5 (65,0; 67,0) против 64,5 (61,0; 69,0), $p = 0,201$. Аналогичный результат получен на 5 сутки – 49,5 (47,5; 54,0) против 53,5 (51,0; 54,0), $p = 0,314$. Однако боль достоверно меньше в основной группе на 10 сутки – 27,0 (23,5; 30,0) против 37,5 (34,0; 39,0), $p = 0,005$. Более полное восстановление амплитуды движений и лучшие функциональные результаты по шкале QuickDASH получены в основной группе ($p = 0,017$).

Выводы. Диагностика гнойного артрита грудино-ключичного сустава включает анализ клинической картины заболевания и результатов лучевых методов диагностики. Активная хирургическая тактика и анатомически обусловленный выбор места резекции ключицы позволяют получить хорошие непосредственные результаты. Предложенный комплексный подход к диагностике и хирургическому лечению гнойного артрита грудино-ключичного сустава способствует получению лучших функциональных результатов в сравнении с традиционной многоэтапной тактикой.

Запальне ураження грудино-ключичного суглоба (ГКС) – рідкісне захворювання, що потребує хірургічного лікування [1,2]. Інфекція ГКС асоційована насамперед із цукровим діабетом, ін'єкційною наркотичною залежністю, лікуванням імуносупресорами, ревматичними хворобами [2–5].

На початкових етапах розвитку хвороби локальні зміни незначні, а диференційний ряд болю в ділянці суглоба включає нехірургічні захворювання [6,7]. Для діагностики використовують різні методи дослідження, передусім променеві, однак з'ясування специфічних для захворювання змін викликає певні труднощі [5,6,8,9].

Суперечливим є також ставлення до хірургічної тактики. Так, деякі автори використовують етапне лікування: консервативне – на стадії серозного запалення; розкриття капсули суглоба з дренуванням гною та масованою антибактеріальною терапією. Інші дослідники схиляються до активніших резекцій ключиці, грудини та ребер [10–13]. Післяопераційне закриття рани може бути первинним [4], відтермінованим [5] і вторинним, зокрема з використанням VAC-терапії [12,13].

З огляду на локалізацію процесу та резекційні методи лікування важливі реабілітація хворих із відновленням функціональних можливостей верхньої кінцівки та запобігання розвитку хронічного запального процесу, яке тим більше потребує повторних оперативних утручань [5,11,14].

Мета роботи

Удосконалення лікувально-діагностичної тактики в пацієнтів із гнійним артритом грудино-ключичного суглоба.

Матеріали і методи дослідження

У проспективне одноцентрове дослідження залучили 30 пацієнтів із гострим гнійним артритом грудино-ключичного суглоба та його ускладненнями: флегмоною ший та клітковинних просторів грудної стінки, верхнім медіастинітом, хронічним остеомиєлітом ключиці та/або ребер. Показання до резекції ключиці, грудини та/або ребер: руйнування капсули суглоба, гнійна деструкція хрящової поверхні суглоба та/або кісткової тканини, хронічний запальний процес, джерелом якого є елементи суглоба.

Пацієнтів поділили на 2 групи за способом виконання хірургічного втручання: основна – 20 хворих, яких прооперували згідно з запропонованою хірургічною тактикою; контрольна – 10 осіб. За ключовими параметрами групи хворих статистично не відрізнялися (табл. 1).

Попередній аналіз віддалених (від 3 місяців до 3 років) результатів резекцій (пацієнти групи контролю) з приводу гнійного артриту грудино-ключичного суглоба та асоційованого з ним остеомиєліту грудини, ключиці та ребер показав незадовільні результати: розвиток рецидиву остеомиєліту – у 3 осіб; недостатня ефективність і тривалий термін неспецифічної протизапальної терапії після розкриття гнійника без резекції кісткових структур – у 2 хворих; функціональні обмеження рухливості верхньої кінцівки – у 3 пацієнтів; ушкодження магістральних судин на межі резекції – 1 особа. Ці фактори зумовили необхідність визначити можливості для отримання кращих результатів у цих хворих шляхом оптимізації лікувально-діагностичної тактики.

Використавши променевий (рентгенографія, комп'ютерна томографія), ультразвуковий методи дослідження, до операції встановили межі поширення запального процесу, характер і ступінь ураження навколишніх тканин та органів. У випадках загострення хронічного остеомиєліту з наявністю нориці до променевої діагностики додавали дослідження із введенням водорозчинного контрастного засобу, фістулографію для встановлення джерела запального процесу, здійснювали мікробіологічне дослідження виділень із нориці для з'ясування мікрофлори та чутливості до антибактеріальних препаратів. Протягом передопераційного обстеження всім хворим виконували клініко-біохімічне дослідження, ЕКГ, спірометрію, оцінювали анестезіологічний ризик за ASA; за наявності ознак генералізованої інфекції виконували бактеріологічне дослідження крові.

Відмінність техніки оперативного втручання у групах полягала в місці перетину ключиці під час її резекції. В основній групі це була межа між проксимальною третьою та серединою ключиці, а в контрольній – у межах проксимальної третини ключиці (рис. 1, 2) [15].

Розтин шкіри починали на 2 см назовні від середини ключиці уздовж її осі з L-подібним продовженням по середній лінії грудини до міжреберного проміжку, наступного за ураженим ребром. За наявності норицевого ходу його контрастували сумішшю розчинів діамантового

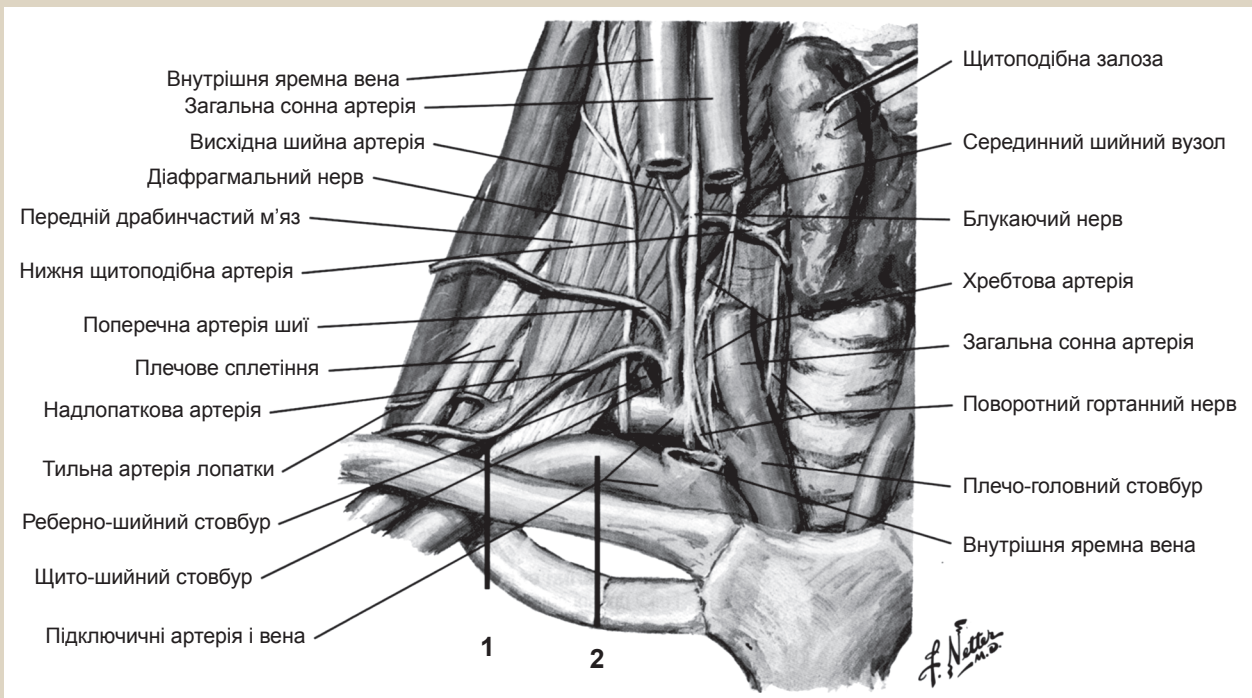


Рис. 1. Анатомія бічного трикутника шиї та ключиці (за Неттером, 2019):

1. Місце перетину ключиці в основній групі. 2. Місце перетину ключиці в контрольній групі.

Таблиця 1. Характеристика груп хворих

Показник, одиниці вимірювання	Основна група, абс. (%)	Контрольна група, абс. (%)	p
Кількість, осіб	20	10	
Вік, роки	41,0 (32,0; 66,0)	35,5 (27,0; 55,0)	0,49
Чоловіки	15 (75,0)	8 (80,0)	0,57
Супутня патологія (ІХС, гіпертонічна хвороба, ХОЗЛ), n (%)	16 (80,0)	9 (90,0)	0,45
Цукровий діабет, n (%)	9 (45,0)	4 (40,0)	0,44
Наркоманія, n (%)	7 (35,0)	5 (50,0)	0,44



Рис. 2. Рентгенограма лівої ключиці після її резекції в середній третині.

зеленого з 3 % перекисом водню 1:5. Висічення нориці до джерела її походження виконували без розкриття просвіту. Для спрощення маніпуляцій і підвищення безпечності спочатку виконували артротомію, далі підокісно виділяли ключицю до середини, де її і перетинали.

Наступний етап – відкриття доступу до уражених передніх відрізків ребер (або першого ребра) шляхом відсічення грудинної порції великого грудного м'яза. Ребра виділяли підокісно, за необхідності перетинали в середині хрящової частини з наступною екзартикуляцією в грудино-реберних суглобах і перетином, обов'язково в кістковій частині. Довжину резекції ребра з'ясували за даними макроскопічних змін кісткового мозку та кісткової тканини на зрізі: прозорий рожевий колір і тверда кістка свідчили про відсутність запальної реакції та достатність відступу від меж вогнища. Резекцію руків'я грудини та частини тіла виконували у разі їх гнійного ураження. Межі резекції встановлювали за такими ознаками: рожевий кістковий мозок на зрізі, відсутність секвестрів і гнійних нориць. Руйнування суглобових поверхонь на грудині – обов'язковий етап резекції за відсутності макроскопічних змін грудини. Вивільнення гною з фасціальних просторів виконували протягом резекції кісток, поетапно, з промиванням антисептичними розчинами (хлоргексидин, декасан, мірамистин, перекис водню тощо).

У випадку поширення на чималу відстань від місця резекції застосовували розтини, що випереджають флегмону, потім ці розтини використовували для дренирування. Дренажні трубки з 3–4 бічними отворами встановлювали у верхньому та нижньому полюсах через контрапертури за принципом проведення проточного зрошування гнійної рани. Для закриття дефекту, що виникав після резекції кісткових структур, використовували грудну порцію



Рис. 3. Вигляд хворого до та після оперативного лікування з хронічним остеомієлітом правої ключиці та 1–2 ребер справа, норицева форма.

великого грудного м'яза. Кінці ребер, що виходять у рану, закривали окістям із попереднім введенням у губчасту тканину кістки розчину антибіотика широкого спектра. Рану зашивали наглухо після ретельного зрошування та видалення дрібних фрагментів кісток і хрящів.

В окремих занедбаних випадках для ліквідації дефекту тканин у ділянці норицевого ходу вдавалися до пластики клаптем на ніжці (рис. 3).

Інтенсивність больового синдрому визначали за візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ) [16]. Якщо значення цього показника становить понад 75 мм, біль вважали сильним, від 45 мм до 74 мм – помірним, від 5 мм до 44 мм – слабким. Якщо показники дорівнюють менше ніж 4 мм, вважали, що болю немає. Больовий синдром оцінювали протягом 10 днів післяопераційного періоду 4 рази на добу, для аналізу обирали середнє значення за 2, 5 і 10 добу.

Для оцінювання віддалених результатів лікування використовували обсяг рухів і відновлення функції верхньої кінцівки (через 3 місяці), рецидиви захворювання протягом спостереження тривалістю 3 роки. Для об'єктивізації відновлення функції верхньої кінцівки визначали кути рухів верхньої кінцівки, вимірюючи їх у плечовому суглобі, кількісну характеристику порушень функції верхньої кінцівки за шкалою QuickDASH [13].

Шкала QuickDASH дає змогу оцінити результати відновлення функції верхньої кінцівки у віддаленому періоді, бальний результат визначали за двома компонентами: розділ для порушень/симптомів (11 параметрів, від 1 до 5 балів) та необов'язковий спортивний/музичний або робочий модулі з високою ефективністю (4 параметри, від 1 до 5 балів). Більша кількість балів відповідає більшим розладам рухів. Хворих опитували через 3 місяці після операції, коли у пацієнтів з'являється досвід, що потрібний для відповіді на специфічні питання другого модуля (праця, ігри та специфічні рухи).

Результати

Безпосередні результати лікування залежали від поширеності запального процесу, характеру поєднання супутніх запальних змін у середостінні, кісткових структурах ділянки, прилеглий паренхімі легень і клітковинних просторах грудної стінки. Безумовно, важливе значення мала ефективність антибактеріальної терапії відповідно до чутливості флори, що виявлена. Інформативність

бактеріологічного дослідження пов'язана з терміном, що минув від початку захворювання, та тривалістю лікування. Бактеріологічні дослідження мали позитивний результат у 4 (40 %) пацієнтів групи контролю та 11 (55 %) основної групи (*S. aureus* та/або *P. aeruginosa*). Такі результати, на нашу думку, зумовлені дією антибактеріальних препаратів, які були призначені на догоспітальному етапі, а різниця за кількістю позитивних засівів в основній групі пов'язана з активнішою хірургічною тактикою, пріоритетним використанням широкої одномоментної резекції та одночасним бактеріологічним дослідженням до призначення антибактеріального лікування.

Критерії оцінювання безпосередніх результатів лікування, як-от тривалість операції, об'єм крововтрати, термін припинення ексудації, час видалення дренажних трубок, час перебування у стаціонарі, динаміка змін маркерів запальної відповіді, не мали вірогідної різниці у групах дослідження, оскільки метод, що запропонували, не впливав на ці показники лікування (табл. 2).

Важливий параметр перебігу післяопераційного періоду – динаміка больового синдрому за ВАШ. У хворих обох груп інтенсивність болю (рис. 2), не відрізнялася на другу добу – 66,5 (65,0; 67,0) проти 64,5 (61,0; 69,0), $p = 0,201$. Аналогічні показники отримали на п'яту добу – 49,5 (47,5; 54,0) проти 53,5 (51,0; 54,0), $p = 0,314$. Відсутність статистичних відмінностей пояснюється тим, що джерелом ноцицептивної аферентації в цей період є операційна рана, а її розмір та об'єм пошкоджених тканин у групах зіставні. Після згасання запалення в ділянці рани, часткової репарації в зоні втручання та зменшення ефекту гіпералгезії, основним джерелом больової стимуляції під час збільшення навантаження стає латеральний фрагмент ключиці, що залишений. Через видалення проксимальної частки, а отже й однієї з точок фіксації ключиці, її більша змішуваність під час рухів верхньої кінцівки з боку ураження призводить до травмування навколишніх тканин, спотворює скорочення м'язів плечового поясу. Зміна місця перетину ключиці в пацієнтів основної групи менш негативно впливає на порушення обсягу руху та інтенсивність больового синдрому порівняно з показниками пацієнтів контрольної групи: на 10 добу – 27,0 (23,5; 30,0) проти 37,5 (34,0; 39,0), $p = 0,005$.

Вивчення віддалених результатів лікування показало відновлення амплітуди рухів і вірогідно кращі функціональні результати в основній групі за шкалою QuickDASH ($p = 0,017$); у контрольній групі амплітуда

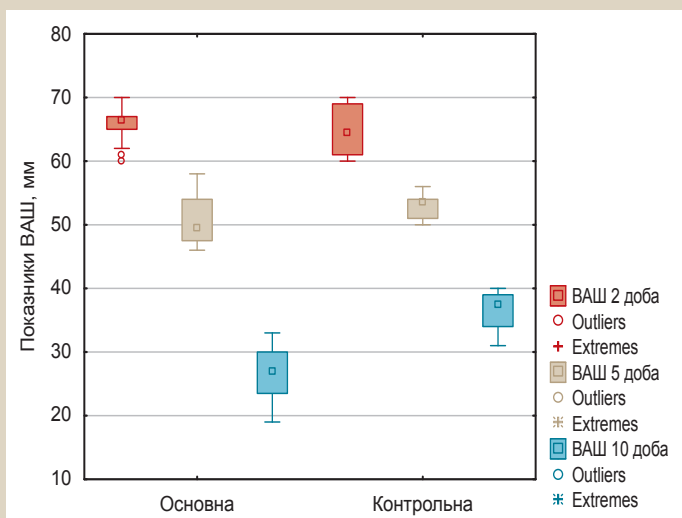


Рис. 4. ВАШ у післяопераційному періоді.

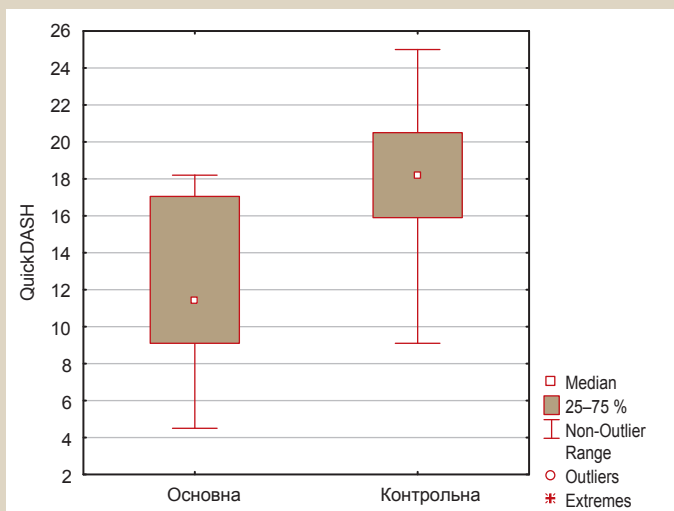


Рис. 5. Показники у групах за шкалою QuickDASH (p = 0,017).

Таблиця 2. Безпосередні результати в основній і контрольній групах

Показники, одиниці вимірювання	Основна	Контрольна	p
Тривалість операції, хв	84,5 (81,0; 87,5)	79,5 (76,0; 85,0)	0,103
Об'єм крововтрати, мл	62,5 (56,0; 69,5)	61,5 (51,0; 67,0)	0,615
Термін припинення ексудації, доба	6,0 (4,5; 8,5)	5,0 (4,0; 8,0)	0,301
Видалення дренажів, доба	6,5 (5,0; 9,0)	6,0 (5,0; 8,0)	0,495
Перебування у стаціонарі, доба	12,0 (12,0; 13,5)	14,0 (12,0; 14,0)	0,194
Лейкоцитоз, $\times 10^3/\text{мл}$	8,4 (7,8; 9,4)	9,4 (8,5; 10,1)	0,118
ШОЕ, мм/год	28,5 (24,0; 41,5)	32,5 (24,0; 35,0)	0,809
СРБ, мг/л	9,2 (6,5; 11,65)	10,9 (8,7; 12,1)	0,391
Кількість післяопераційних ускладнень, n	2 (10,0 %)	2 (20 %)	0,407

Таблиця 3. Кути рухів у плечовому суглобі

	Основна	Контрольна	p
Згинання	82,0° (78,0°; 83,0°)	77,5° (77,0°; 78,0°)	0,018
Розгинання	41,0° (39,0°; 42,0°)	37,0° (35,0°; 38,0°)	0,02
Відведення	155,5° (151,5°; 158,0°)	149,0° (148,0°; 150,0°)	0,012

рухів менша (табл. 3) та вищі показники порушення функції верхньої кінцівки (рис. 3). Менша інтенсивність больового синдрому в післяопераційному періоді сприяла ранньому початку (з 5–7 дня) повноцінної функціональної реабілітації (активні та пасивні рухи, масаж) і кращому відновленню.

Рецидив захворювання (хронічний остеомиєліт), за 3 роки спостереження в основній групі визначили в 1 (5,0 %), контрольній – 3 (30,0 %) осіб, що не мало статистично вірогідної різниці (p = 0,095). Цей факт, імовірно, пов'язаний із малими розмірами вибірки та потребує дальших досліджень. Сприятливі умови для хронізації процесу створюють і патогенез хвороби (головним чином із гематогенним поширенням інфекції), і наявність наявність супутніх захворювань, що впливають на імунний статус хворого. Цей аспект проблеми надалі потребує вивчення та впливає на якість життя в віддаленому періоді.

Обговорення

Причиною гнійного запалення грудино-ключичного суглоба, остеомиєліту ключиці та ребер здебільшого (n = 22, 73,3 %) була гематогенна дисемінація мікробної інфекції на тлі супутніх захворювань. У 4 (13,3 %) випадках наявний взаємозв'язок із зовнішнім травматичним впливом, а в решті випадків вірогідно встановити причини захворювання не вдалося.

Розвиток захворювання в пацієнтів розпочинався повільно, з появи помірного больового відчуття у проєкції суглоба (n = 28, 93,3 %). Впродовж тижня хворі відзначали появу гіперемії (n = 27, 90,0 %), набряку (n = 20, 66,7 %), еквівалентом якого можна вважати згладження контурів і структур бічного трикутника шиї та підключичної ділянки (n = 6, 16,7 %). Обмеження рухів верхньої кінцівки впродовж 7 днів від початку захворювання відзначали 2/3 (66,7 %) хворих. З 10 до 14 доби захворювання у 22 (73,3 %) хворих клінічна картина характерна для гнійного запального процесу з ознаками інтоксикації (лихоманка, озноб, пітливість, постійний біль, який «пульсує»), спостерігали поширення процесу на навколишню клітковину міжфасціальних просторів, реактивний пульмоніт, лімфаденіт, медіастиніт. Деяко сповільнений розвиток клінічної картини спостерігали за наявності фонових захворювань: цукрового діабету (n = 13, 43,3 %), наркоманії (n = 12, 40 %). На нашу думку, це пов'язано з порушеною реактивністю організму хворого.

Рентгенологічне обстеження хворих на початку захворювання не показало (n = 19, 63,3 %) специфічні зміни в ділянці суглоба, ключиці, грудини та ребер. Тільки за наявності істотних змін на тлі тривалого запального процесу стає помітна періостальна реакція (n = 8, 26,6 %), «узурція» країв (n = 4, 13,4 %), деструкція (n = 6, 16,7 %) та кісткові секвестри (n = 3, 10,0 %), зміна конгруентності суглобових поверхонь (n = 4, 13,4 %). Таку симптоматику визначали в різному поєднанні. За наявності зовнішньої норичі (n = 6, 16,7 %) стає можливим виконання фістулографії водорозчинним контрастним засобом, що дає змогу підтвердити джерело інфекції та прогнозувати характер оперативного втручання.

Ультразвукове дослідження (УЗД) в ділянці суглоба та грудної стінки дає неспецифічну інформацію про серозну стадію захворювання ($n = 12, 40,0 \%$): болючість під час доторку датчиком, набряк м'яких тканин та окістя, асиметрію товщини шкіри, що проявлялося сонографічно як гіпоехогенні смуги біля стерального кінця окістя ключиці, а також фасції прилеглих м'язів. У м'яких тканинах виявляли гіперваскуляризацію в режимі кольорового доплерівського картування. Під час компресії датчиком у проєкції суглоба спостерігали помірну болючість. Однак на цій стадії захворювання пацієнти, як правило, не звертаються до спеціаліста, і процес прогресує. Гнійна фаза запалення проявлялася сонографічно. У розпалі ($n = 18, 60 \%$) захворювання УЗД може показати скупчення гною в м'яких тканинах, його поширення, істотні деструктивні зміни кісток: екссудат, що розташовується періартикулярно, стає гетероехогенним; звукопровідність субкортикальних шарів ключиці, які прилягають до суглоба, збільшується; у періартикулярних відділах ключиці виникають гіпоехогенні ділянки – тонкі поодинокі лінії, що спрямовані вздовж суглобової поверхні.

Комп'ютерна томографія (КТ) шиї та грудної клітки ($n = 27, 90,0 \%$) має найінформативніший характер із чіткою локалізацією джерела, виявленням характеру та площі поширення гнійного процесу, з'ясуванням залучення сусідніх структур у плевральній порожнині та середостінні. Деяко суперечливі дані за результатами КТ виявляють у разі серозного запалення, коли наявні тільки зміни, що характеризуються як набряк періартикулярних тканин.

За даними фахової літератури, магнітно-резонансна томографія має суттєві переваги за інформативністю та специфічністю під час діагностики патології, що вивчали. Однак у клініці не було можливості виконати таке дослідження, а наявних даних недостатньо для системного аналізу в нашому дослідженні ($n = 6, 16,7 \%$).

Остаточний діагноз встановлювали за результатами комплексного обстеження: загального огляду, визначення супутньої патології, результатів лабораторних і додаткових методів обстеження.

Результати дослідження дали змогу сформулювати такі положення лікувально-діагностичної програми:

- для діагностики на ранніх етапах артриту грудно-ключичного суглоба слід використовувати комплекс променевих методів діагностики, зіставляючи результати із наявними супутніми захворюваннями, анамнезом хвороби;

- оцінювання результатів променевих методів діагностики дає можливість встановити поширеність запального процесу навколо суглоба у клітковинних просторах і прилеглих ребрах, а отже планувати обсяг оперативного втручання;

- під час виконання операції слід надавати перевагу видаленню структурних елементів суглоба (суглобові поверхні) з резекцією ключиці в ділянці, що наближена до її середини, та частини руків'я груднини, у разі поширення гнійного процесу – ребер з обов'язковим повним видаленням хрящової частини;

- зменшення больового відчуття внаслідок меншої травматизації навколишніх тканин у післяопераційному періоді сприяє прискоренню реабілітації хворих

та отриманню кращих функціональних результатів у коротші терміни.

Аналіз відомостей фахової літератури та власний досвід використання консервативної тактики в лікуванні артриту грудно-ключичного суглоба, виконання розтину капсули суглоба, часткових резекцій запалених кісток та/або секвестрехтомії – переконливі докази необхідності систематизації результатів, які отримали. Встановили: крім безпосередніх ускладнень лікування (недостатня ефективність і тривалий термін неспецифічної проти-запальної терапії після розкриття гнійника без резекції кісткових структур, травмування магістральних судин у краю резекції), суттєво обмежують якість життя хворих такі відтерміновані ускладнення, як функціональне обмеження рухливості верхньої кінцівки та розвиток рецидиву остеомієліту. Саме завдяки анатомічному обґрунтуванню способу резекції ключиці, на наш погляд, вдалося запобігти травмуванню підключичних судин у післяопераційному періоді у хворих основної групи та досягти статистично вірогідно ($p = 0,017$) кращого функціонального результату, зважаючи на обсяг рухів верхньої кінцівки у віддалені терміни. Спосіб, який запропонували, завдяки перетину ключиці в її середині також віддаляє кінець резекції кістки від зони гнійного запалення тканин і запобігає його інфікуванню з наступним рецидивом остеомієліту. Хоча в межах дослідження не виявили статистично достовірну різницю щодо рецидиву остеомієліту, ці відомості можна надалі перевірити на більшій кількості випадків.

Отже, активніша тактика ведення таких хворих із комплексним аналізом результатів діагностичних методів, одноетапного розширеного втручання з анатомічним і функціонально обґрунтованим обсягом операції дали змогу досягти кращого відновлення функції верхньої кінцівки з боку ураження у хворих основної групи протягом тривалого спостереження.

Висновки

1. Діагностика гнійного артриту грудно-ключичного суглоба складається з аналізу клінічної картини захворювання та порівняння результатів променевих методів діагностики.

2. Активна хірургічна тактика та анатомічно обґрунтований вибір місця резекції ключиці дають змогу отримати хороші безпосередні результати.

3. Комплексний підхід до діагностики та хірургічного лікування гнійного артриту грудно-ключичного суглоба та його ускладнень, який запропонували, сприяє отриманню кращих функціональних результатів порівняно з традиційною багатоетапною тактикою.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні функціональних результатів оперативного лікування та розробленні методів їхнього поліпшення на основі результатів багатоцентрових досліджень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 15.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 30.06.2020

Відомості про авторів:

Перцов В. І., д-р мед. наук, професор, зав. каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-9285-6938](https://orcid.org/0000-0001-9285-6938)

Телушко Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0745-6698](https://orcid.org/0000-0002-0745-6698)

Савченко С. І., канд. мед. наук, асистент каф. медицини катастроф, військової медицини та нейрохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4822-2556](https://orcid.org/0000-0002-4822-2556)

Information about authors:

Pertsov V. I., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Catastrophes, Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tielushko Ya. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Catastrophes, Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Savchenko S. I., MD, PhD, Assistant of the Department of Medical Catastrophes, Military Medicine and Neurosurgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Перцов В. И., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. медицины катастроф, военной медицины и нейрохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Телушко Я. В., канд. мед. наук, доцент каф. медицины катастроф, военной медицины и нейрохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Савченко С. И., канд. мед. наук, ассистент каф. медицины катастроф, военной медицины и нейрохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Sternooclavicular Joint Infections: Improved Outcomes With Myocutaneous Flaps / B. Ali et al. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2020. Vol. 32. Issue 2. P. 369-376. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.12.007>
- [2] Tapscott D. C., Benham M. D. Sternooclavicular Joint Infection. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing, 2020. URL : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551721/?report=reader#_NBK551721_pubdet
- [3] Opoku-Agyeman J., Matera D., Simone J. Surgical configurations of the pectoralis major flap for reconstruction of sternoclavicular defects: a systematic review and new classification of described techniques. *BMC Surgery*. 2019. Vol. 19. Issue 1. P. 136. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0604-7>
- [4] Reconstruction of sternoclavicular defect with completely detached pectoralis major flap / J. Opoku-Agyeman, S. Perez, A. Behnam, D. Matera. *Journal of Surgical Case Reports*. 2019. Vol. 2019. Issue 4. P. rjz122. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz122>
- [5] Surgical management of sternoclavicular joint septic arthritis / A. von Glinski et al. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2019. Vol. 10. Issue 2. P. 406-413. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.05.001>
- [6] Kawashiri S. Y., Edo Y., Kawakami A. Early Detection of Inflammation and Joint Destruction Revealed by Ultrasound in a Patient with Sternooclavicular Septic Arthritis. *Internal Medicine*. 2019. Vol. 58. Issue 6. P. 865-869. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1782-18>
- [7] MRI findings for unilateral sternoclavicular arthritis: differentiation between infectious arthritis and spondyloarthritis / B. S. Kang et al. *Skeletal Radiology*. 2019. Vol. 48. Issue 2. P. 259-266. <https://doi.org/10.1007/s00256-018-3023-4>
- [8] Sternooclavicular Joint Infection Presenting as Nonspecific Chest Pain / S. A. McAninch et al. *The Journal of Emergency Medicine*. 2018. Vol. 54. Issue 2. P. 229-231. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.11.026>
- [9] Treatment for sternoclavicular joint infections: a multi-institutional study / A. Murga et al. *Journal of Thoracic Disease*. 2017. Vol. 9. Issue 6. P. 1503-1508. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.05.76>
- [10] Schipper P., Tieu B. H. Acute Chest Wall Infections. Surgical Site Infections, Necrotizing Soft Tissue Infections, and Sternooclavicular Joint Infection. *Thoracic Surgery Clinics*. 2017. Vol. 27. Issue 2. P. 73-86. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2017.01.001>
- [11] A three-stage procedure using bone transportation for the treatment of sternoclavicular infectious arthritis / H. Chen et al. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2016. Vol. 11. Issue 1. P. 152. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0480-0>

- [12] Clinical Effectiveness of Negative Pressure Wound Therapy Following Surgical Resection of Sternooclavicular Joint Infection: A Case Report / M. Nguyen, S. D. Moffatt-Bruce, R. E. Merritt, D. M. D'Souza. *Cureus*. 2016. Vol. 8. Issue 10. P. e815. <https://doi.org/10.7759/cureus.815>
- [13] Surgical Management of Sternooclavicular Joint Infections / S. S. Kachala et al. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016. Vol. 101. Issue 6. P. 2155-2160. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.054>
- [14] Sternooclavicular joint septic arthritis with chest wall abscess in a healthy adult: a case report / Y. Tanaka et al. *Journal of Medical Case Reports*. 2016. Vol. 10. Issue 1. P. 69. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0856-0>
- [15] Whitlark J. D., Kirolos J. A., Jackson S. M. Simplified Method for Treating Osteomyelitis of the Sternooclavicular Joint. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2016. Vol. 101. Issue 3. P. 1211-1212. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.08.053>
- [16] Behandlungsstrategie der septischen Arthritiden des Sternooclavikulargelenks / O. Kuhtin et al. *Zentralblatt für Chirurgie*. 2015. Vol. 140. Suppl. 1. P. S16-S21. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382922>

References

- [1] Ali, B., Shetty, A., Qeadan, F., Demas, C., & Schwartz, J. D. (2020). Sternooclavicular Joint Infections: Improved Outcomes With Myocutaneous Flaps. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 32(2), 369-376. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2019.12.007>
- [2] Tapscott, D. C., & Benham, M. D. (2020). Sternooclavicular Joint Infection. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551721/?report=reader#_NBK551721_pubdet
- [3] Opoku-Agyeman, J., Matera, D., & Simone, J. (2019). Surgical configurations of the pectoralis major flap for reconstruction of sternoclavicular defects: a systematic review and new classification of described techniques. *BMC Surgery*, 19(1), Article 136. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0604-7>
- [4] Opoku-Agyeman, J., Perez, S., Behnam, A., & Matera, D. (2019). Reconstruction of sternoclavicular defect with completely detached pectoralis major flap. *Journal of Surgical Case Reports*, 2019(4), Article rjz122. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz122>
- [5] von Glinski, A., Yilmaz, E., Rausch, V., Koenigshausen, M., Schildhauer, T. A., Seybold, D., & Geßmann, J. (2019). Surgical management of sternoclavicular joint septic arthritis. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 10(2), 406-413. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.05.001>
- [6] Kawashiri, S. Y., Edo, Y., & Kawakami, A. (2019). Early Detection of Inflammation and Joint Destruction Revealed by Ultrasound in a Patient with Sternooclavicular Septic Arthritis. *Internal Medicine*, 58(6), 865-869. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1782-18>
- [7] Kang, B. S., Shim, H. S., Kwon, W. J., Lim, S., Park, G. M., Lee, T. Y., & Bang, M. (2019). MRI findings for unilateral sternoclavicular arthritis: differentiation between infectious arthritis and spondyloarthritis. *Skeletal Radiology*, 48(2), 259-266. <https://doi.org/10.1007/s00256-018-3023-4>
- [8] McAninch, S. A., Smithson, C., Juergens, A. L., Collins, J. N., & Nanda, A. (2018). Sternooclavicular Joint Infection Presenting as Nonspecific Chest Pain. *The Journal of Emergency Medicine*, 54(2), 229-231. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.11.026>
- [9] Murga, A., Copeland, H., Hargrove, R., Wallen, J. M., & Zaher, S. (2017). Treatment for sternoclavicular joint infections: a multi-institutional study. *Journal of Thoracic Disease*, 9(6), 1503-1508. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.05.76>
- [10] Schipper, P., & Tieu, B. H. (2017). Acute Chest Wall Infections. Surgical Site Infections, Necrotizing Soft Tissue Infections, and Sternooclavicular Joint Infection. *Thoracic Surgery Clinics*, 27(2), 73-86. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2017.01.001>
- [11] Chen, H., Ji, X., Hao, M., Zhang, Q., & Tang, P. (2016). A three-stage procedure using bone transportation for the treatment of sternoclavicular infectious arthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 11(1), Article 152. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0480-0>
- [12] Nguyen, M., Moffatt-Bruce, S. D., Merritt, R. E., & D'Souza, D. M. (2016). Clinical Effectiveness of Negative Pressure Wound Therapy Following Surgical Resection of Sternooclavicular Joint Infection: A Case Report. *Cureus*, 8(10), Article e815. <https://doi.org/10.7759/cureus.815>
- [13] Kachala, S. S., D'Souza, D. M., Teixeira-Johnson, L., Murthy, S. C., Raja, S., Blackstone, E. H., & Raymond, D. P. (2016). Surgical Management of Sternooclavicular Joint Infections. *The Annals of Thoracic Surgery*, 101(6), 2155-2160. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.054>
- [14] Tanaka, Y., Kato, H., Shirai, K., Nakajima, Y., Yamada, N., Okada, H., Yoshida, T., Toyoda, I., & Ogura, S. (2016). Sternooclavicular joint septic arthritis with chest wall abscess in a healthy adult: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 10(1), Article 69. <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0856-0>
- [15] Whitlark, J. D., Kirolos, J. A., & Jackson, S. M. (2016). Simplified Method for Treating Osteomyelitis of the Sternooclavicular Joint. *The Annals of Thoracic Surgery*, 101(3), 1211-1212. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.08.053>
- [16] Kuhtin, O., Schmidt-Rohlfing, B., Dittrich, M., Lampl, L., Hohls, M., & Haas, V. (2015). Behandlungsstrategie der septischen Arthritiden des Sternooclavikulargelenks. *Zentralblatt für Chirurgie*, 140(Suppl. 1), S16-S21. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382922>

Геопатогенні зони й онкологічна захворюваність населення

М. П. Гребняк^{А-F}, О. В. Кірсанова^{В, С}, В. В. Таранов^{*В}

Запорізький державний медичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – встановлення впливу геопатогенної зони на онкологічну захворюваність населення.

Матеріали та методи. Вивчили онкологічну захворюваність населення за 12-річний період. Основна група населення (149,6 тис.) мешкала на території Оріхово-Павлоградської шовної зони Українського кристалічного щита. Контрольна група населення (129,5 тис.) мешкала в Приазовській береговій рівнині. Оцінили відношення шансів (OR), етіологічний ризик захворюваності (EF), відносний ризик із 95 % довірчим інтервалом. Статистичне опрацювання здійснили за допомогою пакета статистичного аналізу на базі Microsoft Excel.

Результати. Оріхово-Павлоградська шовна зона розривних порушень літосфери між Приазовським та Середньо-Дніпровським мікроконтинентами – потужна геомагнітна територія, специфічними ризиками якої є аномалії електропровідності, підвищені електромагнітні поля, радон. На підвищений ризик проживання в названій геопатогенній зоні вказують накопичення на розломних бар'єрах токсичних речовин (Zn, Cr, Ni, Co, Mo) і високоенергетичних флюїдів. У жителів шовної зони розривних порушень Українського кристалічного щита порівняно з контрольною зоною визначили вищу захворюваність на злоякісні новоутворення (368,7 вип./100 тис. проти 295,2 вип./100 тис.; $p < 0,01$). Проживання в геопатогенній зоні збільшує ризик онкозахворюваності в усього населення (OR 1,4; 95 % CI 1,1–2,2, $p < 0,05$), працездатних осіб (OR 1,7; 95 % CI 1,1–2,6, $p < 0,05$) і населення старшого віку (OR 1,5; 95 % CI 1,1–2,3, $p < 0,05$). Етіологічна частка геопатогенного фактора в розвитку онкозахворювань найбільша для працездатного населення (EF 32,7 %, 95 % CI 28,1–44,2, $p < 0,05$).

Висновки. Природні геологічні зони як фактор, що постійно впливає на організм людини, суттєво відрізняються за геофізичними й геохімічними властивостями. У шовній зоні Українського кристалічного щита порівняно з Приазовською береговою рівниною наявний вірогідно більший геопатогенний вплив. У ній зареєстрована вища захворюваність на злоякісні новоутворення як серед усього населення, працездатних осіб, так і серед населення старшого віку.

Ключові слова:

фактори ризику, онкологія, захворюваність.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 811-815

*E-mail: taranov2v@gmail.com

Geopathogenic zones and oncological morbidity of the population

M. P. Hrebniak, O.V. Kirsanova, V. V. Taranov

The aim of the work is to establish the effect of a geopathogenic zone on the cancer incidence in the population.

Materials and methods. Over a 12-year period, the oncological incidence in the population has been studied. The main group of the population (149.6 thousand) lives in the Orikhiv-Pavlograd suture zone of the Ukrainian crystalline shield. The control group of the population (129.5 thousand) lives in the Azov coastal plain. We evaluated the odds ratio (OR), the etiological risk of morbidity (EF), and the relative risk with a 95 % confidence interval. Statistical processing was performed by means of the statistical analysis software package based on Microsoft Excel.

Results. Orikhiv-Pavlograd suture zone with its discontinuous faults of the lithosphere between the Azov and Mid-Dnipro microcontinents is a powerful geomagnetic territory. Its specific risks include abnormal electrical conductivity, increased EMF, radon. An increased risk of living in the indicated geopathogenic zone is indicated by the accumulation of toxic substances (Zn, Cr, Ni, Co, Mo) and high-energy fluids on fault barriers. Residents of the suture zone of discontinuous faults of the Ukrainian crystalline shield compared with the control zone demonstrate a higher incidence of malignant neoplasms (368.7 cases/100 thousand against 295.2 cases/100 thousand; $P < 0.01$). Living in a geopathogenic zone increases the risk of cancer both among the entire population (OR 1.4; 95 % CI 1.1–2.2, $P < 0.05$), and for the employable (OR 1.7; 95 % CI 1.1–2.6, $P < 0.05$) and older (OR 1.5; 95 % CI 1.1–2.3, $P < 0.05$) citizens. The etiological share of the geopathogenic factor in the development of cancer is the largest in the employable population (EF 32.7 %, 95 % CI 28.1–44.2, $P < 0.05$).

Conclusion. Natural geological zones as a constantly acting factor on the human body differ significantly in geophysical and geochemical properties. In the suture zone of the Ukrainian crystalline shield, compared with the Azov coastal plain, the geopathogenic influence is significantly higher. A higher incidence of malignant neoplasms both among the entire population, the employable population, and among the older age is recorded there.

Key words:

risk factors, cancer, incidence.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 811-815

Геопатогенные зоны и онкологическая заболеваемость населения

Н. П. Гребняк, Е. В. Кирсанова, В. В. Таранов

Цель работы – установление влияния геопатогенной зоны на онкологическую заболеваемость населения.

Материалы и методы. Изучена онкологическая заболеваемость населения за 12-летний период. Основная группа населения (149,6 тыс.) проживала на территории Орехово-Павлоградской шовной зоны Украинского кристаллического щита. Контрольная группа населения (129,5 тыс.) проживала в Приазовской береговой равнине. Оценили отношение шансов (OR),

Ключевые слова:

факторы риска, онкология, заболеваемость.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 811-815

этиологический риск заболеваемости (EF), относительный риск с 95 % доверительным интервалом. Статистическую обработку выполнили с помощью пакета статистического анализа на базе Microsoft Excel.

Результаты. Орехово-Павлоградская шовная зона разрывных нарушений литосферы между Приазовским и Средне-Днепровским микроконтинентами – мощная геомагнитная территория, специфическими рисками которой являются аномалии электропроводности, повышенные электромагнитные поля, радон. О повышенном риске проживания в этой геопатогенной зоне указывают накопления на разломных барьерах токсичных веществ (Zn, Cr, Ni, Co, Mo) и высокоэнергетических флюидов. У жителей шовной зоны разрывных нарушений Украинского кристаллического щита по сравнению с контрольной зоной определили более высокую заболеваемость злокачественными новообразованиями (368,7 сл./100 тыс. против 295,2 сл./100 тыс.; $p < 0,01$). Проживание в геопатогенной зоне увеличивает риск онкозаболеваний у всего населения (OR 1,4; 95 % CI 1,1–2,2, $p < 0,05$), трудоспособных лиц (OR 1,7; 95 % CI 1,1–2,6, $p < 0,05$) и населения старшего возраста (OR 1,5; 95 % CI 1,1–2,3, $p < 0,05$). Этиологическая доля геопатогенного фактора в развитии онкозаболеваний наибольшая для трудоспособного населения (EF 32,7 %, 95 % CI 28,1–44,2, $p < 0,05$).

Выводы. Природные геологические зоны как постоянно действующий фактор на организм человека существенно отличаются по геофизическим и геохимическим свойствам. В шовной зоне Украинского кристаллического щита по сравнению с Приазовской береговой равниной геопатогенное влияние достоверно выше. В ней зарегистрирована более высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями как среди всего населения, трудоспособных лиц, так и среди населения старшего возраста.

Проблема виявлення й оцінювання впливу геопатогенних зон на стан здоров'я населення залишається надзвичайно актуальною. До індикаторних патологій природної геологічної якості довілля належить онкологічна захворюваність.

Геоактивне середовище (літосфера, геохімічні ландшафти, гідросфера й тектонічна організація) суттєво впливає на стан здоров'я населення. Під час оцінювання його впливу на населення в аспекті медичної геології чільне місце належить виявленню геопатогенних зон. Із сучасних позицій, дефініція геопатогенних зон включає ділянки аномального або геохімічного середовища, що негативно впливають на функціональний стан і здоров'я людини, а також інші біологічні об'єкти внаслідок наявності електромагнітного випромінювання високої інтенсивності чи вмісту важких металів або радону [1–3].

На території України розрізняють 7 регіональних морфоструктурних ландшафтів. У формуванні геоактивного простору Запорізького краю пріоритетне значення має Український кристалічний щит, що визначає геологічну неоднорідність гідросфери та літосфери, геохімічні ландшафти. Відомо, що до природних чинників формування геопатогенних зон належать геологічні розломи, місця перетину тектонічних структур і контакт порід із різними петрофізичними характеристиками, діагональні порушення [1,2,4,5].

Мета роботи

Встановлення впливу геопатогенної зони на онкологічну захворюваність населення.

Матеріали і методи дослідження

Епідеміологічне дослідження злоякісних новоутворень здійснили ретроспективно за період 2004–2015 рр. відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб, травм і причин смерті X перегляду. Вихідні матеріали – відомості галузевої обліково-звітної статистичної медичної документації в Запорізькій області. Вивчали онкологічну захворюваність в основних соціально значущих групах населення.

Дослідження захворюваності населення виконали в основній і контрольній групах. Основна група населення

(149,6 тис.) проживала на території Орехово-Павлоградської шовної зони (ОПШЗ) Українського кристалічного щита. Контрольна група (129,5 тис.) – населення, яке проживало в Приазовській береговій рівнині (ПБР).

Приазовська берегова рівнина – завширшки 20–100 км, у тектонічному аспекті знаходиться в межах Азовсько-Причорноморської синеклізи. Найпоширеніший у ній – вапняковий карст. Верхні шари ґрунту – піщано-глинисті породи та вапняки з пісками і глинами. З медико-геологічного погляду Приазовський масив утворений сухими луговими й ультралуговими карбонатно-фторидно-натрієвими флюїдами з карбонатними фельдшпатоїдами [9].

Цифровий матеріал опрацювали, використовуючи пакет статистичного аналізу на базі Microsoft Excel. Вирахували середню арифметичну величину (M), середнє стандартне відхилення (m), відношення шансів (OR), етіологічний ризик захворюваності (EF), відносний ризик і за 5 % довірчим інтервалом (CI).

Результати

Геологічні дослідження показують, що для Українського щита властиві локальні та регіональні аномалії електропроводності, низькоомні глибинні аномалії вздовж зони розломів, їхній зв'язок із металевими рудними вузлами та геохімічними аномаліями [4,6]. ОПШЗ знаходиться в області колізії Середньо-Дніпровського та Приазовського мікроконтинентів з аномально високим опором електропроводності. ОПШЗ має меридіональний напрям, а західніше м. Орхів – широтне орієнтування. Її розміри – майже 300 км завдовжки і 10–30 км завширшки. Специфічність ОПШЗ полягає в інтенсивній аномалії високої електропроводності на різних глибинах земної кори. Для неї також властиві ділянки розшарування з підвищеною проникністю. Орхівська та Кінська магнітні аномалії містять залізисті кварцити з вмістом заліза 37–40 %. В Орхівському родовищі на глибині 25–150 м потужним шаром залягає буре вугілля [4,6].

Один із пріоритетних чинників впливу шовних розломів на населення – електромагнітні поля (ЕМП). Природна специфіка їхнього формування зумовлена проникненням через них електромагнітних полів іоносфери Землі, а також зустрічними індуктивними полями

глибинних електропровідних шарів. Ці чинники взаємодіють із фізичними полями організму, впливаючи в такий спосіб на стабільність функціонування внутрішніх органів [1,7,10].

Пріоритетний показник впливу довкілля на стан здоров'я людини – індикаторна патологія, що вказує на високий ступінь його залежності від якості довкілля (онкозахворювання, вроджена патологія, перинатальна смертність, ендемічні захворювання). Особливий інтерес становить розуміння та врахування внеску у формування здоров'я природних геологічних особливостей територій, котрі як фактор, що постійно діє на організм людини, можуть спричиняти не тільки ендемічні хвороби, але й потенціювати антропогенний вплив.

Встановлено, що в геопатогенній зоні порівняно контрольною зоною (рис. 1) зареєстрована вища захворюваність на злоякісні новоутворення серед усього населення ($368,7 \pm 15,6$ вип./100 тис. проти $295,2 \pm 16,7$ вип./100 тис., $p < 0,01$). Також онкозахворюваність в основній групі є більшою у працездатного населення ($299,5 \pm 14,1$ вип./100 тис. проти $201,7 \pm 12,1$ вип./100 тис., $p < 0,001$), і в населення старшого віку ($699,4 \pm 21,5$ вип./100 тис. проти $610,4 \pm 21,0$ вип./100 тис., $p < 0,01$).

Аналізуючи відношення шансів, встановили наявність причинно-наслідкового зв'язку між проживанням у геопатогенній зоні та захворюваністю населення. Так, для онкозахворюваності серед усього населення OR становило 1,4 (95 % CI 1,1–2,2, $p < 0,05$), серед працездатного населення – 1,7 (95 % CI 1,1–2,6, $p < 0,05$), серед населення старшого віку – 1,5 (95 % CI 1,1–2,3, $p < 0,05$). Дещо нижче відношення шансів для показників смертності населення від злоякісних новоутворень (OR 1,2, 95 % CI 1,1–2,1, $p < 0,05$), для раку молочної залози III–IV ст. (OR 1,3, 95 % CI 1,1–1,9, $p < 0,05$). Це свідчить про меншу етіологічну роль для них медико-геологічних умов. Не визначили вірогідний зв'язок проживання в основній зоні та летальності до року від злоякісних новоутворень.

Ризикометричний аналіз етіологічного значення фактора (EF) також указує на вірогідний вплив медико-геологічних умов на онкозахворюваність. Так, питома вага захворюваності серед різних груп населення – у межах 12,7–37,7 %. Найбільше значення EF зареєстрували у працездатного населення (32,7 %, 95 % CI 28,1–44,2, $p < 0,05$). Імовірно, це зумовлено тим, що природно-геологічні умови підсилюють вплив професійних шкідливих чинників.

Обговорення

Україна належить до країн із високою онкологічною захворюваністю (у майже 140 тис. осіб щороку встановлюють діагноз раку, 80 тис. осіб щороку помирають від нього). Серед пріоритетних напрямів Національної стратегії контролю онкологічних захворювань до 2030 р. – забезпечення їхньої первинної профілактики шляхом зменшення впливу факторів ризику.

Результати медико-геологічних досліджень вказують на зумовленість онкологічної захворюваності населення особливостями геологічного простору. Характерні риси Оріхово-Павлоградської шовної зони: специфіка



Рис. 1. Поширеність онкологічних хвороб у різних зонах геоактивного простору.

електромагнітного поля, високі концентрації радону у водоносних горизонтах, магістралі транспорту флюїдів, ландшафтні аномалії, концентрації хімічних елементів.

Взаємодія природних ЕМП та ЕМП людини функціонує як складна невірноважена енергетична система. Так, напруга електростатичного поля організму становить $1,5 \pm 2,0$ В/м, поверхнева щільність електричних зарядів – 10^{-5} – 10^{-8} Кл/см², потенціал електростатичного поля щодо Землі на відстані 10 см від поверхні тіла – 3–300 мВ [8,10,11]. Людина є генератором внутрішньоорганізменних фізичних полів, котрі вступають у взаємодію з зовнішніми геофізичними полями, що впливає на стан здоров'я. Хронічна дія ЕМП може проявлятися у двох напрямках. По-перше, вони здатні пригнічувати активність деяких клонів клітин імунної системи, а отже позбавляти організм від контрольованого розмноження ракових клітин. По-друге, індуковані ним зміни на генетичному рівні призводять до хромосомних аберацій чи мутацій [12,13]. Порушення стану здоров'я проявляються зростанням захворюваності на рак, інфаркт міокарда, ревматизм, цукровий діабет [1,2,14]. Магнітні поля з індукцією, що перевищує 0,2–0,3 мкТ, при тривалому опромінюванні спричиняють онкологічні хвороби [6,12]. Низькочастотні ЕМП зменшують продукцію мелатоніну, збільшуючи сприйнятливості гормонозалежних видів раку (рак молочної залози) [15,17]. Жінки, які працюють в умовах впливу підвищених ЕМП, частіше помирають порівняно з контрольною групою (OR 1,38, 95 % CI 1,04–1,82) [15].

У зонах розривних порушень формуються аномалії радіоактивного радону. Він утворюється у процесі природно-радіоактивного розпаду урану кам'яних порід. Негативні наслідки радону в геопатогенній зоні посилюються високою його концентрацією у водоносних горизонтах (до 110 Бк/м³). Механізм його патогенної дії полягає у прикріпленні радіоактивних α -частинок (утворюються з дочірніх продуктів розпаду) до аерозолів і наступним надходженням у дихальні шляхи з руйнацією м'яких тканин дихального тракту [16,17].

Відомо, що розломи в зоні Приазовського блоку Українського щита формують у ґрунтових відкладеннях

природні аномалії таких токсичних елементів, як Zn, Cr, Ni, Co, Mo, та їхні концентрації перевищують безпечний рівень [4–6]. Це зумовлено низкою факторів. Сильним концентратором токсичних елементів є скупчення лімонітових руд. Основними шляхами проникнення забруднювачів у водоносні горизонти та їхніми пастками є розломні тріщинуваті зони, наскрізні вікна, підземні воронки, депресійні воронки.

Невіддільна риса шовних зон – ділянки підвищеної електропровідності, що зумовлені потоками флюїдів глибинних розломів. Флюїди – водне, водно-газове, газове середовище, що складається з компонентів флюїду з петрогенними рудними елементами. Глибинні розломи – активні провідники високоенергетичних флюїдів. Найбільш енергоємними є відновлені H_2 , C_2H_6 , HCl, CH_4 , NH_3 , CO та окислені H_2O , Cl_2 , H_2S , N_2 . До хімічно найагресивніших речовин належать водні флюїди [18,19].

Висновки

1. Геоактивне середовище Запорізького краю суттєво відрізняється в різних його частинах і визначається геофізичними та геохімічними аномаліями, що спричиняють різноманітний вплив на функціонування організму людини. Геопатогенність Оріхово-Павлоградської шовної зони Українського кристалічного щита зумовлена аномально високою електропровідністю на різних глибинах земної кори, інтенсивними електромагнітними полями, високою концентрацією радону у водоносних горизонтах, природними аномаліями токсичних елементів, проникненням забруднювачів через розломні тріщинуваті зони, високоенергетичними флюїдами.

2. У геопатогенній зоні (ОПШЗ) порівняно з контрольною зоною (Приазовська берегова рівнина) встановили вищий ризик захворюваності на злоякісні новоутворення в усього населення (OR 1,4; $p < 0,05$), працездатних осіб (OR 1,7; $p < 0,05$) і населення старшого віку (OR 1,5; $p < 0,05$). Не виявили вірогідну різницю показника летальності до року від злоякісних новоутворень. Ризикометричний аналіз етіологічної частки фактора (EF) також свідчить про вірогідний вплив геопатогенної зони на онкозахворюваність.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи дані щодо впливу геопатогенних зон на онкопатологію, перспективи досліджень полягають у продовженні вивчення медико-географічних особливостей крайової патології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflict of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 10.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 26.06.2020

Відомості про авторів:

Гребняк М. П., д-р мед. наук, професор каф. загальної гігієни та екології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7720-6758](https://orcid.org/0000-0002-7720-6758)

Кірсанова О. В., канд. мед. наук, доцент каф. загальної гігієни та екології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5337-2439](https://orcid.org/0000-0001-5337-2439)

Таранов В. В., канд. мед. наук, доцент каф. соціальної медицини, громадського здоров'я, медичного та фармацевтичного права, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Hrebniak M. P., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Hygiene and Ecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kirsanova O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene and Ecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Taranov V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Social Medicine, Public Health, Medical and Pharmaceutical Law, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Гребняк М. П., д-р мед. наук, профессор каф. общей гигиены и экологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кирсанова Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. общей гигиены и экологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Таранов В. В., канд. мед. наук, доцент каф. социальной медицины, общественного здоровья, медицинского и фармацевтического права, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список литературы

- [1] Гарецкий Р. Г., Каратаев Г. И. Эколого-тектоническая среда Беларуси. Минск : Беларус. навука, 2015. 175 с.
- [2] Essentials of Medical Geology / ed. O. Selinus. Springer Netherlands, 2013. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-4375-5>
- [3] Медична екологія / М. П. Гребняк, С. А. Щудро, Т. А. Головова, Р. А. Федорченко. Вид. 2-ге, допов. та перероб. Дніпропетровськ : Акцент, 2016. 483 с.
- [4] Алехин В. И., Шагрова А. А. Формы проявления разломных зон Приазовского геоблока УЩ в разновозрастных комплексах пород и рудоносность. *Наукові праці УкрНДМІ НАН України*. 2009. № 5. Ч. 2. С. 305-315.
- [5] Алехин В. И. Разломы земной коры как зоны экологического риска. *Геолого-минералогический вестник*. 2004. № 1. С. 35-40.
- [6] Геоэлектрические аномалии Украинского щита и их связь с рудопроявлениями полезных ископаемых / Т. К. Бурахович, И. Ю. Николаев, Е. М. Шеремет, Б. И. Ширков. *Геофизический журнал*. 2015. Т. 37. № 6. С. 42-63.
- [7] Агаджанян Н. А., Макарова И. И. Магнитное поле Земли и организм человека. *Экология человека*. 2005. № 9. С. 3-9.
- [8] Александров В. В. Экологическая роль электромагнетизма. Санкт-Петербург : Изд-во СПбГПУ, 2010. 716 с.
- [9] Бурахович Т. К., Усенко О. В. Аномалии электропроводности в зонах аноксигенового и щелочного магматизма Украинского щита. *Геодинамика*. 2013. № 2. С. 109-111.
- [10] Вафин Р. А. Здоровье и магнитное поле. Казань : Мастер Лайн, 2003. 91 с.
- [11] Маслов О. Н. Экологический риск и электромагнитная безопасность. Москва : ИРИАС, 2004. 329 с.
- [12] Рыбаков Ю. Л. Общее воздействие на организм слабого низкочастотного вихревого магнитного поля при развитии опухолевого процесса : автореф. дис. ... докт. биол. наук : 03.01.01 / Москва, 2013. 46 с.
- [13] Аносов В. Н., Трухан Э. М. Новый подход к проблеме воздействия слабых магнитных полей на живые объекты. *Доклады РАН*. 2003. Т. 392. № 5. С. 689-693.
- [14] Breast Cancer and Electromagnetic Fields-A Review / L. S. Caplan, E. R. Schoenfeld, E. S. O'Leary, M. C. Leske. *Annals of Epidemiology*. 2000. Vol. 10. Issue 1. P. 31-44. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(99\)00043-5](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(99)00043-5)
- [15] Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study / L. A. Carey et al. *JAMA*. 2006. Vol. 295. Issue 21. P. 2492-2502. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2492>
- [16] Outdoor air pollution / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 2016. Vol. 109. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368024/>
- [17] Radiation / IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. 2012. Vol. 100D. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304362/>

- [18] Кузин А. М. О флюидной составляющей процесса образования зон трещиноватости и разрывных нарушений. *Геология, геофизика и разработка нефтяных и газовых месторождений*. 2014. № 5. С. 43-50.
- [19] Кузин А. М. Флюидно-тектоническая зональность в земной коре по данным сейсмических наблюдений. *Проблемы тектоники и геодинамики земной коры и мантии*. Москва : ГЕОС, 2018. Т. 2. С. 344-347.

References

- [1] Garetskii, R. G., & Karataev, G. I. (2015). *Ekologo-tektonicheskaya sereda Belarusi [Ecological and tectonic environment of Belarus]*. Belarus. navuka. [in Russian].
- [2] Selinus, O. (Ed.). (2013). *Essentials of Medical Geology*. Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-4375-5>
- [3] Hrebniak, M. P., Shchudro, S. A., Holovkova, T. A., & Fedorchenko, R. A. (2016). *Medychna ekolohiia [Medical ecology]* (2nd ed.). Aktsent. [in Ukrainian].
- [4] Alekhin, V. I., & Shagrova, A. A. (2009). Formy proyavleniya razlomnykh zon Priazovskogo geobloka USCh v raznovozrastnykh kompleksakh porod i rudonosnost' [Manifestation forms of fault zones in the Priazovsky geoblock of the Ukrainian Shield in mixed age rock complexes and ore content]. *Naukovi pratsi UkrNDMI NAN Ukrainy*, (5, pt. 2), 305-315. [in Russian].
- [5] Alekhin, V. I. (2004). Razlomy zemnoi kory kak zony ekologicheskogo riska [Fault Lines Beneath the Earth as Areas of Environmental Risk]. *Heoloho-mineralohichnyi visnyk*, (1), 35-40. [in Russian].
- [6] Burakhovich, T. K., Nikolaev, I. Yu., Sheremet, E. M., & Shirkov, B. I. (2015). Geoelektricheskie anomalii Ukrainского shchita i ikh svyaz' s rudoproyavleniyami poleznykh iskopaemykh [Geoelectric anomalies of the Ukrainian shield and their relation to mineral occurrences]. *Geofizicheskii zhurnal*, 37(6), 42-63. [in Russian].
- [7] Agadzhanyan, N. A., & Makarova, I. I. (2005). Magnitnoe pole Zemli i organizm cheloveka [Earth magnetic field and human organism]. *Ekologiya cheloveka*, (9), 3-9. [in Russian].
- [8] Aleksandrov, V. V. (2010). *Ekologicheskaya rol' elektromagnetizma [The ecological role of electromagnetism]*. Izd-vo SPbGPU. [in Russian].
- [9] Burakhovich, T. K., & Usenko, O. V. (2013). Anomalii elektroprovodnosti v zonakh anortozitovogo i shchelochного magmatizma Ukrainского shchita [Conductivity anomalies in the zones of anartzit and alkaline magmatism on the Ukrainian Shield]. *Heodynamika*, (2), 109-111. [in Russian].
- [10] Vafin, R. A. (2003). *Zdorov'e i magnitnoe pole [Health and magnetic field]*. Master Lain. [in Russian].
- [11] Maslov, O. N. (2004). *Ekologicheskii risk i elektromagnitnaya bezopasnost' [Environmental risk and electromagnetic safety]*. IRIAS. [in Russian].
- [12] Rybakov, Yu. L. (2013). *Obshchee vozdeistvie na organizm slabogo nizkochastotnogo vikhrevogo magnitnogo polya pri razvitii opukholevogo protsesssa*. (Avtoref. dis. ... kand. biol. nauk). [The general effect on the body of a weak low-frequency vortex magnetic field during the development of a tumor process]. (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
- [13] Anosov, V. N., & Trukhan, E. M. (2003). Novyi podkhod k probleme vozdeistviya slabnykh magnitnykh polei na zhivye ob'ekty [A new approach to the problem of the effect of weak magnetic fields on living objects]. *Doklady RAN*, 392(5), 689-693. [in Russian].
- [14] Caplan, L. S., Schoenfeld, E. R., O'Leary, E. S., & Leske, M. C. (2000). Breast Cancer and Electromagnetic Fields-A Review. *Annals of Epidemiology*, 10(1), 31-44. [https://doi.org/10.1016/s1047-2797\(99\)00043-5](https://doi.org/10.1016/s1047-2797(99)00043-5)
- [15] Carey, L. A., Perou, C. M., Livasy, C. A., Dressler, L. G., Cowan, D., Conway, K., Karaca, G., Troester, M. A., Tse, C. K., Edmiston, S., Deming, S. L., Geradts, J., Cheang, M. C., Nielsen, T. O., Moorman, P. G., Earp, H. S., & Millikan, R. C. (2006). Race, Breast Cancer Subtypes, and Survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 295(21), 2492-2502. <https://doi.org/10.1001/jama.295.21.2492>
- [16] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2016). Outdoor air pollution. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK368024/>
- [17] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. (2012). Radiation. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 100D. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304362/>
- [18] Kuzin, A. M. (2014). O flyuidnoi sostavlyayushchei protsesssa obrazovaniya zon treshchinovostoi i razryvnykh narushenii [Concerning the fluid component in the formation process of fractures and faults]. *Geologiya, geofizika i razrabotka neftyanykh i gazovykh mestorozhdenii*, (5), 43-50. [in Russian].
- [19] Kuzin, A. M. (2018). Flyuidno-tektonicheskaya zonal'nost' v zemnoi kore po dannym seismicheskikh nablyudenii. In *Problemy tektoniki i geodynamiki zemnoi kory i mantii [Problems of tectonics and geodynamics of the earth's crust and mantle]* (Vol. 2, pp. 344-347). GEOS. [in Russian].

Удосконалення методу фіксації суцільнокерамічних коронок із застосуванням конструкції трансфер-шаблону

А. В. Бокоч*^{A,B,C,F}, М. Ю. Гончарук-Хомин^{B,C,D,F}, І. В. Пензелик^{B,E}

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

трансфер-шаблон, суцільнокерамічні коронки, маргінальна адаптація.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 816-822

*E-mail: dr.bokoch@ukr.net

У практичній стоматології є проблеми щодо досягнення точної посадки безметалевих ортопедичних конструкцій, що сприяє мінімізації ефекту мікропідтікання в ділянці інтерфейсу з'єднання, зниженню ризику розцементування та більш прогнозованому їхньому функціонуванню.

Мета роботи – розробити удосконалений спосіб поетапної фіксації суцільнокерамічних коронок у фронтальних відділах щелеп і проаналізувати його ефективність шляхом практичної апробації.

Матеріали та методи. Для оптимізації процесу фіксації суцільнокерамічних коронок розробили трансфер-шаблон, який є аналогом прозорої капи, що індивідуалізована до запланованого естетичного профілю. Для оцінювання ефективності використання конструкції трансфер-шаблону під час процедури фіксації одинарних суцільнокерамічних коронок у фронтальній ділянці здійснили компаративний аналіз результатів функціонування 105 ортопедичних конструкцій: 54 (51,43 %) із них фіксували за класичним адгезивним протоколом, застосовуючи під час фіксації браш-холдери; 51 (48,57 %) – використовуючи конструкцію трансфер-шаблону. Клінічну успішність функціонування суцільнокерамічних коронок оцінювали відповідно до системи критеріїв CDA (California Dental Association).

Результати. Аналіз результатів дослідження не показав статистично значущу різницю показників клінічного успішного функціонування ортопедичних конструкцій і в аспекті сукупного критерію маргінальної адаптації ($p > 0,05$), і між окремими похідними цього критерію (Excellent – $p > 0,05$; SCR – $p > 0,05$; SDIC – $p > 0,05$; TFAM – $p > 0,05$) між групами суцільнокерамічних коронок, зафіксованих за класичним адгезивним протоколом, застосовуючи браш-холдери та використовуючи трансфер-шаблон.

Висновки. Запропонована конструкція трансфер-шаблону, який розробили, сприяє оптимізації етапу фіксації одинарних суцільнокерамічних коронок у випадках одночасного цементування одразу кількох ортопедичних одиниць у фронтальних ділянках верхньої та нижньої щелеп.

Key words:

transfer-template, crowns, dental marginal adaptation.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 816-822

Improvement of all-ceramic crowns fixation method with the use of transfer-template construction

A. V. Bokoch, M. Yu. Honcharuk-Khomyn, I. V. Penzelyk

Modern practical dentistry still faces the problem regarding accurate fit of non-metallic prosthetic constructions. Such precise fit helps to minimize the effect of micro-leakage in the area of the interface, reduces the risk of decementation and produces more predictable outcomes of crowns functioning.

Aim. To improve the method of step-by-step fixation of all-ceramic crowns in the frontal area of jaws and to analyze its effectiveness through practical testing.

Materials and methods. A transfer template was developed to optimize the process of fixation of all-ceramic crowns. This construction is an analogue of a transparent splint, individualized to the planned aesthetic profile. In order to evaluate the efficiency of transfer-template use during the procedure of single all-ceramic crowns fixation in the frontal area, a comparative analysis of 105 prosthetic constructions functioning outcomes was carried out, 54 (51.43 %) of which were fixed by classical adhesive protocols with the use of brush-holders, and 51 (48.57 %) were fixed with the use of transfer-template. The evaluation of the clinical success of all-ceramic crowns functioning was performed in accordance with the CDA (California Dental Association) criteria system.

Results. The conducted analysis of the data did not reveal statistically significant difference of clinical success indicators for prosthetic constructions functioning both from the point of view of the cumulative criterion of marginal adaptation ($P > 0.05$) and between separate derivatives of this criterion (excellent – $P > 0.05$, SCR – $P > 0.05$, SDIC – $P > 0.05$, TFAM – $P > 0.05$) among groups, where ceramic crowns were fixed according to the classic adhesive protocol using brush-holders, and using transfer-template method.

Conclusions. The proposed design of the developed transfer-template helps to optimize the fixation stage of single all-ceramic crowns in cases of simultaneous cementation of several prosthetic units in the maxillary and mandibular frontal area.

Усовершенствование метода фиксации цельнокерамических коронок с применением конструкции трансфер-шаблона

А. В. Бокоч, М. Ю. Гончарук-Хомин, И. В. Пензельк

В практической стоматологии существуют проблемы, касающиеся достижения точной посадки безметалловых ортопедических конструкций, которая способствует минимизации эффекта микроподтекания в области интерфейса соединения, снижению риска расцементировки и более прогнозируемому их функционированию.

Цель работы – разработать усовершенствованный способ поэтапной фиксации цельнокерамических коронок во фронтальных отделах челюстей и проанализировать его эффективность путем практической апробации.

Материалы и методы. Для оптимизации процесса фиксации цельнокерамических коронок разработан трансфер-шаблон, представляющий собой аналог прозрачной каппы, индивидуализированной к запланированному эстетическому профилю. Для оценки эффективности использования конструкции трансфер-шаблона во время процедуры фиксации одиночных цельнокерамических коронок во фронтальной области проведен компаративный анализ результатов функционирования 105 ортопедических конструкций: 54 (51,43 %) из них фиксировали по классическому адгезивному протоколу с применением в ходе фиксации браш-холдеров; 51 (48,57 %) – с использованием конструкции трансфер-шаблона. Клиническую успешность функционирования цельнокерамических коронок оценивали в соответствии с системой критериев CDA (California Dental Association).

Результаты. Анализ результатов исследования не показал статистически значимую разницу показателей клинического успешного функционирования ортопедических конструкций как с точки зрения совокупного критерия маргинальной адаптации ($p > 0,05$), так и между отдельными производными этого критерия (excellent – $p > 0,05$; SCR – $p > 0,05$; SDIC – $p > 0,05$; TFAM – $p > 0,05$) между группами цельнокерамических коронок, зафиксированных по классическому адгезивному протоколу с применением браш-холдеров и с использованием трансфер-шаблона.

Выводы. Предложенная конструкция разработанного трансфер-шаблона способствует оптимизации этапа фиксации одиночных цельнокерамических коронок в случаях одновременного цементирования сразу нескольких ортопедических единиц во фронтальных участках верхней и нижней челюстей.

Ключевые слова: трансфер-шаблон, цельнокерамические коронки, маргинальная адаптация.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 816-822

За даними систематичного огляду В. Е. Pjetursson et al., середній рівень 5-річного виживання різних видів безметалевих коронок, які використовували для реабілітації дефектів зубного ряду у фронтальних ділянках щелеп, становив 93,3 % з таким розподілом показників залежно від матеріалу, що використали: зі щільноспеченої алюмооксидної кераміки (за технікою Procera) – 96,4 %, з армованої склокераміки (за технікою Empress) – 95,4 %, зі склокераміки – 87,5 % [1]. У моніторинговому дослідженні у 2019 р. автори повідомили про кумулятивний рівень виживання безметалевих IPS e.max склокерамічних коронок у 96,69 % протягом середнього періоду спостереження $37,05 \pm 18,40$ місяця [2].

У метааналізі V. Kassardjian et al. визначили: груповий показник клінічної неуспішності функціонування цільнокерамічних коронок, що зафіксовані в ділянці фронтальних зубів, протягом 36–223-місячного спостереження становив 6,5 % [3]. Кумулятивний рівень виживання 1410 монолітних і 550 двохарових цільноконтурних e.max-реставрацій упродовж 10-річного терміну становив 99,6 %, ризик розвитку ускладнень у жодному з проаналізованих випадків не асоційований із функціонуванням цих конструкцій у фронтальних ділянках щелеп [4].

Про нижчі показники виживання монолітних літій-дисилікатних коронок, що виготовлені безпосередньо у клініці за допомогою CAD/CAM технологій, повідомили A. Rauch et al. За даними авторів, цей показник становив 83,5 % протягом середнього періоду спостереження 10,1 року [5].

Загалом показники виживання та успішності функціонування одинарних безметалевих ортопедичних конструкцій, що наведені в низці моніторингових, пролонгованих, рандомізованих, систематичних і метааналітичних досліджень, зіставні та свідчать про високу клінічну ефективність реабілітації стоматологічних пацієнтів із дефектами окремих зубів чи зубного ряду у фронтальній ділянці [6].

Попри це у практичній стоматології наявні проблеми щодо досягнення точної посадки безметалевих ортопедичних конструкцій, що сприяє мінімізації ефекту мікропідтікання в ділянці інтерфейсу з'єднання, зниженню ризику розцементування та більш прогнозованому

їхньому функціонуванню [7,8]. Результати попередніх лабораторних і клінічних досліджень свідчать про більшу точність посадки ортопедичних конструкцій в умовах лабораторного їх примірювання порівняно з тією, яку вдається досягти під час фактичної клінічної фіксації коронок [7–10]. Для мінімізації цього ефекту запропонували ряд методик, що спрямовані на підвищення рівня апроксимації відповідності внутрішньої поверхні коронки зовнішній поверхні кульги зуба. Ці методики передбачають формування додаткового простору для шару цементу, чітке дозування та рівномірний розподіл фіксаційного матеріалу, етап попереднього примірювання коронок на сформованій репліці кульги після внесення порції цементу [7–11]. Але реалізація наведених підходів зумовлює збільшення необхідних часових, а подекуди і матеріальних затрат. Це, своєю чергою, підвищує загальну вартість лікування, збільшує тривалість фінішного етапу ортопедичної реабілітації.

Резюмею: актуальне завдання практичної стоматології – пошук і розроблення нових підходів, які б сприяли оптимізації процесу фіксації одинарних безметалевих конструкцій, особливо у випадках ортопедичного лікування одночасно кількох зубів фронтальної ділянки, не зумовлюючи при цьому великого збільшення матеріальних і часових витрат.

Мета роботи

Розробити вдосконалений спосіб поетапної фіксації суцільнокерамічних коронок у фронтальних відділах щелеп і проаналізувати його ефективність шляхом практичної апробації.

Матеріали і методи дослідження

Для оптимізації процесу фіксації безметалевих коронок запропонували використовувати конструкцію трансфер-шаблона, яку виготовляють із пластинки прозорої м'якої пластмаси. Після лабораторного виготовлення коронок та їхньої фіксації на гіпсовій моделі пластинку пластмаси обтискають чітко по контуру коронок, полімеризують у полімеризаційній камері та обрізають уздовж приясеневого краю. Для спрощення маніпуляції



Рис. 1. Трансфер-шаблон із позиціонованими в його структурі безметалевими коронками.



Рис. 2. Фіксація безметалевих коронок у ротовій порожнині, застосовуючи трансфер-шаблон.

на зовнішній поверхні трансфер-шаблону формують ручку з пластмаси. Після цього виготовлені безметалеві коронки позиціонують у структурі трансфер-шаблону та фіксують їх за допомогою невеликих порцій розплавленого воску, контролюючи, щоб він не підтікав у ділянку приясеневого краю чи на внутрішню поверхню коронок (рис. 1). На наступному етапі здійснюють адгезивну обробку поверхні опорного зуба та внутрішньої поверхні суцільнокерамічної коронки за класичними алгоритмами, і після нанесення фіксаційного матеріалу вносять трансфер-шаблон із позиціонованими в ньому суцільнокерамічними коронками в ротову порожнину, забезпечують первинну фіксацію коронок на опорних зубах шляхом пальцевого притиснення (рис. 2). Після внесення коронок у ротову порожнину видаляють надлишки цементу, виконують полімеризацію кожної з безметалевих конструкцій безпосередньо через структуру прозорого трансфер-шаблону. Фінішну обробку реставрацій забезпечують після видалення конструкції трансфер-шаблону з ротової порожнини.

Для оцінювання ефективності використання конструкції трансфер-шаблону під час процедури фіксації одинарних суцільнокерамічних коронок у фронтальній ділянці виконали компаративний аналіз результатів функціонування 105 ортопедичних конструкцій (е.max Segar, Ivoclar): 54 (51,43 %) з них фіксували за класичним адгезивним протоколом, застосовуючи під час фіксації браш-холдери; 51 (48,57 %) – використовуючи конструкції трансфер-шаблону. Як фіксаційний матеріал

використовували Variolink Esthetic LC (Ivoclar). Адгезивну обробку поверхонь опорних зубів і внутрішніх поверхонь суцільнокерамічних коронок виконали згідно з чинними рекомендаціями [12–14].

Клінічну успішність функціонування суцільнокерамічних коронок оцінювали відповідно до системи критеріїв CDA (California Dental Association), що передбачала параметри маргінальної цілісності, анатомічної форми, кольору та поверхні. Враховуючи, що етап фіксації безпосередньо впливає тільки на показник маргінальної адаптації та не пов'язаний із параметрами анатомічної форми, кольору та поверхні реставрації, деталізований аналіз успішності функціонування реставрацій надалі виконували за критерієм маргінальної цілісності через 12 місяців функціонування конструкцій [15]. Критерій задовільної маргінальної цілісності передбачав можливість категоризації на такі похідні: Excellent – відмінний (відсутність ознак наявності мікропростору), SCR (наявність візуальних ознак незначної маргінальної невідповідності за відсутності ознак каріозного ураження; можливе застрягання зонда тільки в одному напрямі; потреба в корекції незначна або відсутня), SDIS (наявність дисколорації в ділянці інтерфейсу з'єднання реставрації та тканин зуба). Критерій незадовільної маргінальної цілісності передбачав можливість категоризації показників оцінки за такими похідними: TFAM (наявність дефектних країв реставрації, які не можна скорегувати в порожнині рота), TPEN (наявність пенетрувальних дисколорацій уздовж краю коронки в напрямі пульпової камери), TCEM (наявність надлишків цементу вздовж краю коронки), VMO (наявна рухомість реставрації), VFR (наявність перелому реставрації в ділянці краю конструкції), VCAR (наявність каріозного ураження вздовж краю реставрації), VTF (наявність ознак перелому структур зуба) [15].

Додатково у групах пацієнтів, в яких фіксацію безметалевих ортопедичних конструкцій виконали за класичним протоколом, застосовуючи браш-холдери та трансфер-шаблон, із використанням адаптованих опитувальників оцінювали задоволеність результатом ортопедичної реабілітації та процесом виконання комплексу ятрогенних утручань.

Для порівняння результатів, що зареєстровані у двох групах, використовували двовибірковий t-критерій Стьюдента, рівень значущості – $p = 0,05$. Систематизацію, групування та статистичне опрацювання числових даних виконали в табличному редакторі Microsoft Excel 2019 (Microsoft Office, 2019), результати репрезентовані у формі таблиць і діаграм.

Результати

Із 54 суцільнокерамічних коронок, що зафіксовані за класичним протоколом із застосуванням браш-холдерів, через 12 місяців функціонування 47 (87,04 %) одиниць відповідали відмінному показнику критерію маргінальної адаптації, 3 (5,56 %) – показнику SCR, 2 (3,70 %) – показнику SDIC, 2 (3,70 %) – показнику TFAM. Загалом клінічно успішний результат функціонування ортопедичних конструкцій із погляду маргінальної адаптації зареєстрований у 96,30 % випадків фіксації коронок за допомогою браш-холдерів.

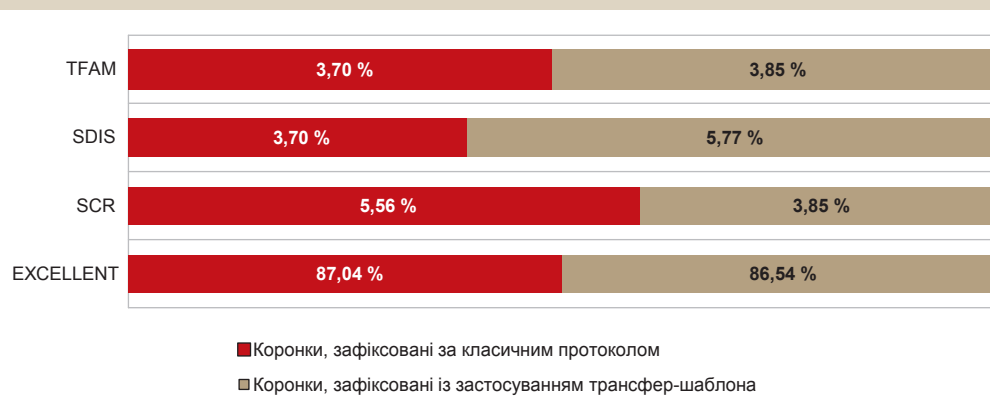


Рис. 3. Результати оцінювання маргінальної адаптації суцільнокерамічних коронок за критеріями CDA (California Dental Association) через 12 місяців функціонування.

Із 52 суцільнокерамічних коронок, що зафіксовані з використанням розробленого трансфер-шаблону, під час контрольного оцінювання через 12 місяців функціонування 45 (86,54 %) одиниць відповідали відмінному показнику критерію маргінальної адаптації, 2 (3,85 %) – показнику SCR, 3 (5,77 %) – показнику SDIC, 2 одиниці (3,85 %) – показнику TFAM. Повністю клінічно успішний результат функціонування ортопедичних конструкцій в аспекті маргінальної адаптації зареєстрували у 96,15 % випадків фіксації коронок за допомогою трансфер-шаблону, який розробили (рис. 3).

Аналіз результатів не показав статистично значущу різницю показників клінічного успішного функціонування ортопедичних конструкцій і з погляду сукупного критерію маргінальної адаптації ($p > 0,05$), і між окремими похідними цього критерію (відмінний – $p > 0,05$, SCR – $p > 0,05$, SDIC – $p > 0,05$, TFAM – $p > 0,05$) між групами суцільнокерамічних коронок, зафіксованих за класичним адгезивним протоколом із застосуванням браш-холдерів і з використанням трансфер-шаблону.

Порівнюючи показники суб'єктивної задоволеності пацієнтів результатами ортопедичної реабілітації у групах фіксації коронок за класичним протоколом із застосуванням браш-холдерів і з використанням трансфер-шаблону, встановили статистично незначущу різницю ($p > 0,05$). Такий результат свідчить, що метод фіксації ортопедичних конструкцій не впливає на кінцевий рівень суб'єктивного сприйняття пацієнтом результату лікування. Але пацієнти, яким фіксацію суцільнокерамічних конструкцій виконали, застосувавши трансфер-шаблон, частіше відзначали вищий рівень задоволеності (88,4 %) процесом виконання комплексу ятрогенних утручань порівняно з групою пацієнтів, котрим фіксація ортопедичних конструкцій здійснена окремо для кожної ортопедичної одиниці з використанням брашів-холдерів (72,5 %). Очевидно, такі результати пов'язані зі зменшенням тривалості етапу фіксації та нижчим рівнем суб'єктивного дискомфорту у разі застосування трансфер-шаблону. Часові затрати на етапі фіксації двох і більше суцільнокерамічних коронок у фронтальних ділянках верхньої та нижньої щелепи були статистично меншими ($p < 0,05$), а показник різниці часових витрат, порівнюючи два підходи фіксації, підвищувався паралельно зі збільшенням кількості ортопедичних одиниць, що цементували ($r = 0,71$).

Обговорення

Підвищення рівнів клінічної успішності функціонування суцільнокерамічних реставрацій забезпечують шляхом оптимізації окремих підготовчих етапів (препарування, зняття відбитків), а також етапів їхнього виготовлення, фіксації та наступного моніторингу з забезпеченням відповідних корекцій за потреби, що в результаті сприяє підвищенню якості надання стоматологічної допомоги загалом.

Нині більшість класичних і модифікованих протоколів фіксації суцільнокерамічних коронок передбачають застосування браш-холдера для перенесення кожної окремої ортопедичної конструкції в ротову порожнину та наступного їхнього позиціонування на поверхні культі зуба в умовах відповідного рівня ізоляції. Аналогічно такі маніпуляції можна виконати безпосередньо мануально без застосування додаткових комплектувальних. Недоліком такого підходу є необхідність забезпечення пальцевого притиснення кожної ортопедичної конструкції окремо, різниця показників такого тиску виявилася значущо різною, порівнюючи виконання маніпуляції не тільки різними стоматологами, але й під час фіксації кількох конструкцій одним спеціалістом [16]. Специфіка результатів, що отримані впродовж попередніх досліджень, свідчить про необхідність розроблення підходу, який забезпечував би уніфікацію та нормалізацію показників пальцевого тиску під час фіксації кількох ортопедичних конструкцій. Відмінність показників пальцевого тиску також впливає на рівень маргінальної адаптації коронок, хоча і не впливає на різницю показників їхньої ретенції [16].

Ra'fat I. et al. свідчать, що триваліший період дії тиску під час адгезивної фіксації непрямих реставрацій сприяє зростанню показників бондингового з'єднання [17]. Для цього автори запропонували використовувати спеціальні кліпси-фіксатори, які забезпечують не тільки триваліший і рівномірний тиск на ділянку інтерфейсу з'єднання суцільнокерамічних ортопедичних реставрацій із відпрепарованою поверхнею зуба, але й оптимізацію умов для видалення надлишків фіксаційного матеріалу, що фізично не можуть бути верифіковані без відповідного за показниками тривалості тиску [17]. Отже, для забезпечення надійної сили зчеплення між ортопедичними конструкціями та куксою зуба необхідно забезпечити час достатнього притиснення кожної з коронок, що зу-

мовлює підвищення показника часових затрат, особливо якщо цей підхід забезпечується методом пальцевого притиснення. Мінімізація часових затрат без компрометації параметрів величини необхідного тиску сприятиме скороченню тривалості останнього етапу ортопедичної реабілітації та досягненню аналогічно високих показників прогнозованості функціонування безметалевих коронок у майбутньому, що підвищить загальний рівень задоволеності пацієнта комплексом здійснених ятрогенних утручань. Конструкція трансфер-шаблону, яку запропонували, сприяє нормалізації розподілу пальцевого тиску під час фіксації коронок унаслідок рівномірної площі контакту внутрішньої поверхні шаблону із зовнішньою поверхнею кожної з коронок. Крім того, конструкція шаблону зручна для маніпуляції і через відносно велику площу забезпечує можливість для тривалого притиснення коронок без концентрації надмірних зусиль в одній специфічній ділянці.

Наявність шару фіксаційного середника, незалежно від його типу, спричиняє зменшення рівня маргінальної адаптації під час процедури цементатії безметалевої ортопедичної конструкції [18]. За даними систематичного огляду, величина маргінального проміжку після фіксації керамічних коронок у 94,9 % випадків є клінічно прийнятною, однак прецизійне його оцінювання можливе тільки за застосуванням методу комп'ютерної мікроморфології [19]. Клінічно прийнятним мікропроміжком вважають показник 120 мкм, запропонований McLean and von Fraunhofer. Такий показник зареєстрований під час одинарної фіксації безметалевих конструкцій за класичним адгезивним протоколом шляхом пальцевого притиснення [20]. Контроль фактичного показника маргінального мікропроміжку у разі використання трансфер-шаблону – предмет наступних досліджень, але відсутність статистичної різниці за успішністю функціонування суцільнокерамічних конструкцій, зафіксованих із використанням класичного протоколу та за допомогою трансфер-шаблону, дає змогу припустити, що величина такого мікропроміжку клінічно прийнятна.

Використання запропонованої конструкції трансфер-шаблону як одного з послідовних етапів фіксації суцільнокерамічних конструкцій сприяє оптимізації клінічної прогнозованості функціонування ортопедичних реставрацій незалежно від методу їхнього виготовлення. Це дає змогу використовувати такий підхід незалежно від імплементації цифрового чи аналогового протоколу. Попри це, результати попередніх досліджень свідчать: коронки, що виготовлені з використанням цифрових технологій, характеризуються вищим вихідним рівнем маргінальної адаптації порівняно з коронками, які виготовлені за аналоговим протоколом [21,22]. Важливе значення для досягнення оптимальних показників точності маргінальної посадки має дизайн протетичної конструкції, яка використана. Так, в умовах застосування суцільнокерамічних ендокоронок рівень маргінальної інтеграції статистично вищий, ніж у випадках фіксації класичних суцільнокерамічних коронок на сформовану композитну кукусу зуба. Отже, оцінювання ефективності застосування трансфер-шаблону на етапах фіксації різних за технологію виготовлення та дизайном ортопедичних конструкцій може бути доцільним у дальших клінічних і лабораторних дослідженнях.

Використання розробленої конструкції трансфер-шаблону дає змогу виконувати одномоментну фіксацію одразу всіх необхідних суцільнокерамічних реставрацій у фронтальних відділах верхньої та нижньої щелеп, повністю контролювати процес завдяки прозорій структурі шаблону, забезпечує рівномірний розподіл тиску під час пальцевого притиснення шаблону із суцільнокерамічними реставраціями незалежно від їхньої кількості, спрощує етап видалення надлишків фіксаційного матеріалу, скорочуючи обсяг матеріальних і часових затрат, що пов'язані з процедурою фіксації суцільнокерамічних коронок.

Висновки

1. Дизайн розробленого трансфер-шаблону є аналогом прозорої капи, що індивідуалізована до запланованого естетичного профілю шляхом адаптації пластинки прозорої м'якої пластмаси по контуру суцільнокерамічних коронок.

2. Запропонована конструкція трансфер-шаблону, що розробили, сприяє оптимізації етапу фіксації одинарних суцільнокерамічних коронок у випадках одночасного цементування одразу кількох ортопедичних одиниць у фронтальних ділянках верхньої та нижньої щелеп. Такий підхід дає змогу мінімізувати обсяг необхідних матеріальних і часових затрат, скорочуючи тривалість і фінансову вартість завершального етапу ортопедичної реабілітації стоматологічних пацієнтів із дефектами зубного ряду чи окремих зубів в естетично важливій ділянці.

3. Статистично значущої різниці за показниками маргінальної адаптації ортопедичних конструкцій, зафіксованих із використанням браш-холдерів та зі застосуванням трансфер-шаблону, через 12 місяців їхнього функціонування зареєструвати не вдалося ($p > 0,05$). Це свідчить про відсутність статистично значущого впливу двох методів фіксації на прогноз експлуатації реставрацій.

4. Показники суб'єктивної задоволеності результатами реабілітації аналогічні у групах порівняння, але у групі фіксації конструкцій із застосуванням трансфер-шаблону визначили більшу задоволеність пацієнтів процесом виконання комплексу ятрогенних утручань.

Перспективи подальших досліджень полягають в інтеграції вдосконаленого методу фіксації суцільнокерамічних коронок із застосуванням конструкції трансфер-шаблону, а також оцінюванні ефективності використання трансфер-шаблону на етапах фіксації різних за технологію виготовлення та дизайном ортопедичних конструкцій.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 07.04.2020

Після доопрацювання / Revised: 04.07.2020

Прийнято до друку / Accepted: 07.09.2020

Відомості про авторів:

Бокоч А. В., канд. мед. наук, доцент каф. ортопедичної стоматології стоматологічного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

Гончарук-Хомин М. Ю., асистент каф. ортопедичної стоматології стоматологічного факультету, директор науково-навчального центру судової стоматології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

Пензелик І. В., лаборант каф. ортопедичної стоматології стоматологічного факультету, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна.

Information about authors:

Bokoch A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Prosthetic Dentistry, Faculty of Dentistry, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Honcharuk-Khomyn M. Yu., MD, Assistant of the Department of Prosthetic Dentistry, Faculty of Dentistry, Director of the Scientific and Research Center of Forensic Dentistry, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Penzelyk I. V., Laboratory Assistant of the Department of Prosthetic Dentistry, Faculty of Dentistry, State University "Uzhhorod National University", Ukraine.

Сведения об авторах:

Бокоч А. В., канд. мед. наук, доцент каф. ортопедической стоматологии стоматологического факультета, ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

Гончарук-Хомин М. Ю., ассистент каф. ортопедической стоматологии стоматологического факультета, директор научно-учебного центра судебной стоматологии, ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина.

Пензельк И. В., лаборант каф. ортопедической стоматологии стоматологического факультета, ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», Украина

Список літератури

- [1] A systematic review of the survival and complication rates of all-ceramic and metal-ceramic reconstructions after an observation period of at least 3 years. Part I: Single crowns / B. E. Pjetursson, I. Sailer, M. Zwahlen, C. H. Hammerle. *Clinical Oral Implants Research*. 2007. Vol. 18. Suppl. 3. P. 73-85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01467.x>
- [2] IPS e.max for All-Ceramic Restorations: Clinical Survival and Success Rates of Full-Coverage Crowns and Fixed Partial Dentures / S. Brandt et al. *Materials*. 2019. Vol. 12. Issue 3. P. 462. <https://doi.org/10.3390/ma12030462>
- [3] A systematic review and meta analysis of the longevity of anterior and posterior all-ceramic crowns / V. Kassardjian et al. *Journal of Dentistry*. 2016. Vol. 55. P. 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.08.009>
- [4] Ten-year survival of pressed, acid-etched e.max lithium disilicate monolithic and bilayered complete-coverage restorations: Performance and outcomes as a function of tooth position and age / K. A. Malament et al. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2019. Vol. 121. Issue 5. P. 782-790. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.11.024>
- [5] Clinical survival of chair-side generated monolithic lithium disilicate crowns: 10-year results / A. Rauch, S. Reich, L. Dalchau, O. Schierz. *Clinical Oral Investigations*. 2018. Vol. 22. Issue 4. P. 1763-1769. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2271-3>
- [6] Бокоч А. В. Ретроспективний аналіз успішності різних видів реставрацій передніх зубів. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина*. 2017. Вип. 2. С. 132-136.
- [7] Preference of dental practitioners toward the use of polyalkenoate or resin cement for bonding all ceramic crowns / K. Nirubama, D. Ganapathy, V. Sivasamy, M. A. Bennis. *Drug Invention Today*. 2020. Vol. 14. Issue 3. P. 467-469.
- [8] Tsirogiannis P., Reissmann D. R., Heydecke G. Evaluation of the marginal fit of single-unit, complete-coverage ceramic restorations fabricated after digital and conventional impressions: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2016. Vol. 116. Issue 3. P. 328-335.e2. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.01.028>
- [9] Marginal Adaptation and Quality of Interfaces in Lithium Disilicate Crowns – Influence of Manufacturing and Cementation Techniques / C. A. Melo Freire et al. *Operative Dentistry*. 2017. Vol. 42. Issue 2. P. 185-195. <https://doi.org/10.2341/15-288-L>
- [10] Marginal Adaptation, Gap Width, and Fracture Strength of Teeth Restored With Different All-Ceramic Vs Metal Ceramic Crown Systems: An In Vitro Study / C. Monaco et al. *The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*. 2016. Vol. 24. Issue 3. P. 130-137. https://doi.org/10.1922/EJPRD_01550Monaco08

- [11] The importance of the cement spacer for proper crown seating Erratum / S. Langham, J. F. Simon, D. Tantbirojn, D. Redmond. *International Journal of Computerized Dentistry*. 2017. Vol. 20. Issue 3. P. 275-285.
- [12] Politano G., Van Meerbeek B., Peumans M. Nonretentive Bonded Ceramic Partial Crowns: Concept and Simplified Protocol for Long-lasting Dental Restorations. *The Journal of Adhesive Dentistry*. 2018. Vol. 20. Issue 6. P. 495-510. <https://doi.org/10.3290/jjad.a41630>
- [13] Blatz M. B., Vonderheide M., Conejo J. The Effect of Resin Bonding on Long-Term Success of High-Strength Ceramics. *Journal of Dental Research*. 2018. Vol. 97. Issue 2. P. 132-139. <https://doi.org/10.1177/0022034517729134>
- [14] Acid Etching as Surface Treatment Method for Luting of Glass-Ceramic Restorations, part 1: Acids, Application Protocol and Etching Effectiveness / E. Bajraktarova-Valljakova et al. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018. Vol. 6. Issue 3. P. 568-573. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.147>
- [15] Toman M., Toksavul S. Clinical evaluation of 121 lithium disilicate all-ceramic crowns up to 9 years. *Quintessence International*. 2015. Vol. 46. Issue 3. P. 189-197. <https://doi.org/10.3290/jqi.a33267>
- [16] Evaluation of Film Thickness of Crown Disclosing Agents and Their Comparison with Cement Film Thickness after Final Cementation / S. R. Habib et al. *European Journal of Dentistry*. 2020. Vol. 14. Issue 2. P. 224-232. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708560>
- [17] Farah R. I., Aldhfeeri A. F., Alogaili R. S. A technique to facilitate ceramic veneer cementation. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2018. Vol. 120. Issue 2. P. 194-197. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2017.09.021>
- [18] Halici S. E., Hekimoğlu C., Ersoy O. Marginal Fit of All-Ceramic Crowns Before and After Cementation: An In Vitro Study. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*. 2018. Vol. 38. Issue 3. P. e41-e48. <https://doi.org/10.11607/prd.3169>
- [19] Marginal adaptation of ceramic crowns: a systematic review / M. Contrepois, A. Soenen, M. Bartala, O. Laviolle. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2013. Vol. 110. Issue 6. P. 447-454.e10. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2013.08.003>
- [20] Thaper S., Sengottaiyan V., Ganapathy D. A review on the prevalence of marginal discrepancy between lithium disilicate and zirconia crowns manufactured using dental cad cam. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 10. Issue 1. P. 590-595. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v10i1.1859>
- [21] Assessment of the internal fit and marginal integrity of interim crowns made by different manufacturing methods / C.-C. Peng, K.-H. Chung, H.-T. Yau, V. Ramos. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2020. Vol. 123. Issue 3. P. 514-522. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2019.02.024>
- [22] Dalloul R., Nassar J. A., Al-Houri N. A Comparative Study of Marginal Fit between IPS e.max Press Crown and Endocrown after Cementation (In Vitro). *Clinical Medicine and Diagnostics*. 2016. Vol. 6. Issue 5. P. 122-125. <https://doi.org/10.5923/j.cmd.20160605.02>

References

- [1] Pjetursson, B. E., Sailer, I., Zwahlen, M., & Hammerle, C. H. (2007). A systematic review of the survival and complication rates of all-ceramic and metal-ceramic reconstructions after an observation period of at least 3 years. Part I: Single crowns. *Clinical Oral Implants Research*, 18(Suppl. 3), 73-85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01467.x>
- [2] Brandt, S., Winter, A., Lauer, H. -C., Kollmar, F., Portscher-Kim, S. -J., & Romanos, G. E. (2019). IPS e.max for All-Ceramic Restorations: Clinical Survival and Success Rates of Full-Coverage Crowns and Fixed Partial Dentures. *Materials*, 12(3), Article 462. <https://doi.org/10.3390/ma12030462>
- [3] Kassardjian, V., Varma, S., Andiappan, M., Creugers, N., & Bartlett, D. (2016). A systematic review and meta analysis of the longevity of anterior and posterior all-ceramic crowns. *Journal of Dentistry*, 55, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2016.08.009>
- [4] Malament, K. A., Natto, Z. S., Thompson, V., Rewok, D., Eckert, S., & Weber, H. P. (2019). Ten-year survival of pressed, acid-etched e.max lithium disilicate monolithic and bilayered complete-coverage restorations: Performance and outcomes as a function of tooth position and age. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 121(5), 782-790. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.11.024>
- [5] Rauch, A., Reich, S., Dalchau, L., & Schierz, O. (2018). Clinical survival of chair-side generated monolithic lithium disilicate crowns: 10-year results. *Clinical Oral Investigations*, 22(4), 1763-1769. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2271-3>
- [6] Bokoch, A. V. (2017). Ретроспективний аналіз успішності різних видів реставрацій передніх зубів [Retrospective analysis of different types of restorations success of the anterior teeth]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya: Medytsyna*, (2), 132-136. [in Ukrainian].
- [7] Nirubama, K., Ganapathy, D., Sivasamy, V., & Bennis, M. A. (2020). Preference of dental practitioners toward the use of polyalkenoate or resin cement for bonding all ceramic crowns. *Drug Invention Today*, 14(3), 467-469.

- [8] Tsiogiannis, P., Reissmann, D. R., & Heydecke, G. (2016). Evaluation of the marginal fit of single-unit, complete-coverage ceramic restorations fabricated after digital and conventional impressions: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 116(3), 328-335.e2. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2016.01.028>
- [9] Melo Freire, C. A., Borges, G. A., Caldas, D., Santos, R. S., Ignácio, S. A., & Mazur, R. F. (2017). Marginal Adaptation and Quality of Interfaces in Lithium Disilicate Crowns – Influence of Manufacturing and Cementation Techniques. *Operative Dentistry*, 42(2), 185-195. <https://doi.org/10.2341/15-288-L>
- [10] Monaco, C., Rosentritt, M., Llukacej, A., Baldissara, P., & Scotti, R. (2016). Marginal Adaptation, Gap Width, and Fracture Strength of Teeth Restored With Different All-Ceramic Vs Metal Ceramic Crown Systems: An In Vitro Study. *The European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*, 24(3), 130-137. https://doi.org/10.1922/EJPRD_01550Monaco08
- [11] Langham, S., Simon, J. F., Tantbirojn, D., & Redmond, D. (2017). The importance of the cement spacer for proper crown seating Erratum. *International Journal of Computerized Dentistry*, 20(3), 275-285.
- [12] Politano, G., Van Meerbeek, B., & Peumans, M. (2018). Nonretentive Bonded Ceramic Partial Crowns: Concept and Simplified Protocol for Long-lasting Dental Restorations. *The Journal of Adhesive Dentistry*, 20(6), 495-510. <https://doi.org/10.3290/j.jad.a41630>
- [13] Blatz, M. B., Vonderheide, M., & Conejo, J. (2018). The Effect of Resin Bonding on Long-Term Success of High-Strength Ceramics. *Journal of Dental Research*, 97(2), 132-139. <https://doi.org/10.1177/0022034517729134>
- [14] Bajraktarova-Valjakova, E., Grozdanov, A., Guguvcevski, L., Korunoska-Stevkovska, V., Kapusevska, B., Gigovski, N., Mijoska, A., & Bajraktarova-Misevska, C. (2018). Acid Etching as Surface Treatment Method for Luting of Glass-Ceramic Restorations, part 1: Acids, Application Protocol and Etching Effectiveness. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(3), 568-573. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.147>
- [15] Toman, M., & Toksavul, S. (2015). Clinical evaluation of 121 lithium disilicate all-ceramic crowns up to 9 years. *Quintessence International*, 46(3), 189-197. <https://doi.org/10.3290/j.gi.a33267>
- [16] Habib, S. R., Ansari, A. S., Bajunaid, S. O., Alshahrani, A., & Javed, M. Q. (2020). Evaluation of Film Thickness of Crown Disclosing Agents and Their Comparison with Cement Film Thickness after Final Cementation. *European Journal of Dentistry*, 14(2), 224-232. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708560>
- [17] Farah, R. I., Aldhafeeri, A. F., & Alogaili, R. S. (2018). A technique to facilitate ceramic veneer cementation. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 120(2), 194-197. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2017.09.021>
- [18] Halıcı, S. E., Hekimoğlu, C., & Ersoy, O. (2018). Marginal Fit of All-Ceramic Crowns Before and After Cementation: An In Vitro Study. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 38(3), e41-e48. <https://doi.org/10.11607/prd.3169>
- [19] Contrepolis, M., Soenen, A., Bartala, M., & Laviole, O. (2013). Marginal adaptation of ceramic crowns: a systematic review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 110(6), 447-454.e10. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2013.08.003>
- [20] Thaper, S., Sengottaiyan, V., & Ganapathy, D. (2019). A review on the prevalence of marginal discrepancy between lithium disilicate and zirconia crowns manufactured using dental cad cam. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 590-595. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v10i1.1859>
- [21] Peng, C. -C., Chung, K. -H., Yau, H. -T., & Ramos, V. (2020). Assessment of the internal fit and marginal integrity of interim crowns made by different manufacturing methods. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 123(3), 514-522. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2019.02.024>
- [22] Dalloul, R., Nassar, J. A., & Al-Houri, N. (2016). A Comparative Study of Marginal Fit between IPS e.max Press Crown and Endocrown after Cementation (In Vitro). *Clinical Medicine and Diagnostics*, 6(5), 122-125. <https://doi.org/10.5923/j.cmd.20160605.02>

Characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications

S. O. Bilokobyla^{id} B,D,C, O. V. Riabokon^{id} *A,C,E,F, Yu. Yu. Riabokon^{id} C,D,E,
N. V. Onishchenko^{id} B,C,D

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

The aim – to determine the characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications.

Material and methods. In total, 88 patients with measles aged between 21 and 53 years were followed-up (36 men and 52 women). Measles was diagnosed according to the WHO criteria (2013). All the patients were tested for measles virus IgM at the end of the first week of the disease to confirm the diagnosis. Measles IgG was measured using ELISA (Vircell Microbiologists, Spain) on hospital admission, on average the (4.8 ± 0.2) day of the disease, to determine probable post-vaccination immunity to measles.

Results. It was found that in most adult measles patients (75.0 %), the diagnosis was confirmed by the detection of IgM to measles virus at the end of the first week of the disease, while the other patients were diagnosed with measles by clinical and epidemiological criteria.

Most patients (71.6 %) were seropositive with the presence of measles virus IgG on the 4.8 ± 0.2 day of the disease, others had a negative IgG serologic result. Complications of measles were diagnosed in the majority of adult patients (76.1 %), the frequency of which was associated ($\chi^2 = 4.84$, $P < 0.01$) with seropositivity in this follow-up period, namely complications were more common in the seronegative patients (92.0 %) against 69.8 % in the seropositive patients. Seronegative patients were more likely to have gastrointestinal complications as compared to seropositive individuals (68.0 % vs. 30.2 %, $\chi^2 = 10.60$, $P < 0.001$) due to more frequent development of hepatitis (68.0 % vs. 28.6 %, $\chi^2 = 11.61$, $P < 0.001$). The frequency of two or more complications combined was also clearly correlated with the presence of measles virus IgG in patients on day 4.8 ± 0.2 of the disease ($\chi^2 = 7.70$, $P < 0.01$).

A comparison of the quantitative content of IgG against measles virus in seropositive adult measles patients showed an association with the development of complications: the highest level was detected in patients with uncomplicated measles amounting to 23.58 [21.87; 26.78] optical density units. In seropositive adult patients with measles-associated hepatitis, the measles virus IgG content was lower ($P = 0.004$) than that in patients with uncomplicated measles. A similar pattern was observed in pneumonia development ($P = 0.0002$). There were correlations between measles virus IgG content and platelet count ($r = +0.32$, $P < 0.05$), relative number of lymphocytes ($r = +0.46$, $P < 0.05$), ALT activity ($r = -0.45$, $P < 0.05$), relative number of band neutrophils ($r = -0.36$, $P < 0.05$).

Conclusions. In adult measles patients on day 4.8 ± 0.2 of the disease, seropositivity with measles virus IgG presence was observed in 71.6 % of cases. Measles complications were recorded in 76.1 % of adult patients. The incidence of complications was correlated with the presence of IgG against measles virus. Complications were more common in seronegative patients than in seropositive ones (92.0 % vs. 69.8 %, $P < 0.01$). The development of pneumonia ($P < 0.01$) and hepatitis ($P < 0.01$) was associated with the lowest level of measles virus IgG.

Key words:

measles in adults, serological tests, complications.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (6), 823-827

*E-mail:
RyabokonZSMU@ukr.net

Особливості серологічного профілю в дорослих, які хворі на кір, залежно від розвитку ускладнень

С. О. Білокобила, О. В. Рябоконт, Ю. Ю. Рябоконт, Н. В. Оніщенко

Мета роботи – з'ясувати особливості серологічного профілю дорослих, які хворі на кір, залежно від розвитку ускладнень.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 88 хворих на кір віком від 21 до 53 років: 36 чоловіків, 52 жінки. Діагноз кору встановлювали за критеріями ВООЗ (2013). Усім хворим визначали IgM до вірусу кору наприкінці першого тижня захворювання для підтвердження діагнозу. Для з'ясування наявності ймовірно поствакцинальних антитіл під час надходження в стаціонар визначали IgG до вірусу кору на 4,8 ± 0,2 дня хвороби (Vircell Microbiologists, Spain) методом ІФА. Більшість хворих (71,6 %) були серопозитивні з наявністю IgG до вірусу кору, серед них переважали пацієнти молодого віку (63,6 %). Серед серонегативних пацієнтів найбільша частка ($\chi^2 = 4,04$; $p < 0,01$) хворих віком 25–44 років – 80,0 % проти 57,1 % серопозитивних.

Результати. Встановили, що в більшості дорослих, які хворі на кір (75,0%), діагноз підтверджено виявленням IgM до вірусу кору наприкінці 1 тижня захворювання, в інших діагноз встановили за клініко-епідеміологічними критеріями. Більшість хворих (71,6 %) на 4,8 ± 0,2 дня хвороби були серопозитивні з наявністю IgG до вірусу кору, інші мали негативний результат. Ускладнення кору діагностовані в більшості дорослих хворих (76,1 %), частота розвитку яких мала зв'язок ($\chi^2 = 4,84$; $p < 0,01$) із серопозитивністю в ці строки спостереження: ускладнення частіше зафіксовані в серонегативних хворих (92,0 %), ніж у серопозитивних (69,8 %). У серонегативних пацієнтів частіше, ніж у серопозитивних виявляли

Ключові слова:

кір у дорослих, серологічний тест, ускладнення.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 823-827

ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (68,0 % проти 30,2 %, $\chi^2 = 10,60$; $p < 0,001$) внаслідок частішого розвитку гепатиту (68,0 % проти 28,6 %, $\chi^2 = 11,61$; $p < 0,001$). Частота розвитку двох і більше ускладнень також чітко залежала від наявності IgG до вірусу кори в пацієнтів на $4,8 \pm 0,2$ дня хвороби ($\chi^2 = 7,70$; $p < 0,01$).

Порівняння кількісного вмісту IgG до вірусу кори в серопозитивних дорослих хворих показало взаємозв'язок із розвитком ускладнень. Найвищий рівень зафіксували в пацієнтів із неускладненим перебігом кори, що становив 23,58 [21,87; 26,78] опт.од. У серопозитивних дорослих хворих на кір, що ускладнений гепатитом, вміст IgG до вірусу кори був нижчим ($p = 0,004$), ніж у пацієнтів із неускладненим перебігом кори. Аналогічну закономірність визначили й у разі розвитку пневмонії ($p = 0,0002$). Встановили кореляції вмісту IgG до вірусу кори з вмістом тромбоцитів ($r = +0,32$, $p < 0,05$), відносною кількістю лімфоцитів ($r = +0,46$, $p < 0,05$), активністю АлАТ ($r = -0,45$, $p < 0,05$), відносною кількістю паличкоядерних лейкоцитів ($r = -0,36$, $p < 0,05$).

Висновки. У дорослих дорослих, які хворі на кір, на $4,8 \pm 0,2$ дня хвороби серопозитивність із наявністю IgG до вірусу кори виявили в 71,6 % випадків. Ускладнення кори зафіксували в 76,1 % дорослих хворих. Частота розвитку ускладнень має взаємозв'язок із наявністю IgG до вірусу кори. Ускладнення частіше зафіксовані в серонегативних, ніж у серопозитивних пацієнтів (92,0 % проти 69,8 %, $p < 0,01$). Розвиток пневмонії ($p < 0,01$) та гепатиту ($p < 0,01$) асоціюється з найнижчим рівнем IgG до вірусу кори.

Ключевые слова:
корь у взрослых,
серологический
тест, осложнения.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
с. 823-827

Особенности серологического профиля у взрослых больных корью в зависимости от развития осложнений

С. А. Белокобыла, Е. В. Рябоконе, Ю. Ю. Рябоконе, Н. В. Онищенко

Цель работы – выявить особенности серологического профиля у взрослых больных корью в зависимости от развития осложнений.

Материалы и методы. Под наблюдением были 88 больных корью в возрасте от 21 до 53 лет: 36 мужчин, 52 женщины. Диагноз кори устанавливали по критериям ВОЗ (2013). Всем больным определяли IgM к вирусу кори в конце первой недели заболевания для подтверждения диагноза. Для выяснения наличия вероятно поствакцинальных антител при поступлении в стационар определяли IgG к вирусу кори в среднем на $4,8 \pm 0,2$ дня болезни (Vircell Microbiologists, Spain) методом ИФА. Большинство больных (71,6 %) серопозитивны с наличием IgG к вирусу кори, среди них преобладали пациенты молодого возраста (63,6 %). Среди серонегативных пациентов больше всего ($\chi^2 = 4,04$, $p < 0,01$) больных в возрасте 25–44 лет – 80,0 % против 57,1 % серопозитивных.

Результаты. Установлено, что у большинства взрослых больных корью (75,0 %) диагноз подтвержден обнаружением IgM к вирусу кори в конце 1 недели заболевания, у других диагноз кори установлен по клинико-эпидемиологическим критериям.

Большинство больных (71,6 %) на $4,8 \pm 0,2$ дня болезни серопозитивны с наличием IgG к вирусу кори, другие имели отрицательный результат. Осложнения кори диагностированы у большинства взрослых больных (76,1 %), частота развития которых имела связь ($\chi^2 = 4,84$, $p < 0,01$) с серопозитивностью в эти сроки наблюдения: осложнения чаще зафиксированы у серонегативных больных (92,0 %) по сравнению с серопозитивными (69,8 %). У серонегативных пациентов чаще, чем у серопозитивных отмечены осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (68,0 % против 30,2 %, $\chi^2 = 10,60$, $p < 0,001$) за счет более частого развития гепатита (68,0 % против 28,6%, $\chi^2 = 11,61$, $p < 0,001$). Частота развития двух и более осложнений также четко зависела от наличия IgG к вирусу кори у пациентов на $4,8 \pm 0,2$ дня болезни ($\chi^2 = 7,70$, $p < 0,01$).

Сравнение количественного содержания IgG к вирусу кори у серопозитивных взрослых больных корью показало связь с развитием осложнений. Самый высокий их уровень зафиксирован у пациентов с неосложненным течением кори, составивший 23,58 [21,87; 26,78] опт.ед. У серопозитивных взрослых больных корью, которая осложнилась гепатитом, содержание IgG к вирусу кори было ниже ($p = 0,004$), чем у пациентов с неосложненным течением кори. Аналогичная закономерность отмечена и при развитии пневмонии ($p = 0,0002$). Установлены корреляции содержания IgG к вирусу кори с содержанием тромбоцитов ($r = 0,32$, $p < 0,05$), относительным количеством лимфоцитов ($r = +0,46$, $p < 0,05$), активностью АлТ ($r = -0,45$, $p < 0,05$), относительным количеством паличкоядерных лейкоцитов ($r = -0,36$, $p < 0,05$).

Выводы. У взрослых больных корью при поступлении на $4,8 \pm 0,2$ дня заболевания серопозитивность с наличием IgG к вирусу кори отмечена в 71,6 % случаях. Осложнения кори зафиксированы у 76,1 % взрослых больных. Частота развития осложнений имеет связь с наличием IgG к вирусу кори на момент госпитализации. Осложнения чаще зафиксированы у серонегативных, чем у серопозитивных пациентов (92,0 % против 69,8 %, $p < 0,01$). Развитие пневмонии ($p < 0,01$) и гепатита ($p < 0,01$) ассоциируется с низким уровнем IgG к вирусу кори.

According to the WHO, in European countries, including Ukraine, there was a significant increase in measles patients in 2017–2019. In the first six months of 2019, almost 90 thousand cases of measles were detected, which was more than the number of reported cases for the whole of 2018, when 84 thousand cases of this infection were registered. Ukraine headed the list of the top ten countries with the highest number of measles cases in 2018 [1].

Today, countries with high measles immunization coverage are still at risk of epidemic outbreak because of

a change in the measles epidemiology over a long period of routine immunization owing to an increase in the adult population [2,3]. In these countries, there is a decrease in the content of post-vaccination IgG in adults, and possible consequences of this phenomenon during the elimination period remain unclear [4]. According to a number of researchers, adults under the age of 30 attract special attention, because the largest number of measles virus seronegative individuals (more than 40 %) is observed in an age group of 18–30 years [5]. Serological epidemiological stud-

ies in Ukraine on the determining the most vulnerable age group of adults among population revealed persons aged 16 to 30 years, as only 78.1 % of examined people had immunity against measles, which coincides with the high proportion of this age group among measles patients [6].

Aim

The purpose of the work is to determine the characteristics of serological profile in adult measles patients depending on the development of complications.

Material and methods

In total, 88 measles patients aged 21 to 53 years, the average age was 30.9 ± 0.9 years, were examined. They were hospitalized to the Municipal Institution "Regional Infectious Diseases Clinical Hospital", Zaporizhzhia Regional Council, during 2017–2019. There were 36 men and 52 women. The diagnosis of measles was made according to the WHO criteria (2013). All measles patients included in the study reported measles childhood vaccination, but without documented evidence. All the patients were tested for measles virus IgM at the end of the first week of the disease to confirm the diagnosis. Measles IgG was measured using ELISA (Vircell Microbiologists, Spain) on hospital admission to determine probable post-vaccination immunity to measles. Special studies were performed on the basis of the Training and Laboratory Center of ZSMU headed by Professor Abramov A.V. Statistical data processing was performed in the program Sntatistica 13 for Windows (StatSoft Inc., No. JPBZ804I382130ARCN10-J).

On day 4.8 ± 0.2 of the disease, most patients (63.0–71.6 %) were seropositive with the presence of measles virus IgG, and 25 (28.4 %) patients had a negative IgG serologic result. Among adult measles patients, young patients predominated ($n = 56$; 63.6 %), only one of the three patients was middle-aged adult – 29 (33.0 %), late middle-aged adults were diagnosed with measles in isolated cases ($n = 3$; 3.4 %). The analysis of measles virus IgG presence showed the largest proportion ($\chi^2 = 4.04$, $P < 0.01$) of patients aged 25 to 44 years among seronegative individuals amounting to 80.0 % (20 of 25) against 57.1 % (36 of 63) of seropositive ones (Fig. 1).

Results

According to the results of our study, in most adult measles patients ($n = 66$; 75.0 %), the diagnosis was confirmed by the detection of IgM to measles virus at the end of the first week of the disease, while 22 (25.0 %) patients were diagnosed with measles by clinical and epidemiological criteria.

An analysis of measles virus IgG presence showed that most patients ($n = 63$; 71.6 %) were seropositive on day 4.8 ± 0.2 of the disease, and 25 (28.4 %) patients had a negative result. At the same time, the majority of adult patients ($n = 67$; 76.1 %) developed complications of measles. A comparison of complication incidence in adult patients with measles showed dependence ($\chi^2 = 4.84$, $P < 0.01$) on a serologic status, namely seronegative patients developed complications significantly more often – 23 (92.0 %) against 44 (69.8 %) seropositive patients. An

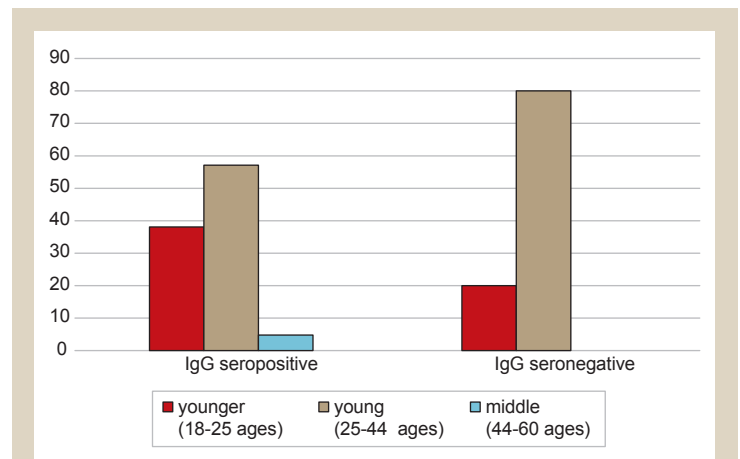


Fig. 1. Age structure among adult measles patients depending on the presence of measles virus IgG at hospital admission (*: the difference is significant compared with seropositive patients of the corresponding age group, $P < 0.05$).

Table 1. Comparison of complication incidence in adult measles patients depending on the presence of IgG to measles virus on day (4.8 ± 0.2) of the disease, abs (%)

Indicator	Patients with measles (n = 88)	Patients with measles	
		IgG-positive (n = 63)	IgG-negative (n = 25)
Presence of complications	67 (76.1 %)	44 (69.8 %)	23 (92.0 %)*
Respiratory complications, including:	25 (28.4 %)	19 (30.2 %)	6 (24.0 %)
Pneumonia	5 (5.7 %)	3 (4.8 %)	2 (8.0 %)
Acute bronchitis	20 (22.7 %)	16 (25.4 %)	4 (16.0 %)
Gastrointestinal complications, including:	36 (40.9 %)	19 (30.2 %)	17 (68.0 %)*
Enteritis	10 (11.4 %)	6 (9.5 %)	4 (16.0 %)
Hepatitis	35 (39.8 %)	18 (28.6 %)	17 (68.0 %)*
Combination of two or more complications	36 (40.9 %)	20 (31.7 %)	16 (64.0 %)*

*: difference is significant compared to IgG-positive patients ($P < 0.05$).

analysis of a range of measles-related complications in adults showed that seronegative patients, unlike patients with measles virus IgG, were more likely to have gastrointestinal complications in the follow-up period (68.0 % vs. 30.2 %, $\chi^2 = 10.60$, $P < 0.001$), primarily due to more frequent development of liver damage manifested as hepatitis (68.0 % vs. 28.6 %, $\chi^2 = 11.61$, $P < 0.001$). Besides, a comparison of respiratory complications incidence did not reveal any statistically significant effect of measles virus IgG seropositivity at the time of hospital admission. However, the incidence of combination of two or more complications was clearly correlated with measles virus IgG presence in patients on day 4.8 ± 0.2 of the disease amounting to 64.0 % (16 of 25) in seronegative patients versus 31.7 % (20 of 63) in seropositive patients ($\chi^2 = 7.70$, $P < 0.01$) (Table 1).

A quantitative content of measles virus IgG in seropositive adult measles patients was found to be correlated with the development of complications. Thus, a content analysis showed the highest level of measles-specific IgG in patients with uncomplicated measles amounting to 23.58 [21.87; 26.78] optical density units. In seropositive adult patients with measles complicated by hepatitis, the content of measles virus IgG was statistically significantly lower (18.67 [15.02; 24.05] optical density units ($P = 0.004$))

Table 2. Measles-specific IgG content in seropositive adult measles patients depending on the development of complications, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Indicator	Patients with measles		
	without complications (n = 36)	pneumonia (including combination with other complications) (n = 9)	hepatitis (including combination with other complications) (n = 18)
Measles-specific IgG, optical density units	23.58 [21.87; 26.78]	16.80 [14.68; 20.26]* P = 0.0002	18.67 [15.02; 24.05]* P = 0.004

*: difference is significant compared to the corresponding indicators in patients without complications (P < 0.01).

than that in patients with uncomplicated measles. A similar pattern was observed in the development of pneumonia, namely the level of measles-specific IgG was 16.80 [14.68; 20.26] optical density units (P = 0.0002) in these patients (Table 2).

A correlation analysis confirmed the relationship between measles-specific IgG content and hematological parameters that reflected a severity of the disease and the development of complications. Thus, the quantitative content of measles virus IgG directly correlated with the platelet count (r = +0.32, P < 0.05) and relative number of lymphocytes (r = +0.46, P < 0.05), and negatively correlated with serum ALT activity (r = -0.45, P < 0.05) and relative number of band neutrophils (r = -0.36, P < 0.05).

Discussion

Modern-day literature data on the incidence of measles complications in different age groups of patients are greatly variable, but show its clear dependence on the age of patients, in particular, children younger than 1 year and individuals older than 18 years are more likely to suffer from measles complications [7,8]. According to our study, the majority of adult measles patients, namely 76.1 %, had a complicated course of the disease.

The current epidemiological rise in measles incidence is gaining considerable attention among researchers due to a significant prevalence of previously vaccinated adults. In addition, it has been reported that immune response in such patients is characterized by rapid synthesis of measles-specific IgG, while the IgM response to measles virus can be nominal or very short, which makes it difficult to serologically confirm the diagnosis and requires other methods of examination, particularly polymerase chain reaction to detect measles virus RNA [9]. However, the above dynamics of specific antibodies synthesis in these patients does not rule out the development of complications [10].

One of the most serious measles complications is pneumonia, and literature data on its development incidence in adult patients ranges from 15.3 % [11] to 57.1 % [12]. Such varying data can be explained by the use of different imaging methods to diagnose this complication, as confirmation of pneumonia in measles patients in some cases requires not only X-ray examination, but also computed tomography [13]. In our study, among hospitalized measles patients, a small number of patients (5.7 %) were diagnosed with pneumonia that can be explained by opportunity to confirm the development of this complication only according to chest X-ray examination. Moreover, our study has not revealed an association between pneumonia incidence and measles-specific IgG presence at the time of hospitalization among adult measles patients, but pneumonia has been found to correlate with the quantitative content of these antibodies.

The modern literature presents a large amount of study results demonstrating measles-associated pneumonia in individuals previously vaccinated for this infection [10,14]. Today, a number of studies attempt to address the issue of pathogenetic features of focal pneumonia development in individuals previously vaccinated for measles. In particular, it is assumed that the measles virus can replicate in local lymphoid tissue, then spread through the blood stream in individuals with waning post-vaccination immunity over time [15]. The occurrence of lung inflammatory foci is explained by type III hypersensitivity, as previously vaccinated patients respond to measles virus dissemination by a rapid production of measles-specific IgG, which bind to the virus forming antigen-antibody complexes. As the measles virus is disseminated rapidly into many organs via viremia, similar foci of inflammation caused by immunocomplex mechanisms can be seen in other organs [16]. However, researchers believe that the mechanism of focal measles pneumonia in previously vaccinated individuals may differ from that in measles-associated lung infection in non-immune individuals [10]. It has been shown that foci of measles pneumonia in previously vaccinated individuals are common in the acute period of the disease, but the inflammatory foci show very long subsequent regression, usually within a few months [14]. Meanwhile, researchers have noted that in such patients, measles pneumonia is often focal and diagnosed better with computed tomography [10,14]. According to researchers [10], measles-associated pneumonia was evident in such patients only with an IgG/IgM ratio >20, which may be useful to diagnose measles pneumonia during outbreaks of this infection [10].

The latest studies indicate a high incidence of liver damage in adult measles patients [17,18]. The incidence of this complication in adult measles patients ranges from 45 % [18] to 81 % [17] against 1.4 % in children [7]. According to our study, the incidence of hepatitis in adult measles patients was 39.8 %, and it was proved to be much higher in the absence of serum measles-specific IgG at the time of hospital admission than in seropositive individuals (68.0 % vs. 28.6 %, P < 0.001). Recent data from the literature suggest that the risk of complications correlates with the severity of measles virus-induced immunosuppression in patients [19]. In conditions of secondary viremia, which is accompanied by clinical manifestations, the measles virus maximum amplification in the cells of lymphoid structures, respiratory system, gastrointestinal tract determines a number of complications. The process in these organs is serous-macrophage with lymphocytic infiltration and small-vessel vasculitis [20].

Conclusions

1. In adult measles patients on day 4.8 ± 0.2 of the disease, seropositivity with the presence of measles virus IgG was observed in 71.6 % of cases.

2. Measles complications were recorded in 76.1 % of adult patients. The incidence of complications was correlated with seropositivity and the presence of measles virus IgG on day 4.8 ± 0.2 of the disease, namely complications were more common in seronegative patients than in seropositive ones (92.0 % vs. 69.8 %, $\chi^2 = 4.84$, $P < 0.01$).

3. The development of measles complications such as pneumonia ($P < 0.01$) and hepatitis ($P < 0.01$) was associated with the lowest level of measles virus IgG.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 30.07.2020
Після доопрацювання / Revised: 14.09.2020
Прийнято до друку / Accepted: 24.09.2020

Information about authors:

Bilokobyla S. O., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5673-616X](https://orcid.org/0000-0002-5673-616X)

Riabokon O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7781-991X](https://orcid.org/0000-0001-7781-991X)

Riabokon Yu. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-2273-8511](https://orcid.org/0000-0002-2273-8511)

Onishchenko N. V., MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7775-7296](https://orcid.org/0000-0001-7775-7296)

Відомості про авторів:

Білокобила С. О., асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Рябоконець О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Рябоконець Ю. Ю., д-р мед. наук, професор каф. дитячих інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Оніщенко Н. В., асистент каф. інфекційних хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Белокобыла С. А., ассистент каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рябоконец О. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Рябоконец Ю. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. детских инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Онщенко Н. В., ассистент каф. инфекционных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Zadorozhna, V. I., Marychev, I. L., Protsap, O. I., & Bryzhata, S. I. (2019). Epidemichna sytuatsiia po zakhvorivuvanosti na kir v Ukraini u 2017 – 2018 rr. [Epidemic situation on measles in Ukraine in 2017 – 2018]. *Infectious diseases of the present: etiology, epidemiology, diagnosis, treatment, prevention, biological safety: Proceedings of the scientific-practical conference dedicated to the annual «Reading» in memory of L. V. Gromashevsky. (pp. 76-79), SPD FO «Kolomitsyn V. Yu.»*. [in Ukrainian].
- [2] Hayman, D. (2019). Measles vaccination in an increasingly immunized and developed world. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15(1), 28-33. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1517074>
- [3] Golubovska, O., Podolyuk, O., Ryabokon', E., & Gainutdinova, T. (2018). Osobennosti klinicheskogo techeniya kori u vzroslykh v period epidemii 2018 goda [Features of the clinical course of measles in adults during the 2018 epidemic]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*, 7(4), 518-526. [in Russian].
- [4] Gidding, H. F., Quinn, H. E., Hueston, L., Dwyer, D. E., & McIntyre, P. B. (2018). Declining measles antibodies in the era of elimination: Australia's experience. *Vaccine*, 36(4), 507-513. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.002>
- [5] Toptygina, A. P., Smerdova, M. A., Naumova, M. A., Vladimirova, N. P., & Mamaeva, T. A. (2018). Vliyanie osobennostei populatsionnogo immuniteta na strukturu zabolevaemosti kor'yu i krasnukhoi [Influence of population immunity peculiarities on the structure of measles and rubella prevalence]. *Infektsiya i immunitet*, 8(3), 341-348. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-341-348> [in Russian].
- [6] Moysheeva, A. V., Zadorozhna, V. I., Demchishyna, I. V., & Novyk, L. V. (2013). Monitoryng populatsiinoho imunitetu proty koru naseleennia Ukrainy [Monitoring of population's immunity is against measles of population in Ukraine]. *Infektsiini khvoroby*, (3), 10-15. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2010.3.671> [in Ukrainian].
- [7] Kramarov, S. O., Yevtushenko, V. V., Kovalyukh, I. Yu., Kaminska, T. M., & Golovach, O. V. (2018). Klinichna kartyna koru v ditei, hospitalizovanykh pid chas spalakhu 2017-2018 rr. [Clinical features of measles in children hospitalized during 2017-2018 outbreak]. *Aktual'naya infektologiya*, 6(5), 240-245. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.5.2018.146773> [in Ukrainian].
- [8] Grammens, T., Schirvel, C., Leenen, S., Shodu, N., Hutse, V., Mendes da Costa, E., & Sabbe, M. (2017). Ongoing measles outbreak in Wallonia, Belgium, December 2016 to March 2017: characteristics and challenges. *Euro Surveillance*, 22(17), Article 30524. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.17.30524>
- [9] Gibney, K. B., Attwood, L. O., Nicholson, S., Tran, T., Druce, J., Healy, J., Strachan, J., Franklin, L., Hall, R., & Cross, G. B. (2020). Emergence of Attenuated Measles Illness Among IgG-positive/IgM-negative Measles Cases: Victoria, Australia, 2008-2017. *Clinical Infectious Diseases*, 70(6), 1060-1067. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz363>
- [10] Yu, D., Zhang, G., Gao, L., Xu, W., & Cao, B. (2018). High ratio of measles-specific IgG/IgM associated with nodular pneumonia in vaccinated individuals. *International Journal of Infectious Diseases*, 76, 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.08.015>
- [11] Monfort, L., Muñoz, D., Trenchs, V., Hernández, S., García, J. J., Aguilar, A. C., Juncosa, M. T., & Luaces, C. (2010). Measles outbreak in Barcelona. Clinical and epidemiological characteristics. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28(2), 82-86. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.05.006>
- [12] Premaratna, R., Luke, N., Perera, H., Gunathilake, M., Amaraseena, P., & Chandrasena, T. G. (2017). Sporadic cases of adult measles: a research article. *BMC Research Notes*, 10(1), Article 38. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2374-6>
- [13] Trykhlil, V. I., Shchur, A. B., Hrushkevych, V. V., Hryshyn, O. S., Pavlovskaya, M. O., Musiienko, T. I., Muzyka, A. A., Ralets, N. V., Dudar, D. M., & Kozachenko, L. V. (2018). Osoblyvosti klinichnykh proiaviv ta perebihu koru [Peculiarities of measles clinical manifestations and course]. *Aktual'naya infektologiya*, 6(3), 141-152. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.3.2018.136647> [in Ukrainian].
- [14] Pang, M., Xu, J. Y., Li, P., Han, X. X., & Li, M. Y. (2008). Clinical analysis of 51 cases of atypical measles syndrome characterized by fever and multiple lung lesions. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 31(10), 731-735.
- [15] Moss, W. J. (2017). Measles. *The Lancet*, 390(10111), 2490-2502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31463-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31463-0)
- [16] Melenotte, C., Cassir, N., Tessonnier, L., & Brouqui, P. (2015). Atypical measles syndrome in adults: still around. *BMJ Case Reports*, 2015, Article bcr2015211054. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-211054>
- [17] Dinh, A., Fleuret, V., & Hanslik, T. (2013). Liver involvement in adults with measles. *International Journal of Infectious Diseases*, 17(12), e1243-e1244. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.06.014>
- [18] Casanova-Cardiel, L. J., & Hermida-Escobedo, C. (1994). Measles in the young adult. Clinical features of 201 cases. *Revista de investigacion clinica: organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 46(2), 93-98.
- [19] Laksono, B. M., de Vries, R. D., McQuaid, S., Duprex, W. P., & Swart, R. L. (2016). Measles Virus Host Invasion and Pathogenesis. *Viruses*, 8(8), Article 210. <https://doi.org/10.3390/v8080210>
- [20] Shostakovych-Koretsraya, L. R., Mavrutenkov, V. V., Cherhinets, A. V., Budayeva, I. V., Yakunina, O. M., & Chykarenko, Z. A. (2013). Kir (lektsiia, prodovzhennia) [Measles (lecture, continuing)]. *Medychni perspektivy*, 18(4), C. 4-15. [in Ukrainian].

The effectiveness and safety study of topical corticosteroids for psoriasis in adolescent and adult population treatment

N. Yu. Reznichenko  *A,B,E, Yu. H. Reznichenko  C,D,F

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Key words:

psoriasis, topical corticosteroids, life quality.

Zaporizhzhie medical journal
2020; 22 (6), 828-832

*E-mail:
nreznichenko@gmail.com

Aim: to determine the efficacy and safety of clobetasol propionate compared with fluticasone propionate in the form of ointment for the treatment of psoriasis patients.

Materials and methods. A total of 65 psoriasis patients were included in the study, 40 healthy individuals were included in the control group, all aged 14 to 65. Psoriasis patients were divided into 2 therapeutic groups: I – received topical treatment with fluticasone propionate; II – with clobetasol propionate. The severity of psoriasis was assessed by BSA and PASI index. Assessment of itching severity was carried out by a ten-point visual analogue scale. The quality of life was assessed according to the Ukrainian version of DLQI questionnaire.

Results. PASI index averaged 16.50 ± 0.65 points, and BSA index was 9.30 ± 0.94 % in the examined patients before the treatment. On average, the DLQI index in patients with psoriasis before the treatment was 13.80 ± 0.27 points. PASI index was lower in psoriasis patients treated with clobetasol propionate compared with the therapeutic group I patients. The Δ PASI indicator (%) at the end of the treatment was significantly lower in patients from the I therapeutic group, compared with the group of patients who used clobetasol propionate for treatment of psoriasis. Patients who used clobetasol propionate had lower scores for pruritus and excoriation at the end of the treatment compared with patients from the I therapeutic group. The DLQI index at the end of the treatment was significantly higher in the I therapeutic group compared with its values in patients who used clobetasol propionate in the complex treatment.

Conclusions. The use of topical corticosteroid clobetasol propionate in the form of ointment is the effective treatment for psoriasis, which causes a rapid regression of psoriatic rashes, a decrease in PASI and BSA indices, a decrease in pruritus and its objective signs, and indirectly improves the quality of life.

Ключові слова:

псоріаз, топічні кортикостероїди, якість життя.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 828-832

Дослідження ефективності та безпечності застосування топічних кортикостероїдів у лікуванні псоріазу в підлітків і дорослих

Н. Ю. Резніченко, Ю. Г. Резніченко

Мета роботи – визначення ефективності та безпечності застосування клобетазолу пропіонату порівняно з флутиказону пропіонатом у формі мазі під час лікування хворих на псоріаз.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 65 хворих на псоріаз, у контрольну групу – 40 здорових осіб віком від 14 до 65 років. Хворих на псоріаз поділили у 2 терапевтичні групи: I – пацієнти, які отримували топічне лікування флутиказону пропіонатом; II – клобетазолу пропіонат. Тяжкість псоріазу оцінювали за індексами BSA, PASI. Тяжкість свербіжів шкіри визначали за десятибальною візуальною аналоговою шкалою. Якість життя оцінювали за українською версією опитувальника DLQI.

Результати. У хворих, яких обстежили, до початку лікування індекс PASI в середньому становив $16,50 \pm 0,65$ бала, індекс BSA – $9,30 \pm 0,94$ %. У середньому індекс DLQI у хворих на псоріаз до початку лікування становив $13,80 \pm 0,27$ бала. Індекс PASI був нижчим у хворих на псоріаз, які застосовували клобетазолу пропіонат, порівняно з I терапевтичною групою пацієнтів. Показник Δ PASI (%) наприкінці лікування вірогідно нижчий у пацієнтів I терапевтичної групи порівняно з групою хворих, які в комплексній терапії псоріазу використовували клобетазолу пропіонат. Пацієнти, які застосовували клобетазолу пропіонат, наприкінці лікування мали нижчі бальні оцінки свербіжів та екскоріацій порівняно з особами з I терапевтичної групи. Індекс DLQI наприкінці лікування вірогідно вищий у I терапевтичній групі хворих порівняно з його значеннями в пацієнтів, які в комплексному лікуванні застосовували клобетазолу пропіонат.

Висновки. Застосування топічного кортикостероїда клобетазолу пропіонату у формі мазі – ефективний метод лікування псоріазу, що сприяє швидкому регресу псоріатичних висипань, зниженню індексів PASI, BSA, зменшенню відчуття свербіжів та його об'єктивних ознак, а отже опосередковано зумовлює поліпшення якості життя.

Ключевые слова:

псориаз, топические кортикостероиды, качество жизни.

Запорожский медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 828-832

Исследование эффективности и безопасности применения топических кортикостероидов в лечении псориаза у подростков и взрослых

Н. Ю. Резніченко, Ю. Г. Резніченко

Цель работы – определение эффективности и безопасности применения клобетазола пропионата по сравнению с флутиказоном пропионатом в форме мази при лечении больных псориазом.

Материалы и методы. В исследование включили 65 больных псориазом, в контрольную группу – 40 здоровых лиц в возрасте от 14 до 65 лет. Больных псориазом поделили в 2 терапевтические группы: I – пациенты, получавшие топическое

лечение флутиказона пропионатом; II – лечение клобетазола пропионатом. Оценивали тяжесть псориаза по индексу BSA, индексу PASI. Тяжесть зуда определяли по десятибалльной визуальной аналоговой шкале. Качество жизни оценивали по украинской версии опросника DLQI.

Результаты. У обследованных больных до начала лечения индекс PASI в среднем составлял $16,5 \pm 0,65$ балла, индекс BSA – $9,30 \pm 0,94$ %. В среднем индекс DLQI у больных псориазом до начала лечения составлял $13,80 \pm 0,27$ балла. Индекс PASI был ниже у больных псориазом, получавших клобетазола пропионат, по сравнению с I терапевтической группой пациентов. Показатель Δ PASI (%) в конце лечения достоверно ниже у пациентов I терапевтической группы по сравнению с группой больных, которые в комплексной терапии псориаза использовали клобетазола пропионат. Пациенты, применявшие клобетазола пропионат, в конце лечения имели более низкие балльные оценки зуда и эксфолиаций по сравнению с больными I терапевтической группы. Индекс DLQI в конце лечения достоверно выше в I терапевтической группе больных по сравнению с его значениями у пациентов, которые в комплексном лечении применяли клобетазола пропионат.

Выводы. Применение топического кортикостероида клобетазола пропионата в форме мази – эффективный метод лечения псориаза, который вызывает быстрый регресс псориатических высыпаний, снижение индексов PASI, BSA, уменьшение зуда и его объективных признаков и, таким образом, косвенно способствует улучшению качества жизни.

To date, psoriasis is one of the most actual medical and social problems [1,2]. The effect of psoriasis is a significant decrease in the quality of life, disability of patients, difficulties in starting a family and deterioration of the family relationships, significant psychological discomfort [3,4].

The prevalence of psoriasis in the population is high and composes from 0.1 to 3.0 % of the world's population, according to various authors. In the general structure of the incidence of dermatological diseases, the proportion of patients with psoriasis is 8–15 % [5,6]. In Ukraine, psoriasis has increased in recent years [5,6]. There is also an increase in the number of patients with severe forms of psoriasis, which are resistant to various therapies [7]. This happens due to many factors, including urbanization and the negative impact of the environment, especially in large industrial cities.

The treatment of psoriasis requires some algorithms that lead to regression of rash without causing systemic or topical side effects [8–10]. Standard treatment of psoriasis includes diet, sedatives, detoxifying and hypo-sensitizing medicines, hepatoprotectors, vitamins (A, E, C, group B), nonspecific stimulating therapy, physiotherapy, as well as methotrexate, leflunamide and immune biologic therapy in severe cases [11–13]. Topical treatment of psoriasis consists of topical corticosteroids and, in some cases, in combination of topical corticosteroids with keratolytics [14–16].

The primary choice of topical corticosteroids in the treatment of progressive stage of psoriasis is important due to their marked anti-inflammatory, antipruritic, antiproliferative and immunosuppressive effects [17]. According to the European Classification of Topic Corticosteroid Activity, first proposed by J. A. Miller, D. D. Munro, four classes of topical corticosteroids are distinguished: I – with the lowest activity, IV – with the highest activity [18]. However, today there is a lot of debate about the choice of the most optimal topical corticosteroid. Some authors point to the priority of using short courses of high potency topical corticosteroids over long-term use of low potency class I topical corticosteroids [19]. Other researchers, on the contrary, say that moderate and low potency topical corticosteroids are optimal substances for the treatment of psoriasis [5,20].

Aim

The objective of the study was to determine the effectiveness and safety of the use of clobetasol propionate compared with fluticasone propionate in the form of ointment

for the treatment of psoriasis patients in adolescence and adulthood.

Materials and methods

A total of 65 patients with psoriasis aged 14 to 65 years were included in the study. The control group included 40 healthy individuals of the same age. The recruitment of psoriasis patients and persons from the control group, as well as all the examinations of the enrolled patients, were carried out at the Community Institution “Zaporizhzhia Regional Dermatovenereology Clinical Dispensary” of Zaporizhzhia Regional Council.

Inclusion criteria for participation in the study:

1. Signed informed consent to participate in the study.
2. Male or female aged 14 to 65 years with diagnosis of chronic plaque psoriasis (for therapeutic groups) or without dermatological pathology (for the control group).
3. Consent to use highly effective methods of contraception throughout the study.
4. Patients who are not candidates for systemic psoriasis therapy.

Exclusion criteria for participation in the study:

1. The presence of active dermatological diseases, in addition to psoriasis, which may affect the results of the study in the opinion of an investigator.
2. The presence of other uncontrolled diseases that may affect the study results or lead to the risk of participation in the study.
3. Surgery performed within 12 weeks prior to enrollment in the study or planning of surgery during the study.
4. The presence or a history of oncological diseases.
5. Pregnancy or lactation in females.
6. Chronic alcohol or drug abuse.
7. The use of medications that may affect the study results within 12 weeks before inclusion in the study in the opinion of the investigator.
8. The presence of hypersensitivity to any component of the topical agents used in the study.

Psoriasis patients were randomized into 2 therapeutic groups: Group I – 28 patients who received topical treatment with fluticasone propionate; Group II – 37 people who received topical treatment with clobetasol propionate.

The prevalence of psoriatic process was assessed using a standardized BSA index, which determined the percentage of psoriasis-affected body area. The severity of psoriasis was assessed according to PASI index, which

determined the severity of peculiar manifestations (erythema, infiltration and scaling) and area of involvement (head, upper limbs, trunk, lower extremities). Changes in PASI index during treatment are an objective indicator of treatment outcomes. Therefore, in order to evaluate the effectiveness of the proposed treatment, we determined percentage decrease in PASI index (Δ PASI, %), Δ PASI-50 (which corresponds to a decrease in PASI index by 50 %).

The severity of itching was assessed on a ten-point visual analog scale, with 0 points being the total absence of itching and 10 points being its maximum intensity. In addition, objective itching features, such as excoriations and nail plate changes (polished surface, thinning of the free edge) were evaluated. Each of the objective signs of itching was evaluated on a point scale, where 0 points was the absence of a sign, 1 point – its weak expression, 2 points – moderate sign, 3 points – a significant severity.

Assessment of the life quality in patients with psoriasis was conducted according to Ukrainian version of DLQI questionnaire. Changes in DLQI index during treatment are an objective indicator of treatment outcomes. Therefore, to evaluate the effectiveness of treatment we determined the percentage decrease in DLQI index (Δ DLQI, %) [1].

All obtained digital data were processed statistically. A paired Student's criterion or Wilcoxon's Rank-Sum criterion was used to compare the pre- and post-treatment group scores depending on the normality of the differences distribution. The normality of the data distribution was checked using the Shapiro–Wilk test at a significance level of 0.01. When using all statistical methods (except the Shapiro–Wilk test), the significance level was 0.05. Statistical processing of the results was performed using the software package Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J).

Results

Before the treatment, PASI index averaged 16.50 ± 0.65 points in the examined patients, and BSA index was 9.30 ± 0.94 %.

In contrast to healthy individuals, in some patients with psoriasis, the clinical examination revealed objective signs of itching, such as excoriation and changes in the nail plates (polished surface, thinning of the free margin). The score of changes in the nail plates before the treatment averaged 0.23 ± 0.04 points, and the score of excoriations was 0.33 ± 0.07 points. In addition, patients with psoriasis assessed the intensity of itching on a 10-point visual analog scale. On average, they rated itching at 4.57 ± 0.54 points.

Deterioration of skin in general, the presence of skin rash and itching led to a decrease in the quality of life in psoriasis patients. This caused an increase in DLQI index. The average DLQI index in patients with psoriasis before the treatment was 13.80 ± 0.27 points.

We analyzed the study results at the end of the treatment course. First of all, good tolerability of fluticasone propionate and clobetasol propionate should be noted. The course of topical corticosteroids did not exceed 10 days, and during this time, neither local nor systemic side effects were noted. Although it should be emphasized that long-term and intensive treatment with highly active corticosteroids can lead to dilation of superficial blood vessels, thinning of

skin, formation of stretch marks, hypertrichosis and other adverse effects. Therefore, the data obtained have proved the safety of fluticasone propionate and clobetasol propionate application during 10 days.

The use of clobetasol propionate caused rapid regression of psoriatic lesions. The area of the affected skin and PASI index changed in patients with psoriasis during treatment. The results of skin assessment are given in *Table 1*. This table shows, that there was a significant decrease in BSA and PASI indices after treatment in patients from both treatment groups, compared with the group of patients before the treatment. These data indicate an improvement in clinical picture of the disease, reduction of skin lesions, regression of erythema, infiltration and peeling. It should be noted that PASI index was lower in psoriasis patients who received clobetasol propionate, compared with therapeutic group I of patients. The rate of Δ PASI (%) at the end of the treatment was significantly lower in patients from therapeutic group I, compared with the group of patients who used clobetasol propionate in therapy of psoriasis.

In addition, there was a higher percentage of patients who reached PASI 50 (patients in whom PASI index decreased by 50 %) in the group of patients who used clobetasol propionate, compared with therapeutic group I of patients. These data have proved the positive clinical effect of clobetasol propionate in the treatment of psoriasis.

The decrease in skin itching and its objective signs (changes in the nail plates and the presence of excoriations) were fixed after treatment in patients with psoriasis (regardless of the therapeutic group) (*Fig. 1*). We obtained a significant difference in the score of itching before the treatment and after its completion between the patients of both study groups. When comparing the scores of itching and the severity of its objective signs in patients from different therapeutic groups after treatment, we have found that patients who used clobetasol propionate had lower scores of itching and excoriation, compared with subjects from therapeutic group I.

We also evaluated the effect of clobetasol propionate on the quality of life in patients with psoriasis. *Table 1* shows, that in patients from both therapeutic groups on the treatment, DLQI index was significantly reduced, which indicates an improvement in their quality of life compared with patients before the treatment. It should be noted that DLQI index at the end of the treatment was significantly higher in the therapeutic group I patients, compared with its values in patients who used clobetasol propionate. In addition, we have found a significant difference in DLQI (%) between therapeutic groups of patients I and II. These data once again emphasize the effectiveness of clobetasol propionate in the treatment of patients with psoriasis. The results suggest a significant positive effect from the use of topical corticosteroid clobetasol propionate for both – reduction of clinical manifestations of psoriasis and indirect improvement in the quality of life.

Discussion

According to studies conducted by some authors [5,16,20], mometasone furoate, hydrocortisone hydroxybutyrate, methylprednisolone aceponate and fluticasone (topical cor-

ticosteroids of low and moderate activity) are recognized as optimal for the treatment of psoriasis. This is due to the lower incidence of side effects when using topical corticosteroids of low and moderate activity. The difference in the strength of action is associated with different ways of implementing the anti-inflammatory activity of the topical steroid: the extragenomic pathway (transactivation), carried out by binding to DNA and activating the synthesis of anti-inflammatory proteins; and extragenomic pathway, carried out by interacting with transcription factors and reducing the synthesis of pro-inflammatory proteins [5,19]. Some authors [5,19,20] consider the extragenomic pathway to be preferable due to low possibility of side effects. At the same time, Ya. F. Kutasevich et al. [5] found that topical low-potency corticosteroids were most active in inhibiting the synthesis of pro-inflammatory cytokines. The authors noted the fact that topical low-potency corticosteroids (mometasone furoate, fluticasone propionate) had minimal systemic absorption, predominantly extragenomic mechanism of action, minimal atrophogenic effect, optimal efficacy-to-safety ratio. High therapeutic efficacy of these corticosteroids was observed in 90.6 % of patients [5].

However, the effect of the using topical corticosteroids of low and medium strength occurs much later compared to high-strength topical corticosteroids. An extremely important point in order to avoid side effects from the use of topical corticosteroids with high activity is strict adherence to the instructions for the drug. According to Ukrainian and International recommendations [19], it is restricted to apply highly active topical corticosteroids to large areas of skin, to areas with thin skin (face, genitals, skin folds), and during a prolonged course (more than 10 days). We recommended the use of clobetasol propionate during 10 days on limited areas of the skin in our clinical study. Thanks to such measures, no side effects were noted in any patient.

This proves the safety of the use of topical corticosteroids with high activity when applying in short courses. A significant decrease in PASI and BSA indices is the evidence of greater efficacy of clobetasol propionate compared with topical corticosteroids of lower strength. Our clinical study has shown that the rate of Δ PASI (%) at the end of the treatment was significantly lower in patients who used fluticasone propionate as compared with the group of patients who used clobetasol propionate. The same tendency was fixed for reduction of itching. These data have shown that short courses of high potency topical corticosteroids are safe and more effective than the use of fluticasone propionate.

Conclusions

1. The use of clobetasol propionate for psoriasis treatment caused significant decrease in PASI index. The rate of Δ PASI (%) at the end of the treatment was significantly higher in patients who used clobetasol propionate, compared with the group of patients who used fluticasone propionate.

2. Patients with psoriasis who used clobetasol propionate had lower scores of itching and excoriation compared with subjects who used fluticasone propionate.

3. DLQI index at the end of the treatment was significantly higher in therapeutic group using fluticasone propionate compared with its values in patients who used clobetasol propionate.

Table 1. PASI, BSA and DLQI indices in patients with psoriasis during treatment

Indices, units	Patients before treatment	Patients after treatment	
		therapeutic group I (who used fluticasone propionate)	therapeutic group II (who used clobetasol propionate)
PASI index, scores	16.50 ± 0.65	10.7 ± 1.0*	8.4 ± 0.9*
Δ PASI, %		57.5 ± 2.5	65.4 ± 2.1#
Δ PASI>50, %		61.1	69.9
BSA index, %	9.30 ± 0.94	4.20 ± 0.62*	2.70 ± 0.67*
DLQI index, scores	13.80 ± 0.27	10.50 ± 0.31*	8.90 ± 0.23**
Δ DLQI, %		31.3 ± 1.7	38.7 ± 1.9#

*: significant difference ($P < 0.05$) when compared with the corresponding indicators in the group of patients before the treatment; #: significant difference ($P < 0.05$) when compared with the corresponding indicators in therapeutic group I after the treatment.

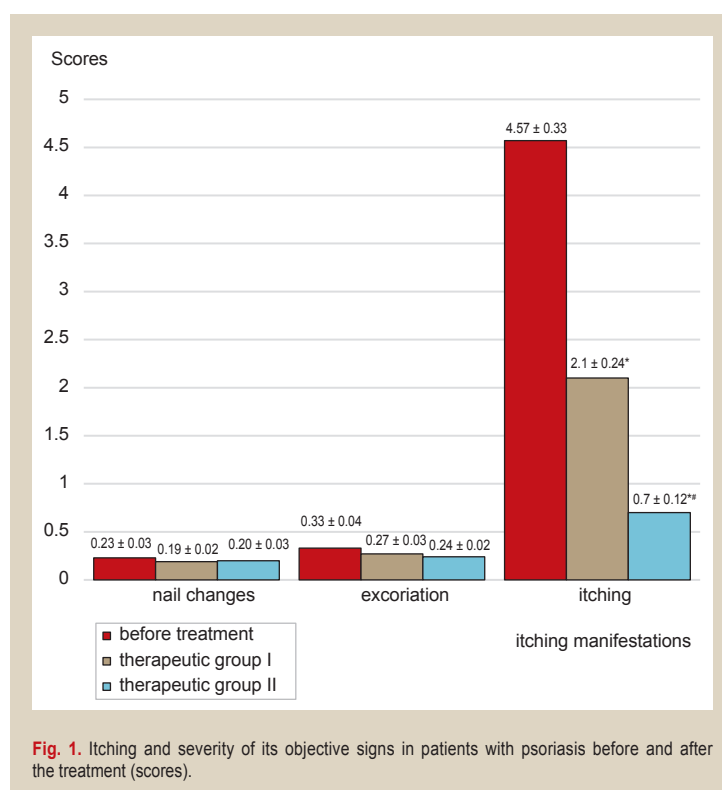


Fig. 1. Itching and severity of its objective signs in patients with psoriasis before and after the treatment (scores).

4. The use of the topical corticosteroid clobetasol propionate in the form of ointment is an effective treatment for psoriasis, which caused a rapid regression of psoriatic rash, reduced PASI and BSA indices, decreased itching and its objective symptoms, and indirectly improved the quality of life.

Prospects for further research. Further research will be devoted to comparison of safety and efficacy of topical corticosteroids with different potency for allergic dermatological diseases. The practical significance of the study is to expand the use of topical corticosteroids with high potency in the treatment of patients with psoriasis.

Funding

The work was a fragment of the comprehensive research work of Zaporizhzhia State Medical University "Development of methods of therapy and prevention of relapses of chronic dermatoses and sexually transmitted diseases, taking into account the peculiarities of homeostasis of patients and concomitant pathology" (State registration № 0113U000800), 2014–2019.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 14.06.2020
 Після доопрацювання / Revised: 05.07.2020
 Прийнято до друку / Accepted: 07.07.2020

Information about the authors:

Reznichenko N. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with a Course of Dermatovenereology and Aesthetic Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-1401-947X](https://orcid.org/0000-0002-1401-947X)

Reznichenko Yu. H., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-15-34-0326](https://orcid.org/0000-0003-15-34-0326)

Відомості про авторів:

Резніченко Н. Ю., д-р мед. наук, доцент, професор каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Резніченко Ю. Г., д-р мед. наук, професор каф. госпітальної педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Резніченко Н. Ю., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Резніченко Ю. Г., д-р мед. наук, профессор каф. госпитальной педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- Smith, C. H., Jabbar-Lopez, Z. K., Yiu, Z. Z., Bale, T., Burden, A. D., Coates, L. C., Cruickshank, M., Hadoke, T., MacMahon, E., Murphy, R., Nelson-Piercy, C., Owen, C. M., Parslew, R., Peleva, E., Pottinger, E., Samarasekera, E. J., Stoddart, J., Strudwicke, C., Venning, V. A., Warren, R. B., ... Mohd Mustapa, M. F. (2017). British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *British Journal of Dermatology*, 177(3), 628-636. <https://doi.org/10.1111/bjd.15665>
- Vence, L., Schmitt, A., Meadows, C. E., & Gress, T. (2015). Recognizing Guttate Psoriasis and Initiating Appropriate Treatment. *The West Virginia Medical Journal*, 111(4), 26-28.
- Kui, R., Gál, B., Gaál, M., Kiss, M., Kemény, L., & Gyulai, R. (2016). Presence of antidrug antibodies correlates inversely with the plasma tumor necrosis factor (TNF)- α level and the efficacy of TNF-inhibitor therapy in psoriasis. *The Journal of Dermatology*, 43(9), 1018-1023. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13301>
- Sorensen, E. P., Algizlan, H., Au, S. C., Garber, C., Fanucci, K., Nguyen, M. B., & Gottlieb, A. B. (2016). Lower Socioeconomic Status is Associated With Decreased Therapeutic Response to the Biologic Agents in Psoriasis Patients. *Journal of Drugs in Dermatology*, 15(2), 147-153.
- Kytasevich, Ya. F., & Mashtakova, I. A. (2012). Ratsional'nyi vybor topicheskogo steroida [Rational choice of the topical steroid]. *Ukrainskyi zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, (1), 55-58. [in Russian].
- Reznichenko, N. (2015). Sovremennye podkhody k lecheniyu i profilaktike obostrenii psoriaticheskoi bolezni [Modern approaches to treatment and prophylaxis of exacerbations of psoriasis]. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya*, (1), 116-128. [in Russian].
- Choi, J. W., Kim, B. R., Seo, E., & Youn, S. W. (2017). Identification of nail features associated with psoriasis severity. *The Journal of Dermatology*, 44(2), 147-153. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13565>
- Armstrong, A. W., Siegel, M. P., Bagel, J., Boh, E. E., Buell, M., Cooper, K. D., Callis Duffin, K., Eichenfield, L. F., Garg, A., Gelfand, J. M., Gottlieb, A. B., Koo, J. Y., Korman, N. J., Krueger, G. G., Lebwohl, M. G., Leonardi, C. L., Mandelin, A. M., Menter, M. A., Merola, J. F., Pariser, D. M., ... Van Voorhees, A. S. (2017). From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(2), 290-298. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.017>
- Berth-Jones, J., Exton, L. S., Ladoyanni, E., Mohd Mustapa, M. F., Tebbs, V. M., Yesudian, P. D., & Levell, N. J. (2019). British Association of Dermatologists guidelines for the safe and effective prescribing of oral ciclosporin in dermatology 2018. *British Journal of Dermatology*, 180(6), 1312-1338. <https://doi.org/10.1111/bjd.17587>
- Menter, A., Strober, B. E., Kaplan, D. H., Kivelevitch, D., Prater, E. F., Stoff, B., Armstrong, A. W., Connor, C., Cordero, K. M., Davis, D., Elewski, B. E., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., Gottlieb, A. B., Kavanaugh, A., Kiselica, M., Korman, N. J., Kroshinsky, D., Lebwohl, M., Leonardi, C. L., ... Elmets, C. A. (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 1029-1072. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.057>
- Di Lemia, V., & Bardazzi, F. (2016). Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 533-539. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S82599>
- Elmets, C. A., Lim, H. W., Stoff, B., Connor, C., Cordero, K. M., Lebwohl, M., Armstrong, A. W., Davis, D., Elewski, B. E., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., Gottlieb, A. B., Kaplan, D. H., Kavanaugh, A., Kiselica, M., Kivelevitch, D., Korman, N. J., Kroshinsky, D., Leonardi, C. L., Lichten, J., ... Menter, A. (2019). Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 81(3), 775-804. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.04.042>
- Gordon, K. B., Strober, B., Lebwohl, M., Augustin, M., Blauvelt, A., Poulin, Y., Papp, K. A., Sofen, H., Puig, L., Foley, P., Ohtsuki, M., Flack, M., Geng, Z., Gu, Y., Valdes, J. M., Thompson, E. H. Z., & Bachelez, H. (2018). Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet*, 392(10148), 650-661. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31713-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31713-6)
- Alinia, H., Moradi Tachayi, S., Smith, J. A., Richardson, I. M., Bahrami, N., Jaros, S. C., Sandoval, L. F., Farhangian, M. E., Anderson, K. L., Huang, K. E., & Feldman, S. R. (2017). Long-term adherence to topical psoriasis treatment can be abysmal: a 1-year randomized intervention study using objective electronic adherence monitoring. *British Journal of Dermatology*, 176(3), 759-764. <https://doi.org/10.1111/bjd.15085>
- Lewis, D. J., Chan, W. H., Hinojosa, T., Hsu, S., & Feldman, S. R. (2019). Mechanisms of microbial pathogenesis and the role of the skin microbiome in psoriasis: A review. *Clinics in Dermatology*, 37(2), 160-166. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.01.011>
- Schlager, J. G., Rosumeck, S., Werner, R. N., Jacobs, A., Schmitt, J., Schlager, C., & Nast, A. (2016). Topical treatments for scalp psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), Article CD009687. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009687.pub2>
- Sekhon, S., Jeon, C., Nakamura, M., Affifi, L., Yan, D., Wu, J. J., Liao, W., & Bhutani, T. (2018). Review of the mechanism of action of coal tar in psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*, 29(3), 230-232. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1369494>
- Miller, J. A., & Munro, D. D. (1980). Topical Corticosteroids: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use. *Drugs*, 19(2), 119-134. <https://doi.org/10.2165/00003495-198019020-00004>
- Kleyn, E. C., Morsman, E., Griffin, L., Wu, J. J., Cm van de Kerckhof, P., Gulliver, W., van der Walt, J. M., & Iversen, L. (2019). Review of international psoriasis guidelines for the treatment of psoriasis: recommendations for topical corticosteroid treatments. *Journal of Dermatological Treatment*, 30(4), 311-319. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1620502>
- Lebwohl, M. G., Sugarman, J. L., Gold, L. S., Pariser, D. M., Lin, T., Pillai, R., Martin, G., Harris, S., & Israel, R. (2019). Long-term safety results from a phase 3 open-label study of a fixed combination halobetasol propionate 0.01% and tazarotene 0.045% lotion in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(1), 282-285. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.002>

Оптимізація психосоціальної реабілітації хворих на шизоафективний розлад, враховуючи типологію патоперсоналогічних трансформацій

М. Є. Хоміцький *

Запорізький державний медичний університет, Україна

В Україні та світі збільшується поширеність шизоафективного розладу (ШАР). Визначили нарощування прямих і непрямих економічних витрат, що пов'язані з цим захворюванням, та зростання ризику суспільно небезпечних дій. Особистісні зміни з формування патоперсоналогічних трансформацій (ПпТ) під впливом сукупності факторів (ендогенні, психогенні, фармакогенні) призводять до порушення трудової, соціальної адаптації та повторних госпіталізацій у зв'язку з загостренням психозу або через соціальні чинники. Дослідження типологічних особливостей ПпТ при ШАР дасть можливість застосовувати персоналізовану лікувально-реабілітаційну програму для підтримання стану ремісії та протидії соціальній дезадаптації.

Мета роботи – розроблення та апробація програми комплексної терапії та реабілітації, враховуючи типологію ПпТ при ШАР, на підґрунті аналізу клініко-психопатологічних, медико-психологічних, клініко-етологічних характеристик станів ремісії.

Матеріали та методи. На базі КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» ЗОР обстежили 102 пацієнти з діагнозом шизоафективного розладу. Основні методи дослідження: клініко-психопатологічний, психодіагностичний, патопсихологічний, клініко-анамнестичний, клініко-катамнестичний і медико-соціальний, медико-статистичний аналізи.

Результати. Встановили наявність і частоту реєстрації 4 основних типів ПпТ при ШАР: афективно-лабільний – 20,1 % контингенту, параноїально-дистимічний – 17,3 %, істеро-агоністичний – 25,9 %, нейрокогнітивно-дефіцитарний – 16,9 %, змішаний тип ПпТ – 19,8 % контингенту. Розробили та апробували програму комплексної терапії та реабілітації, враховуючи типологію ПпТ при ШАР, на підґрунті аналізу клініко-психопатологічних, медико-психологічних, клініко-етологічних характеристик станів ремісії.

Висновки. Програма комплексної терапії та реабілітації при ШАР, що розроблена й апробована в результаті дослідження, враховує типологію ПпТ і поєднує психофармакологічні, психоосвітні, психосоціальні та психотерапевтичні заходи. Вона довела свою ефективність, а отже її можна використовувати у клінічних умовах для запобігання загостренням та покращення якості ремісії, рівня соціальної адаптації.

Ключові слова:

психотичний розлад, клініка, патоперсоналогічні особливості, лікування, реабілітація.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 833-839

*E-mail:
nhomitski@ukr.net

Optimization of psychosocial rehabilitation of patients with schizoaffective disorder according to a typology of pathopersonological transformations

M. Ye. Khomitskyi

Currently, there is a significant increase in the prevalence of schizoaffective disorder (SAD) in Ukraine and in the world, an increase in the direct and indirect economic costs of this disease, and rise in the risk of socially dangerous acts. Personality changes in the formation of pathopersonological transformations (PpT) influenced by a range of factors (endogenous, psychogenic, pharmacogenic) result in impaired work and social adjustment as well as re-hospitalization due to exacerbation of psychosis or social factors. The study on the typology of PpT in SAD would allow using a personalized treatment and rehabilitation program in order to maintain the state of remission and counteract social maladjustment.

The aim of the study was the development and testing of a complex therapy and rehabilitation program considering the typology of PpT in SAD based on the analysis of clinical-psychopathological, medical-psychological, clinical-etiological characteristics of remission states.

Contingents and methods. A total of 102 patients with the diagnosis of SAD were examined in the Regional Clinical Psychiatric Hospital (Zaporozhzhia). The main methods of examination were clinical-psychopathological, psychodiagnostic, pathopsychological, clinical-anamnestic, follow-up study, social medical and statistical analysis.

Results. The presence and prevalence of the four main PpT types were found in SAD ("affective-labile" (20.1 % of the contingent), "paranoid-dysthymic" (17.3 %), "hysterical-agonistic" (25.9 %), "neurocognitive deficient" (16.9 %) and mixed type of PpT (19.8 % of the contingent). The program of complex therapy and rehabilitation was developed and tested considering the typology of PpT in SAD based on the analysis of clinical-psychopathological, medical-psychological, clinical-etiological characteristics of remission states.

Conclusions. Developed and tested in the study program of complex therapy and rehabilitation for patients with SAD addressing the typology of PpT and combining psychopharmacological, psychoeducational, psychosocial and psychotherapeutic measures, has proved to be effective and can be used in clinical settings to prevent exacerbation, improve the quality of remission and the level of social adjustment.

Key words:

psychotic disorder, pathopersonological features, diagnostics, treatment, rehabilitation.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (6), 833-839

Оптимизация психосоциальной реабилитации больных шизоаффективным расстройством с учетом типологии патоперсоналогических трансформаций

Н. Е. Хомицкий

В Украине и мире отмечен рост распространенности шизоаффективного расстройства (ШАР), увеличение прямых и косвенных экономических затрат, связанных с этим заболеванием, рост риска общественно опасных действий. Личностные

Ключевые слова:

психотическое расстройство, клиника, патопсихологические особенности, лечение, реабилитация.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 833-839

изменения по формированию патопсихологических трансформаций (ПпТ) под влиянием совокупности факторов (эндогенные, психогенные, фармакогенные) приводят к нарушению трудовой, социальной адаптации и повторным госпитализациям в связи с обострением психоза или из-за социальных факторов. Исследование типологических особенностей ПпТ при ШАР даст возможность применять персонализированную лечебно-реабилитационную программу для поддержания состояния ремиссии и противодействия социальной дезадаптации.

Цель работы – разработка и апробация программы комплексной терапии и реабилитации с учетом типологии ПпТ при ШАР на основе анализа клинико-психопатологических, медико-психологических, клинико-этиологических характеристик состояний ремиссии.

Материалы и методы. На базе КНП «Областное клиническое учреждение по предоставлению психиатрической помощи» ЗОС обследовали 102 пациентов с диагнозом шизоаффективного расстройства. Основные методы исследования: клинико-психопатологический, психодиагностический, патопсихологический, клинико-анамнестический, клинико-катамнестический и медико-социальный, медико-статистический анализ.

Результаты. Установлено наличие и соотношение 4 основных типов ПпТ при ШАР: аффективно-лабильный – 20,1 % контингента, паранойяльно-дистимический – 17,3 %, истеро-агонистический – 25,9 %, нейрокогнитивно-дефицитарный – 16,9 %; смешанный тип ПпТ – 19,8 % контингента. Разработана и апробирована программа комплексной терапии и реабилитации с учетом типологии ПпТ при ШАР на основе анализа клинико-психопатологических, медико-психологических, клинико-этиологических характеристик состояний ремиссии.

Выводы. Разработанная и апробированная в результате исследования программа комплексной терапии и реабилитации при ШАР учитывает типологию ПпТ и сочетает психофармакологические, психообразовательные, психосоциальные и психотерапевтические мероприятия, доказала свою эффективность, а значит может быть использована в клинических условиях для предотвращения обострения, улучшения качества ремиссии и повышения уровня социальной адаптации.

В Україні та світі збільшується поширеність ендогенних афективних розладів, зокрема і шизоафективного розладу (ШАР). Визначили збільшення прямих і непрямих економічних витрат, що пов'язані з цим колом захворювань, зростання ризику суспільно небезпечних дій [1–7].

З огляду на успіхи психофармакології та наявність широкого арсеналу антипсихотичних, нормотимічних і тимолептичних препаратів, які характеризуються широким спектром впливу на психіку, завдання з компенсації загострення ШАР вдається вирішити в більшості клінічних випадків у достатньо нетривалий проміжок часу. Але не завжди вдається реалізувати завдання зі збереження стану ремісії на максимально тривалий термін і наближення його за клінічними показниками та рівнем соціального функціонування до стану інтермісії. Особистісні зміни з формування патопсихологічних трансформаций (ПпТ) під впливом сукупності факторів (ендогенні, психогенні, фармакогенні) призводять до порушення трудової та соціальної адаптації, зниження прихильності до приймання підтримувальної терапії в амбулаторних умовах і повторних госпіталізацій у зв'язку з загостренням психозу або через соціальні чинники.

Сучасні принципи надання психіатричної допомоги хворим на ендогенні психози у станах ремісії наголошують на необхідності комплексного персоналізованого підходу з доповненням психофармакологічних впливів психоосвітою та психотерапією [5–7]. Відзначимо, що ефективність лікувально-реабілітаційних заходів при ШАР, які здійснюються за «традиційною» схемою, є недостатньою. З часом у більшості пацієнтів із ШАР знижується рівень соціальної (трудова і сімейної) адаптації. Важливим кроком до реалізації принципу персоналізації лікувально-реабілітаційних заходів при ШАР є категоризація наявних в окремому клінічному випадку ПпТ відповідно до встановленої типології.

Отже, диференційований підхід під час визначення наявності та типологічних особливостей ПпТ при ШАР дасть можливість застосовувати лікувально-реабілітаційну програму, що заснована на принципах персоналізованого підходу, враховуючи прогностичні критерії,

чинники формування соціальної дезадаптації та наявні особистісні адаптаційні ресурси.

Мета роботи

Розроблення та апробация програми комплексної терапії та реабілітації, враховуючи типологію ПпТ при ШАР, на підґрунті аналізу клініко-психопатологічних, медико-психологічних, клініко-етологічних характеристик станів ремісії.

Матеріали і методи дослідження

На базі КНП «Обласний клінічний заклад з надання психіатричної допомоги» ЗОР обстежили 102 особи із встановленим діагнозом шизоафективного розладу. Діагностика здійснена згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду. Середній вік пацієнтів становив $45,0 \pm 10,3$ року; поділ за статтю – 53 жінки та 49 чоловіків; тривалість захворювання – від 2 до 35 років, середній показник – $16,8 \pm 8,3$ року. Середній вік пацієнтів на момент початку захворювання у вибірці становив $28,2 \pm 7,6$ року.

Обов'язкові критерії залучення у вибірку: наявність стану клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики та відсутність важкої соматичної та неврологічної патології, зловживання психоактивними речовинами.

Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Основні методи дослідження: клініко-психопатологічний, психодіагностичний, патопсихологічний, клініко-анамнестичний, клініко-катамнестичний і медико-соціальний, медико-статистичний аналіз.

Клініко-психопатологічний метод використали для підтвердження встановленого діагнозу за критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду та стану ремісії/інтермісії на момент дослідження, а також для оцінювання стану пацієнтів за Clinical Global Impression – Improvement scale (CGI-I) та Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) [8].

Клініко-анамнестичний метод застосували шляхом поглибленого вивчення клініко-анамнестичних даних.

Клініко-катамнестичний метод передбачав аналіз медичної документації (амбулаторні карти), збирання відомостей шляхом опитування пацієнта, його родичів і найближчого оточення.

За допомогою психодіагностичного методу проаналізували особистісні характеристики стандартизованим методом дослідження особистості (СМДО) [9], особливості реагування на хворобу (РНХ) і рівень адаптивності оцінювали за тестовою методикою ТОБОЛ [10]. Психодіагностичне обстеження також передбачало визначення нейропсихологічного статусу з використанням набору нейрокогнітивних методик, заснованих на розробках А. Р. Лурія (Л. І. Вассерман, 1997) [11].

Клініко-етологічний метод застосували для вивчення структури та типології невербальних характеристик соціально-комунікативної поведінки, а також кількісного аналізу з використанням глосарію, що укладений V. P. Samokhvalov та O. E. Samokhvalova [12].

Статистичний аналіз даних виконали методами клінічної та математичної статистики за допомогою програм MS Excel for Windows XP та SPSS 10.0.5 for Windows. Здійснили кластерний аналіз результатів. Для перевірки гіпотези щодо наявності зв'язку для кожної пари якісних ознак застосували метод аналізу чотирипольних таблиць із розрахунком непараметричних статистичних критеріїв (критерій Пірсона χ^2 , критерій Пірсона χ^2 з поправкою Єйтса, критерій Фішера ϕ).

Результати

Вивчаючи клініко-анамнестичні характеристики контингенту, виявили: клінічний тип ШАР, який домінував у групі обстеження, – змішаний (56 осіб). У 25 пацієнтів діагностували маніакальний, у 21 особи – депресивний тип ШАР. До моменту обстеження в анамнезі пацієнтів зафіксовано від 2 до 32 епізодів хвороби та пов'язаних з ними госпіталізацій, у середньому у вибірці цей показник становив $11,9 \pm 6,8$ разів.

У результаті кластерного аналізу даних 81 пацієнта, результати обстеження яких за усіма застосованими методиками вірогідні, поділили на 5 кластерів, з-поміж них 4 мали чіткі клінічні відмінності, 1 кластер не мав клінічної індивідуальності та визначений як «змішаний» (19,2 % контингенту).

Надалі під час аналізу результатів сформували портрети 1–4 кластерів. У кластер 1 (афективно-лабільний тип ПпТ) включили 20,1 % контингенту. Цей кластер характеризується нетривалим терміном захворювання ($p < 0,01$); низькими показниками тривалості перебування на стаціонарному лікуванні, кількості госпіталізацій та відсотка госпіталізацій через соціальні чинники ($p < 0,01$); збереженням ($p < 0,01$) рівня трудової та сімейної адаптації; низькими ($p < 0,01$) показниками негативної симптоматики та загальних розладів за PANSS; невисоким рівнем невербальної агресії в соціально-комунікативній поведінці ($p < 0,01$); низькою частотою призначення лікування класичними нейролептиками ($p < 0,01$); високими показниками ($p < 0,01$) шкал 2 (Депресія), 3 (Емоційна лабільність) та 7 (Тривожність) СМДО; переважанням тривожного

($p < 0,01$) й егоцентричного ($p < 0,05$) типів РНХ; збереженістю нейрокогнітивних функцій ($p < 0,01$).

Визначальні характеристики кластера 2 (паранойально-дистимічний тип ПпТ, 17,3 % обстежених): нетривалий термін захворювання ($p < 0,01$); низький ($p < 0,01$) показник кількості госпіталізацій із помірним ($p < 0,01$) показником відсотка госпіталізацій через соціальні чинники; помірне ($p < 0,01$) зниження рівня трудової адаптації та помірний ($p < 0,01$) рівень інвалідизації; помірне зниження рівня сімейної адаптації; відсутність ($p < 0,01$) призначень тригексифенідилу; високі ($p < 0,01$) показники продуктивних розладів та помірно виражені ($p < 0,01$) негативні та загальні розлади за PANSS; високий рівень невербальної агресії в соціально-комунікативній поведінці ($p < 0,01$); високі показники ($p < 0,01$) за шкалами 1 (Надконтроль) та 4 (Імпульсивність) СМДО; переважання ($p < 0,01$) паранойального та дисфоричного типів РНХ; порушення ($p < 0,01$) динамічного праксису та розуміння ситуативного мовлення та слів.

До ознак найчисленнішого (25,9 % контингенту) кластера 3 («істеро-агоністичний» тип ПпТ) належать середня ($p < 0,01$) тривалість захворювання; чимала кількість госпіталізацій і днів, що проведені у стаціонарі ($p < 0,01$); помірна ($p < 0,01$) трудова та виражена ($p < 0,01$) сімейна дезадаптація; помірно виражені ($p < 0,01$) позитивні, негативні та загальні розлади за PANSS; високий рівень невербальної агресії в соціально-комунікативній поведінці ($p < 0,01$); високі показники ($p < 0,01$) за шкалами 4 (Імпульсивність), 8 (Індивідуалістичність) та 9 (Оптимізм та активність) СМДО; переважання ($p < 0,01$) ергопатичного й анозогнозичного типів РНХ порушення конструктивного праксису ($p < 0,01$).

Ознака кластера 4 (нейрокогнітивно-дефіцитарний тип ПпТ), в який включили 16,9 % контингенту: найбільші ($p < 0,01$) показники тривалості захворювання, тривалості, кількості госпіталізацій загалом і відсотка госпіталізацій через соціальні чинники; виражена ($p < 0,01$) трудова дезадаптація та найвищий ($p < 0,01$) рівень інвалідизації; високий ($p < 0,01$) рівень прихильності до медикаментозного лікування та призначення типових нейролептиків і тригексифенідилу; атипіві антипсихотики призначали тільки в поодиноких випадках ($p < 0,05$); виражені ($p < 0,01$) негативні та загальні розлади за PANSS; помірний рівень невербальної агресії в соціально-комунікативній поведінці ($p < 0,01$); високий ($p < 0,01$) показник шкали 8 (Індивідуалістичність) СМДО; переважання ($p < 0,05$) егоцентричного типу РНХ і порушення ($p < 0,01$) низки нейрокогнітивних функцій (розуміння ситуативного мовлення та слів, динамічного праксису, рахування та розв'язання простих задач, просторового орієнтування, віддзеркаленого мовлення та розуміння логіко-граматичних структур).

Характеристики типів ПпТ при ШАР наведені на рис. 1 і 2.

Відповідно до встановленої типології ПпТ при ШАР, враховуючи визначені клініко-психопатологічні характеристики, патопсихологічні механізми усвідомлення та соціально-особистісного реагування, розробили й апробували на практиці систему комплексної терапії та реабілітації хворих на ШАР із застосуванням психофармакологічних, психоосвітніх, психосоціальних і психо-

1

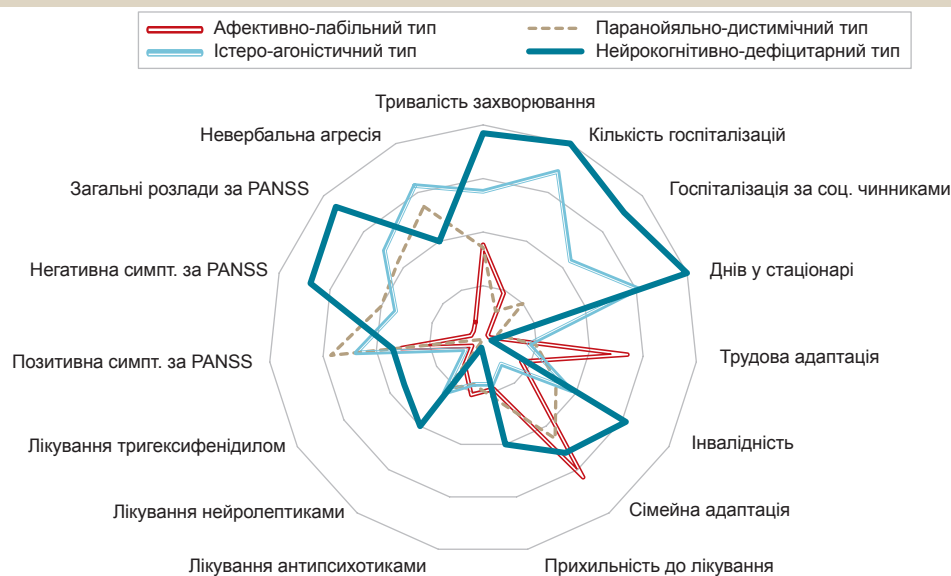


Рис. 1. Клініко-психопатологічні, клініко-анамнестичні, медико-біологічні та медико-соціальні характеристики типів ПпТ при ШАР.

2

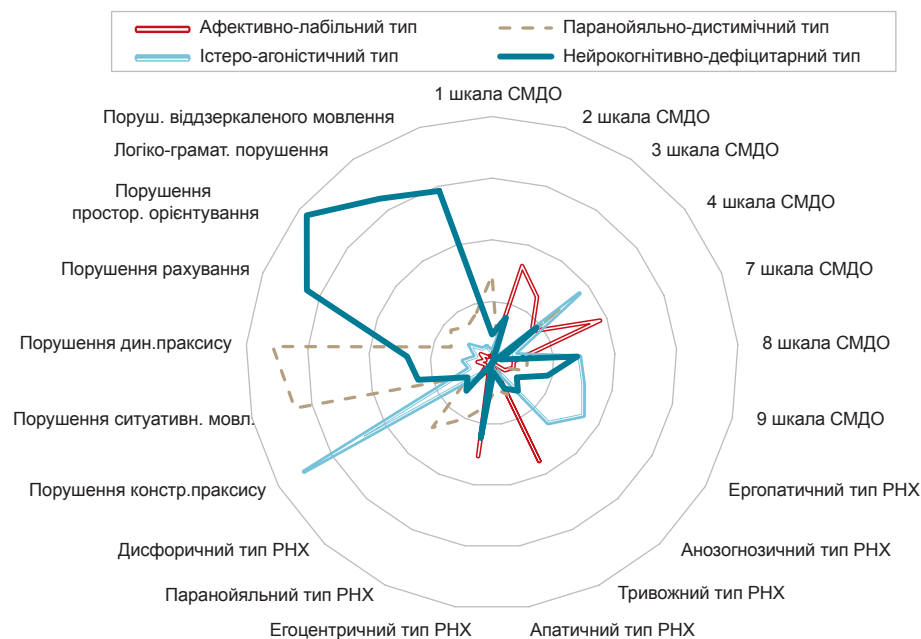


Рис. 2. Патопсихологічні характеристики типів ПпТ при ШАР.

терапевтичних заходів на засадах персоніфікованої медицини. Основні напрями впливу системи терапії та реабілітації, що розробили:

- запобігання розвитку загострення психозу та редукція наявної в ремісії продуктивної симптоматики як складової ПпТ;
- підвищення обізнаності пацієнта щодо причин виникнення, механізмів розвитку, ознак загострення захворювання та ПпТ;
- комплексна корекція психопатологічних, патопсихологічних, нейрокогнітивних проявів ПпТ;
- формування у пацієнта свідомої відповідальності щодо приймання медикаментозної терапії, регулярності візитів до лікаря-психіатра та підвищення рівня комплаєнсу;
- формування в пацієнта навичок оцінювання та контролю свого психічного стану;

- формування в пацієнта та його оточення навичок контролю емоційного напруження для запобігання особистісної декомпенсації, враховуючи наявні ПпТ;
- корекція способу життя пацієнтів, запобігання вживанню психоактивних речовин;
- підвищення соціальної компетентності пацієнтів, збереження та покращення рівня соціальної (трудової та сімейної) адаптації.

Запропоновану систему комплексної терапії та реабілітації застосовували поетапно після встановлення ознак ПпТ із визначенням типології та ступеня вираженості. Етапи застосування системи: I – формування свідомого комплаєнсу; II – активної терапії та корекції; III – підтримувальної терапії та соціальної реабілітації.

Комплекс заходів, які застосовували на кожному етапі, формували відповідно до мети та індивідуальних особливостей пацієнта.

I етап (тривалість – 4–5 тижнів) передбачав такі заходи:

- психофармакотерапія (призначення та підбір дози препаратів) для стабілізації емоційного реагування;
- психоосвіта (індивідуальна, сімейна), що спрямована на покращення медикаментозного комплаєнсу та формування мотивації до психокорекції;
- раціональна та поведінкова психотерапія (самопостереження з визначенням психологічних та етологічних ознак);
- сімейна психотерапія (взаємодія з родичем пацієнта, який забезпечить допомогу в реалізації програми реабілітації).

II етап (тривалість – 10–12 тижнів) базувався на:

- психофармакотерапії (корекція схеми лікування) для нівелювання симптомів, які перешкоджають або уповільнюють процеси реабілітації, та мінімізації побічних ефектів медикаментозної терапії;
- психоосвіти (сімейна, групова);
- психотерапії індивідуальної та групової (поведінкової, когнітивно-поведінкової, сімейної та арт-терапії).

III етап передбачав заходи:

- психофармакотерапія (зниження дозування до «підтримувальних», прагнення до монотерапії) для запобігання загостренням психозу та підтримки стабільності психічного стану;
- психосоціальна реабілітація (комунікативні тренінги);
- арт-терапія.

Тривалість III етапу – 20–48 тижнів і може бути подовжена, враховуючи індивідуальну потребу, або завершується загальноприйнятими рекомендаціями щодо необхідності щомісячного відвідування лікаря-психіатра та можливість зменшення доз препаратів для підтримувальної (протирецидивної) терапії до повного скасування (за умови відсутності побічних ефектів, збереження стабільної ремісії та рівня соціальної адаптації) через термін, який має бути не меншим ніж 5 років.

Базуючись на отриманих у результаті дослідження психопатологічних і патопсихологічних ознаках основних типів ПпТ при ШАР, застосували відповідні схеми психофармакотерапії, що також враховували індивідуальні особливості анамнезу хвороби.

Так, пацієнтам з афективно-лабільним типом ПпТ до призначення антипсихотиків із седативним ефектом (кветіапін, арипіпразол, рисперидон) додавали антидепресанти з групи СИЗЗС (пароксетин, сертралін) з анксиолітичним ефектом, крім випадків, коли пацієнт страждає на маніакальний тип ШАР або в анамнезі зафіксовано змішані фази з інверсією афекту, спричиненою лікуванням антидепресантами.

Пацієнтам із паранойяльно-дистимічним типом ПпТ у разі недостатньої ефективності антипсихотиків (оланзапін, амисульприд, рисперидон) у схему лікування додавали класичний нейролептик зі здебільшого седативним ефектом (хлорпротексен, левомепромазин).

У випадку сформованого істеро-агоністичного типу ПпТ і переважання у клінічній картині загострень психозу маніоформних станів до призначення антипсихотичного препарату (оланзапін, рисперидон) додавали нормотимік (вальпроат натрію) або класичний нейролептик (хлорпротексен, левомепромазин).

Пацієнтам із нейрокогнітивно-дефіцитарним типом ПпТ вибір антипсихотика та дозування визначався необхідністю седатії (середні дози кветіапіну, оланзапіну, рисперидону) або активації (середні дози арипіпразолу, рисперидон у низьких дозах). У клінічних випадках стійкої багаторічної ремісії психозу та за наявності суттєвого нейрокогнітивного дефіциту додатково призначали лікування ноотропними засобами (пірацетам, вінпоцетин) курсом тривалістю 6–8 тижнів.

Комплексна програма терапії та реабілітації пацієнтів із ШАР апробована за участю 92 осіб із наявними ПпТ; 60 осіб отримали повний курс відповідно до програми, яку запропонували, 32 особи отримували лікування та реабілітацію за загальноприйнятими принципами. У групах кількість пацієнтів із різними клінічними типами ПпТ значущо не відрізнялася. Результати оцінювали через 12 місяців.

За цей період пацієнти, які отримували лікування за загальноприйнятими принципами, статистично вірогідно частіше ($\chi^2 = 7,939$, $p < 0,01$) зверталися за стаціонарною допомогою та були госпіталізовані (14 випадків у 32 обстежених), ніж пацієнти, які отримували лікування та реабілітацію в межах програми, котру запропонували (10 випадків госпіталізацій у 60 осіб).

За результатами оцінювання за шкалою CGI-I, серед пацієнтів, в яких не виникла потреба у стаціонарному лікуванні, кращі результати ($p < 0,05$) отримали під час лікування, реабілітації за запропонованою програмою (у 38,0 % зареєстрували істотне поліпшення стану), ніж за умови лікування за традиційними принципами (істотне поліпшення – тільки в 5,6 % групи).

Обговорення

Результати дослідження корелюють із даними вітчизняних [5,12] та іноземних дослідників [1,4] і свідчать про наявність у пацієнтів із ШАР клініко-психопатологічних, медико-психологічних і клініко-етологічних ознак ПпТ, структура яких має типологічні відмінності. Визначення типології ПпТ при ШАР у кожному окремому клінічному випадку є важливою складовою персоналізації програми медико-соціальних реабілітаційних заходів.

Висновки

1. У дослідженні розробили й апробували програму комплексної терапії та реабілітації, враховуючи типологію ПпТ при ШАР, на підґрунті аналізу клініко-психопатологічних, медико-психологічних, клініко-етологічних характеристик станів ремісії.

2. Встановили наявність і частоту реєстрації 4 основних типів ПпТ при ШАР (афективно-лабільний – 20,1 % контингенту, паранойяльно-дистимічний – 17,3 %, істеро-агоністичний – 25,9 %, нейрокогнітивно-дефіцитарний – 16,9 %; змішаний тип ПпТ – 19,8 % контингенту), що відрізняються за клініко-анамнестичними, клініко-психопатологічними, медико-психологічними, нейропсихологічними, клініко-етологічними характеристиками та впливом на рівень соціальної адаптації.

3. Співвідношення типів ПпТ при ШАР змінюється з тривалістю захворювання. Вже на початку хвороби

($p < 0,01$) формуються афективно-лабільний і паранормально-дистимічний типи ПпТ, які характеризуються відносним збереженням рівня соціальної (трудової та сімейної) адаптації. З часом типом ПпТ, що домінує, стає істеро-агоністичний (поглиблюються ($p < 0,01$) явища сімейної та трудової дезадаптації), надалі трансформується в нейрокогнітивно-дефіцитарний тип ПпТ, який спричиняє найбільш виражену ($p < 0,01$) трудову дезадаптацію. Наступні ПпТ призводять до формування нейрокогнітивно-дефіцитарного типу з порушенням ($p < 0,01$) низки нейрокогнітивних функцій: розуміння ситуативного мовлення та слів, динамічного праксису, рахування та розв'язання простих задач, просторового орієнтування, відзеркаленого мовлення та розуміння логіко-граматичних структур.

4. Відповідно до встановленої типології ПпТ при ШАР розробили й апробували на практиці програму комплексної терапії та реабілітації хворих на ШАР, застосовуючи психофармакологічні, психоосвітні, психосоціальні та психотерапевтичні заходи, на засадах персоналізованої медицини. Запропонована система комплексної терапії та реабілітації включала такі етапи: I – формування свідомого комплаєнсу; II – активної терапії та корекції; III – підтримувальної терапії та соціальної реабілітації.

5. Як показав аналіз ефективності запропонованої комплексної програми терапії та реабілітації, при ШАР порівняно з традиційним підходом зареєстрували зниження ($\chi^2 = 7,939$, $p < 0,01$) показника звернення за стаціонарною допомогою та поліпшення ($p < 0,05$) психічного стану (за шкалою CGI-I у 38,0 % контингенту виявили суттєве поліпшення стану, а під час лікування за традиційними принципами – у 5,6 % групи).

Перспективи подальших досліджень. Розроблена й апробована в результаті дослідження програма комплексної терапії та реабілітації при ШАР враховує типологію ПпТ і поєднує психофармакологічні, психоосвітні, психосоціальні, психотерапевтичні заходи, довела свою ефективність, а отже її можна використовувати у клінічних умовах для запобігання загостренням, покращення якості ремісії та рівня соціальної адаптації.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 03.04.2020

Після доопрацювання / Revised: 12.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 15.06.2020

Відомості про автора:

Хоміцький М. Є., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8622-6718](https://orcid.org/0000-0002-8622-6718)

Information about author:

Khomitskiy M. Ye., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Хоміцький Н. Е., канд. мед. наук, доцент каф. психіатрії, психотерапії, общей и медицинской психологии, наркологии и сексологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Sequential type schizoaffective disorder: A concept missed in the classificatory system / S. Das, M. V. Pantoji, U. M. Mehta, J. Thirthalli. *Asian Journal of Psychiatry*. 2018. Vol. 36. P. 86-87. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.06.013>
- [2] Pai N., Vella S. L. The misdiagnosis of schizoaffective disorder. *The Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2019. Vol. 53. Issue 11. P. 1124-1125. <https://doi.org/10.1177/0004867419872246>
- [3] The reliability and clinical utility of ICD-11 schizoaffective disorder: A field trial / D. L. Peterson et al. *Schizophrenia Research*. 2019. Vol. 208. P. 235-241. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.02.011>
- [4] Test-retest reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression – a systematic review and meta-analysis / H. Santelmann, J. Franklin, J. Bußhoff, C. Baethge. *Bipolar Disorders*. 2015. Vol. 17. Issue 7. P. 753-768. <https://doi.org/10.1111/bdi.12340>
- [5] Серікова О. С. Клінічна диференціація психопатологічної симптоматики депресивного, маніакального та змішаного типів шизоафективного розладу у динаміці. *Science Rise: Medical Science*. 2018. Вип. 4 С. 43-48. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.132560>
- [6] Діагностичні критерії депресивних розладів на етапах надання медичної допомоги / Н. О. Марута та ін. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 1. С. 135.
- [7] Чугунов В. В., Киреева Е. Н. Медико-психологические предикторы продромального периода повторного эпизода рекуррентного депрессивного расстройства. *Запорожский медицинский журнал*. 2014. № 3. С. 71-76. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.3.26035>
- [8] Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987. Vol. 13. Issue 2. P. 261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- [9] Вассерман Л. И., Дорофеева С. А., Меерсон Я. А. Методы нейропсихологической диагностики: Практическое руководство. СПб.: Стройлеспечатль, 1997. 303 с.
- [10] Психологическая диагностика отношения к болезни: пособие для врачей / Л. И. Вассерман, Б. В. Иовлев, Э. Б. Карпова, А. Я. Вукс. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 2005. 32 с.
- [11] Собчик Л. Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМИЛ. СПб.: Речь, 2000. 219 с.
- [12] Samokhvalov V. P., Samokhvalova O. E. Toward a Neuroethology of Schizophrenia: Findings from the Crimean Project. *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders* / ed. M. Ritsner. Springer, Dordrecht, 2011. Vol. 2. P. 121-164. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0831-0_6

References

- [1] Das, S., Pantoji, M. V., Mehta, U. M., & Thirthalli, J. (2018). Sequential type schizoaffective disorder: A concept missed in the classificatory system. *Asian Journal of Psychiatry*, 36, 86-87. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.06.013>
- [2] Pai, N., & Vella, S. L. (2019). The misdiagnosis of schizoaffective disorder. *The Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 53(11), 1124-1125. <https://doi.org/10.1177/0004867419872246>
- [3] Peterson, D. L., Webb, C. A., Keeley, J. W., Gaebel, W., Zielasek, J., Rebello, T. J., Robles, R., Matsumoto, C., Kogan, C. S., Kulygina, M., Farooq, S., Green, M. F., Falkai, P., Hasan, A., Galderisi, S., Larach, V., Krasnov, V., & Reed, G. M. (2019). The reliability and clinical utility of ICD-11 schizoaffective disorder: A field trial. *Schizophrenia Research*, 208, 235-241. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.02.011>
- [4] Santelmann, H., Franklin, J., Bußhoff, J., & Baethge, C. (2015). Test-retest reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression – a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 17(7), 753-768. <https://doi.org/10.1111/bdi.12340>
- [5] Serikova, O. (2018). Klinichna dyferentsiatsiia psykhopatolohichnoi symptomatyky depresyvnoho, maniakalnoho ta zmishanoho typhu shyzoafektyvnoho rozladu u dynamitsi [Clinical differentiation of psychopathological symptoms in depressive, manic and mixed types of schizoaffective disorder in dynamics]. *Science Rise: Medical Science*, (4), 43-48. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2018.132560> [in Ukrainian].
- [6] Maruta, N. O., Panko, T. V., Fedchenko, V. Yu., Semikina, O. Ye., Kalenska, H. Yu., & Terenkovskiy, D. I. (2017). Diahnostychni kryterii depresyvykh rozladiv na etapakh nadannya medychnoi dopomohy [Diagnostic criteria for depressive disorders at the stages of medical assistance]. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*, 25(1), 135. [in Ukrainian].

- [7] Chugunov, V. V., & Kireeva, E. N. (2014). Mediko-psikhologicheskie prediktory prodromal'nogo perioda povtornogo epizoda rekurrentnogo depressivnogo rasstroistva [Medical and psychological predictors of prodromal period of repeated episode of major depressive disorder]. *Zaporozhye medical journal*, (3), 71-76. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.3.26035> [in Russian].
- [8] Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- [9] Vasserman, L. I., Dorofeeva, S. A., & Meerson, Ya. A. (1997). *Metody neiropsikhologicheskoi diagnostiki: Prakticheskoe rukovodstvo [Methods of neuropsychological diagnostics: A Practical Guide]*. Stroilespechat'. [in Russian].
- [10] Vasserman, L. I., Iovlev, B. V., Karpova, E. B., & Vuks, A. Ya. (2005). *Psikhologicheskaya diagnostika otnosheniya k bolezni: posobie dlya vrachei [Psychological assessment of attitude towards disease: a guide for doctors]*. Sankt-Peterburgskii nauchno-issledovatel'skii psikhonevrologicheskii institut im. V. M. Bekhtereva. [in Russian].
- [11] Sobchik, L. N. (2000). *Standartizirovannyi mnogofaktorny metod issledovaniya lichnosti SMIL [Standardized multifactorial method of studying personality SMIL]*. Rech'. [in Russian].
- [12] Samokhvalov, V. P., & Samokhvalova, O. E. (2011). Toward a Neuroethology of Schizophrenia: Findings from the Crimean Project. In M. Ritsner (Ed.), *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders* (Vol. 2, pp. 121-164). Springer. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0831-0_6

Скринінгове дослідження нових похідних тiazолідинону на протисудомну активність

М. В. Міщенко¹, С. Ю. Штриголь², Р. Б. Лесик²,
А. В. Лозинський², С. М. Голота²

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, ²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
протиепілептичні засоби, епілепсія, похідні тiazолідинону.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 840-846

*E-mail:
shtrygol@ukr.net

Актуальним є пошук нових протиепілептичних лікарських засобів, які б мали більшу широту терапевтичної дії та водночас менше побічних реакцій. Тiazолідинони – перспективний клас для розроблення нових антиконвульсантів.

Мета роботи – здійснити скринінгове дослідження нових похідних тiazолідинону на протисудомну активність на моделях судом, що спричинені пентилентетразолом і максимальним електрошоком, проаналізувати зв'язок «структура – активність», виявити сполуку-лідера, дослідити дозозалежність її дії.

Матеріали та методи. Використали базові скринінгові моделі пентилентетразолових і спричинених максимальним електрошоком судом у мишей.

Досліджували 9 оригінальних похідних тiazолідинону (100 мг/кг) та референс-препарати вальпроат натрію (300 мг/кг), карбамазепін (40 мг/кг) вводили внутрішньошлунково за 30 хв до підшкірного введення пентилентетразолу (90 мг/кг) або індукції максимального електрошоку з силою струму 50 мА та частотою 50 Гц протягом 0,2 с.

Для вивчення дозозалежності сполуку-лідера вводили в широкому діапазоні доз 25–150 мг/кг внутрішньошлунково.

Результати. З 9 сполук, які дослідили, 3 не вплинули на перебіг експериментальних судом, 2 мали проконвульсивний, 4 – протисудомний ефект. Визначили сполуку-лідера – 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(tiazol-2-іліміно)-4-tiazолідинон під лабораторним шифром Les-6222, що показала найвиразніші антиконвульсантні властивості.

Проаналізували взаємозв'язок «структура – протисудомна активність» у ряду похідних тiazолідинону. На двох моделях судом дослідили дозозалежність антиконвульсантного ефекту 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(tiazol-2-іліміно)-4-tiazолідинону, визначили найефективнішу дозу – 100 мг/кг.

Висновки. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(tiazol-2-іліміно)-4-tiazолідинон – перспективна сполука для поглиблених досліджень на протисудомну та супутні види фармакологічної активності для розроблення нового оригінального антиконвульсанта.

Key words:
antiepileptic drugs, epilepsy, thiazolidinone derivatives.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (6), 840-846

Screening study of new thiazolidinone derivatives for anticonvulsant activity

M. V. Mishchenko, S. Yu. Shtrygol, R. B. Lesyk, A. V. Lozynskyi, S. M. Holota

The search for new antiepileptic drugs that would have greater margins of safety and fewer adverse effects is relevant. Thiazolidinone are a promising class for the development of new anticonvulsants.

Aim. To conduct a screening study of new thiazolidinone derivatives for anticonvulsant activity on a seizure model induced by pentylenetetrazole and maximal electroshock; to analyze the structure – activity relationship; to reveal a lead-compound and investigate its dose-dependent manner.

Materials and methods. Basic screening seizure models of pentylenetetrazol and maximal electroshock test were used in mice.

The test original 9 thiazolidinone derivatives (100 mg/kg) and the reference drugs of sodium valproate (300 mg/kg), carbamazepine (40 mg/kg) were administered intragastrically 30 minutes before subcutaneous administration of pentylenetetrazol (90 mg/kg) or induction with maximal electroshock by giving a current with strength of 50 mA and frequency of 50 Hz for 0.2 s.

In order to study the dose-dependent manner, the lead-compound was administered intragastrically in doses ranging from 25 mg/kg to 150 mg/kg.

Results. A total of 9 compounds were studied, of which 3 did not affect experimental convulsions, 2 showed proconvulsive activity, and 4 had an anticonvulsant effect. The lead-compound 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone was determined under laboratory code Les-6222, which exhibited the highest anticonvulsant properties.

The “structure–anticonvulsant activity” relationship in a series of thiazolidinone derivatives was analyzed. The dose-dependent manner of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone anticonvulsant effect was studied using 2 seizure models, and the most effective dose of 100 mg / kg was identified.

Conclusions. 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylamino)-4-thiazolidinone is a promising compound for in-depth studies on anticonvulsant and related pharmacological activities in order to develop new original anticonvulsants.

Скрининговое исследование новых производных тиазолидинона на противосудорожную активность

М. В. Мищенко, С. Ю. Штрыголь, Р. Б. Лесык, А. В. Лозинский, С. Н. Голота

Актуален поиск новых противосудорожных лекарственных средств, которые обладали бы большей широтой терапевтического действия и одновременно меньшим количеством побочных эффектов. Тиазолидиноны – перспективный класс для разработки новых антиконвульсантов.

Цель работы – провести скрининговое исследование новых производных тиазолидинона на противосудорожную активность на моделях судорог, вызванных пентилентетразолом и максимальным электрошоком, проанализировать связь «структура – активность», установить соединение-лидер и исследовать дозозависимость его действия.

Материалы и методы. Использованы базовые скрининговые модели пентилентетразоловых и вызванных максимальным электрошоком судорог у мышей. Исследуемые 9 оригинальных производных тиазолидинона (100 мг/кг) и референс-препараты вальпроат натрия (300 мг/кг), карбамазепин (40 мг/кг) вводили внутривенно за 30 мин до подкожного введения пентилентетразола (90 мг/кг) или индукции максимальным электрошоком с силой тока 50 мА и частотой 50 Гц в течение 0,2 с. Для изучения дозозависимости соединения-лидера вводили в широком диапазоне доз 25–150 мг/кг внутривенно.

Результаты. Из 9 исследованных соединений 3 не повлияли на течение экспериментальных судорог, 2 оказали проконвульсивный, 4 – противосудорожный эффект. Определено соединение-лидер – 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинон под лабораторным шифром Les-6222, которое проявило наиболее выраженные антиконвульсантные свойства. Проанализирована взаимосвязь «структура – противосудорожная активность» в ряду производных тиазолидинона. На 2 моделях судорог исследована дозозависимость антиконвульсантного эффекта 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинона и определена наиболее эффективная доза – 100 мг/кг.

Выводы. 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинон – перспективное соединение для углубленных исследований на противосудорожную и сопутствующие виды фармакологической активности для разработки нового оригинального антиконвульсанта.

Ключевые слова:

противо-эпилептические средства, эпилепсия, производные тиазолидинона.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 840-846

Епілепсія – одне з найпоширеніших неврологічних захворювань, що діагностоване в понад 70 мільйонів людей у світі. Воно характеризується стійкою схильністю до виникнення спонтанних епілептичних нападів і має численні негативні нейробіологічні, когнітивні, психосоціальні наслідки [1].

Нині є чимало протисудомних препаратів, які здебільшого треба приймати протягом усього життя, але з часом, а інколи й відразу розвивається зниження чутливості до них або повна толерантність. Приблизно третина пацієнтів мають фармакорезистентну форму епілепсії [2,3]. Тому пошук нових потенційних антиконвульсантів не припиняється. Перспективними є похідні тиазолидинону, для яких встановлений широкий спектр нейротропних фармакологічних ефектів, зокрема антиконвульсантні [4–11].

На підставі результатів дослідження 246 похідних 4-тиазолидинону на моделях пентилентетразолових (PTZ) судом і максимального електрошоку (МЕШ) обґрунтовано пошук нових антиконвульсантів у цьому ряді на підставі аналізу «структура – активність» [12]. До такого пошуку серед похідних 4-азолідонону спонукають і відомі протисудомні властивості дифенілгідантоїну, що має елементи структурної схожості з цими сполуками. Синтез нових сполук ряду тиазолидинону триває. Так, у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького отримали 9 оригінальних похідних.

Мета роботи

Здійснити скринингове дослідження нових похідних тиазолидинону на протисудомну активність на моделях судом, що спричинені PTZ і МЕШ, проаналізувати зв'язок «структура – активність», визначити сполуку-лідера, дослідити дозозалежність її дії.

Матеріали і методи дослідження

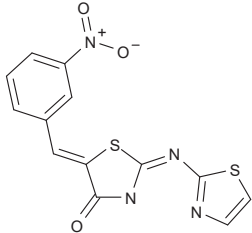
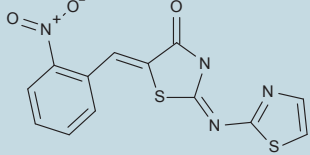
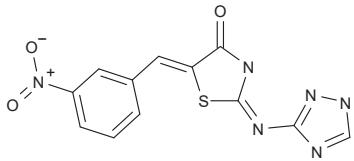
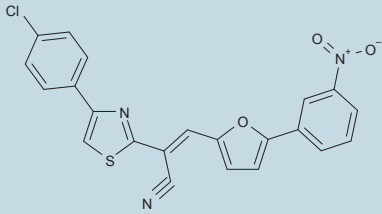
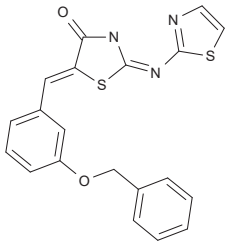
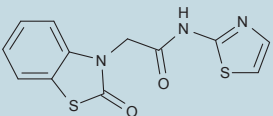
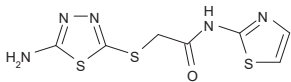
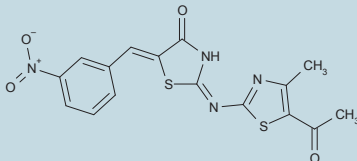
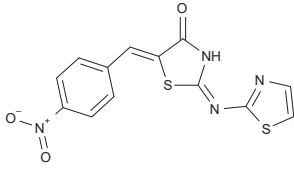
Дослідження виконали на білих нелінійних мишах обох статей масою 18–23 г (201 особина). Тварин утримували на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води, при постійній вологості та температурному режимі +22–23 °С у виварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Протокол дослідження не суперечить положенням Гельсінської декларації щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директиви Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, які використовуються для наукових цілей (2010 р.). Експерименти виконали на базі навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету.

Похідні тиазолидинону (табл. 1) синтезували на кафедрі фармацевтичної, органічної, біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького під керівництвом професора Р. Б. Лесика.

Антиконвульсантні властивості сполук вивчали на базових скринингових моделях судом із різним патогенезом, що спричинені PTZ і МЕШ, згідно з методичними рекомендаціями [13,14]. Скринингові дослідження виконали у два етапи. Перший передбачав дослідження 9 нових синтезованих сполук на моделі PTZ, на другому етапі на моделі МЕШ дослідили тільки 2 сполуки-лідери для розуміння можливої політропності механізмів їхньої дії з огляду на патогенетичні відмінності моделей. Тварин рандомізували на групи: 1 – контрольна патологія (КП, неліковані судоми), 2 група – тварини з модельними судомами, які отримували препарат порівняння, решта груп – тварини із судомами, яким вводили досліджувані сполуки.

Сполуки вводили одноразово внутрішньовенно (в/ш) у дозі 100 мг/кг у вигляді стабілізованої твіном-80

Таблиця 1. Нові похідні тiazолідинону

Лабораторний шифр	Структурна формула	Mm	Брутто формула
Les-1628		332,36	C ₁₃ H ₈ N ₄ O ₃ S ₂
Les-6180		332,36	C ₁₃ H ₈ N ₄ O ₃ S ₂
Les-6187		316,30	C ₁₂ H ₈ N ₆ O ₃ S
Les-2518		433,87	C ₂₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S
Les-3436		393,48	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ S ₂
Les-3296		291,35	C ₁₂ H ₈ N ₃ O ₂ S ₂
Les-3817		273,35	C ₇ H ₇ N ₅ OS ₃
Les-6223		388,43	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₄ S ₂
Les-6222		332,36	C ₁₃ H ₈ N ₄ O ₃ S ₂

суспензії за 30 хв до індукції судом. Цю дозу обрали на підставі її ефективності, що встановлена під час дослідження інших похідних тiazолідинону [11,12].

У PTZ-тесті, коли судомі виникають шляхом пригнічення ГАМК_A-рецепторного комплексу [13], як препарат порівняння використали вальпроат натрію (Депакін, Санофі-Авентіс, Франція) в/ш у дозі 300 мг/кг [13,14] у вигляді сиропу для перорального застосування. У групі КП тварини отримували в/ш воду очищену у відповідному об'ємі, після чого через 30 хв вводили PTZ (Коразол, Sigma, США) у вигляді водного розчину в дозі 90 мг/кг підшкірно (п/ш). Кожну мишу вміщували в окремий прозорий пластиковий циліндричний контейнер об'ємом 5 л і безперервно спостерігали за твариною протягом 60 хв. Протисудомну активність сполук оцінювали за показниками: тривалість латентного періоду судом, кількість клоніко-тонічних судом на 1 тварину, % мишей у групі окремо з клонічними та тонічними судомі, тяжкість судом у балах (1 бал – поодинокі здригання, 2 – «маневний» біг, 3 – клонічні судомі, 4 – клоніко-тонічні судомі, 5 – тонічна екстензія, 6 балів – тонічна екстензія, що призвела до загибелі тварини), тривалість судомного періоду, час життя тварин до загибелі, летальність. Якщо судомі не виникали протягом 1 год, вважали, що латентний період становить 60 хв [13].

Тест МЕШ використовують для дослідження здатності субстанцій запобігати генералізації судомного нападу та парціальних пароксизмів. Електричний струм, проходячи через корнеальні електроди, вибірково впливає на структури з найменшим порогом збудливості (гіпокамп, лімбічна система, гіпоталамус). Здатність препарату запобігати судомам під впливом електрошоку пов'язана з його властивістю гальмувати поширення імпульсу нервовою тканиною. Тварин піддавали впливу МЕШ із силою струму 50 мА та з частотою 50 Гц протягом 0,2 с через 30 хв після введення досліджуваних субстанцій [13]. Сполуки вводили у вигляді тонкої суспензії, стабілізованої твіном-80, у дозі 100 мг/кг в/ш, а рекомендований для цієї моделі препарат порівняння карбамазепін (Фінлепсин, TEVA, Ізраїль/Польща) – в/ш у дозі 40 мг/кг у вигляді водної суспензії, що стабілізована твіном-80 [11,13]. Оскільки для моделі МЕШ типове бічне положення тварин із відсутністю рухомості після судомного нападу, для тварин, які вижили, реєстрували також час виходу з бічного положення та відновлення рухової активності.

Під час дослідження дозозалежності антиконвульсантного ефекту на моделі PTZ-індукованих судом сполуку-лідера вводили в широкому діапазоні доз (25 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг в/ш) у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії.

Статистичне опрацювання даних здійснили з використанням комп'ютерної програми Statistica 10.0, розраховуючи середнє значення та його стандартну похибку. Вірогідність відмінностей між групами оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t) у разі нормального розподілу та за непараметричним критерієм Манна-Вітні (U) при розподілі, що відрізняється від нормального. Результати, зареєстровані в альтернативній формі, оцінювали з використанням кутового перетворення Фішера (φ).

Результати

На першому етапі скринінгу на моделі судом, що індуковані PTZ, дослідили 9 сполук (табл. 2). Препарат порівняння вальпроат натрію показав характерний антагонізм щодо PTZ. На тлі його застосування вірогідно ($p < 0,05$) зменшувалася кількість тварин із клонічними судомами на 16,67 %, тяжкість судом знизилася в 1,34 раза, летальність зменшилася на 43,75 %.

Три сполуки – Les-6187, Les-3296 та Les-3817 – не вплинули на жоден показник експериментальних судом. Сполуки Les-2518 і Les-3436 мали проконвульсантний ефект, збільшуючи тяжкість судом до летальної тонічної екстензії та викликаючи загибель 100 % тварин. Дві сполуки – Les-1628 і Les-6223 – характеризувалися слабкою захисною дією, оскільки вірогідно щодо групи КП_{PTZ} впливали тільки на один показник. Так, сполука Les-1628 вірогідно ($p < 0,05$) знижувала летальність на 31,25 %, тенденційно зменшувала частку мишей, в яких розвивалися тонічні судоми, скорочувала тривалість судомного періоду. Під впливом сполуки Les-6223 вірогідно ($p < 0,05$) подовжувався латентний період судом у 2,4 раза щодо групи КП_{PTZ}. Визначили дві сполуки-лідери – Les-6180 і Les-6222. На тлі дії сполуки Les-6180 вірогідно ($p < 0,05$) на 31,25 % зменшувалася частка тварин із тонічними судомами, хоча кількість судом на одну мишу зросла в 1,52 раза, тяжкість судом вірогідно менша на 20,31 % порівняно з КП_{PTZ} ($4,63 \pm 0,53$ бала проти $5,81 \pm 0,19$ бала; $p < 0,05$). Летальність – інтегральний показник захисного протисудомного ефекту – під дією сполуки Les-6180 знизилася на 43,75 %. Сполука-лідер Les-6222 з високою вірогідністю ($p < 0,01$) впливала майже на всі ключові показники антиконвульсантного ефекту. Під її впливом латентний період настання судом подовжився в 6,64 раза ($24,57 \pm 8,94$ хв проти $3,7 \pm 0,46$ хв; $p < 0,05$), зменшилась кількість не тільки тонічних, але й клонічних судом на 38,19 % і 33,33 % відповідно, тяжкість судом зменшилася в 1,69 раза. Виразний захисний ефект сполуки Les-6222 підтверджується зменшенням летальності на 49,31 % ($p < 0,01$) порівняно з КП_{PTZ}.

Отже, на першому етапі скринінгу на моделі PTZ виокремили дві сполуки – Les-6180 і Les-6222, – які показали виразний протисудомний ефект.

На другому етапі скринінгу на моделі МЕШ дослідили протисудомні властивості двох лідерів першого етапу – Les-6180, Les-6222 (табл. 2). На цій моделі судоми виникали відразу після електричного розряду, латентний період відсутній. Препарат порівняння карбамазепін (механізм дії якого пов'язаний переважно з блокадою потенціалзалежних натрієвих каналів [11]) показав виразний протисудомний ефект: вірогідно ($p < 0,01$) на 57,14 % зменшував частку тварин із тонічними судомами, статистично значуще ($p < 0,01$) на 2,16 бала знижував тяжкість пароксизмів, у 7,00 раза скорочував тривалість судомного періоду ($0,03 \pm 0,03$ хв проти $0,21 \pm 0,03$ хв, $p < 0,01$) та на 79,53 % ($p < 0,01$) знижував летальність тварин порівняно з КП_{МЕШ}.

Досліджувана сполука Les-1628 вірогідно ($p < 0,05$) зменшувала тяжкість судом на 12,73 % щодо групи КП_{МЕШ}; це вірогідно ($p < 0,01$) гірше порівняно з карбамазепіном. Летальність на тлі застосування сполуки Les-1628 вірогідно ($p < 0,01$) знижувалася на 36,67 %, а тривалість судомного періоду тенденційно зменшувалася, але вірогідно ($p < 0,05$) гірше, ніж у групі препарату порівняння. Сполука Les-6180 викликала вірогідне ($p < 0,05$) зменшення тяжкості судом на 12,73 %, але вірогідно ($p < 0,01$) не перевершила ефект карбамазепіну. Хоча на тлі застосування сполуки Les-6180 летальність тварин знижувалася ($p < 0,01$) на 53,34 %, тривалість судомного періоду вірогідно ($p < 0,01$) довша, ніж у групі препарату порівняння. Сполука Les-6222 з високим ступенем статистичної значущості ($p < 0,01$) покращувала всі ключові показники захисного протисудомного ефекту та за жодним із них вірогідно не поступалася препарату порівняння карбамазепіну. Щодо КП_{МЕШ} сполука Les-6222 статистично ($p < 0,01$) значуще усувала тонічні судоми на 50 %, тяжкість пароксизмів знижувала на 1,73 бала, скорочувала тривалість судомного періоду в 4,2 раза, а також зменшувала загибель експериментальних тварин на 61,62 %. Час виходу мишей із бічного положення – маркер перебігу відновного періоду – тенденційно менший, ніж у групі КП_{МЕШ}.

Отже, на підставі результатів першого та другого етапів скринінгу на моделі PTZ- і МЕШ-індукованих судом сполуку Les-6222 обрали як абсолютний лідер. У наступному експерименті дослідили дозозалежність її протисудомного ефекту (табл. 3). У дозі 25 мг/кг сполука Les-6222 статистично значуще вплинула тільки на один показник – знизила кількість судом на 1 тварину у 2,76 раза, а основний показник захисного ефекту – летальність – знижувала тільки тенденційно, але статистично вірогідно гірше, ніж у дозі 100 мг/кг. У дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг і 150 мг/кг сполука Les-6222 статистично вірогідно впливала на усі показники, які аналізували. Найбільше це виявлялось у дозі 50 мг/кг.

Доцільно також визначити дози з найвиразнішою дією на моделі МЕШ (табл. 3). Препарат порівняння карбамазепін мав виразний протисудомний ефект: вірогідно ($p < 0,01$) на 66,67 % зменшував частку тварин із тонічними судомами, статистично вірогідно ($p < 0,05$) на 2,00 бала знижував тяжкість пароксизмів, у 8,22 раза скорочував тривалість судомного періоду ($0,09 \pm 0,09$ хв проти $0,74 \pm 0,38$ хв, $p < 0,05$) та на 66,66 % ($p < 0,01$) знижував летальність порівняно з КП_{МЕШ}.

У тесті МЕШ за здатністю запобігати розвитку первинно-генералізованих судом доза сполуки-лідера 50 мг/кг статистично вірогідно поступалася дозі 100 мг/кг. У дозі 100 мг/кг сполука Les-6222 статистично вірогідно зменшувала частку тварин із тонічними судомами на 66,67 %, знижувала тяжкість судом на 2,17 бала, скорочувала тривалість судомного періоду в 8,22 раза порівняно з групою контролю, а також виявляла повний захисний ефект щодо летальності. Отже, надалі для досліджень обрали найефективнішу дозу сполуки-лідера Les-6222 – 100 мг/кг.

Отже, на підставі результатів першого та другого етапів скринінгу на моделі PTZ- і МЕШ-індукованих судом сполуку Les-6222 обрали як абсолютний лідер. У наступному експерименті дослідили дозозалежність її протисудомного ефекту (табл. 3). У дозі 25 мг/кг сполука Les-6222 статистично значуще вплинула тільки на один показник – знизила кількість судом на 1 тварину у 2,76 раза, а основний показник захисного ефекту – летальність – знижувала тільки тенденційно, але статистично вірогідно гірше, ніж у дозі 100 мг/кг. У дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг і 150 мг/кг сполука Les-6222 статистично вірогідно впливала на усі показники, які аналізували. Найбільше це виявлялось у дозі 50 мг/кг.

Обговорення

Як свідчать результати, сполука Les-6222 – абсолютний лідер серед низки оригінальних похідних тіазолідинону, потенційних антиконвульсантів. Вона забезпечує максимальний захисний ефект за інтегральним критерієм – виживаністю тварин – на двох загальноприйнятих скринінгових моделях PTZ- та МЕШ-індукованих судом,

Таблиця 2. Скринінг нових похідних тіазолідинону на протисудомну активність у мишей (M ± m)

Група тварин, доза, n	Латентний період, хв	Кількість судомних нападів на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час виходу з бічного положення, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %
			клонічними	тонічними					
Модель РТЗ-індукованих судом									
КП _{РТЗ} (90 мг/кг), n = 16	3,70 ± 0,46	1,81 ± 0,19	100	93,75	5,81 ± 0,19	7,10 ± 1,92	–	10,99 ± 2,09	93,75
Вальпроат натрію (300 мг/кг), n = 12	13,12 ± 9,39	2,33 ± 0,67	83,33*	83,33	4,33 ± 0,96*	9,01 ± 2,82	–	15,67 ± 2,41	50,00*
Les-1628 (100 мг/кг), n = 8	3,12 ± 0,99	1,75 ± 0,31	100	75,00	5,00 ± 0,50	4,98 ± 1,99	–	11,09 ± 2,55	62,50*
Les-6180 (100 мг/кг), n = 8	3,66 ± 0,59	2,75 ± 0,37**	100	62,5*	4,63 ± 0,53*	10,96 ± 2,92	–	18,43 ± 4,42	50,00**
Les-6187 (100 мг/кг), n = 6	3,45 ± 0,97	1,67 ± 0,33	100	83,33	5,50 ± 0,50	4,93 ± 2,71	–	6,33 ± 1,13 [#]	83,33
Les-2518 (100 мг/кг), n = 6	2,84 ± 0,97	1,67 ± 0,33	100	100	6,00 ± 0,00	3,06 ± 1,60*	–	5,90 ± 1,76 [#]	100 ^{##}
Les-3436 (100 мг/кг), n = 6	2,51 ± 0,45	2,83 ± 0,54	100	100	6,00 ± 0,00	9,57 ± 2,43	–	12,09 ± 2,35	100 ^{##}
Les-3296 (100 мг/кг), n = 6	4,81 ± 1,12	2,00 ± 0,37	100	66,66	5,00 ± 0,63	5,37 ± 1,53	–	11,14 ± 1,47	66,66
Les-3817 (100 мг/кг), n = 6	4,58 ± 0,66	3,33 ± 0,56*	100	100	5,67 ± 0,33	9,85 ± 2,43	–	13,71 ± 3,39	83,33
Les-6222 (100 мг/кг), n = 9	24,57 ± 8,94**	1,11 ± 0,31	66,67**	55,56**	3,44 ± 0,93**	7,02 ± 2,17	–	14,44 ± 2,99	44,44**
Les-6223 (100 мг/кг), n = 6	8,74 ± 2,53*	1,50 ± 0,22	100	83,33	5,50 ± 0,50	5,01 ± 2,36	–	13,39 ± 2,82	83,33
Модель МЕШ									
КП _{МЕШ} , n = 15	–	1,00 ± 0,00	100	100	5,73 ± 0,18	0,21 ± 0,03	0,41 ± 0,13	0,25 ± 0,02	86,67
Карбамазепін (40 мг/кг), n = 14	–	1,00 ± 0,00	100	42,86 ^{&&}	3,57 ± 0,23 ^{&&}	0,03 ± 0,03 ^{&&}	0,59 ± 0,21	0,35	7,14 ^{&&}
Les-6180 (100 мг/кг), n = 9	–	1,00 ± 0,00	100	100	5,00 ± 0,29 ^{&S;}	0,23 ± 0,06 ^{&S;}	0,86 ± 0,25	0,34 ± 0,04	33,33 ^{&S;}
Les-6222 (100 мг/кг), n = 12	–	1,00 ± 0,00	100	50 ^{&&}	4,00 ± 0,37 ^{&&}	0,05 ± 0,03 ^{&&}	0,39 ± 0,09	0,21 ± 0,02	25,00 ^{&&}

*: p < 0,05; **: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою КП_{РТЗ}; #: p < 0,05; ##: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою вальпроату натрію; &: p < 0,05; &&: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою КП_{МЕШ}; \$: p < 0,05; \$\$: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою карбамазепіну.

Таблиця 3. Визначення дозозалежності впливу субстанції-лідера Les-6222 на перебіг судом у мишей (M ± m)

Група тварин, доза, n	Латентний період, хв	Кількість судомних нападів на 1 мишу	% мишей із судомами		Тяжкість судом, бали	Тривалість судомного періоду, хв	Час виходу з бічного положення, хв	Час життя тварин до загибелі, хв	Летальність, %	
			клонічними	тонічними						
Модель РТЗ-індукованих судом										
КП _{РТЗ} (90 мг/кг), n = 7	4,41 ± 0,94	2,29 ± 0,52	100	85,71	5,57 ± 0,43	9,66 ± 4,34	–	15,44 ± 4,50	85,71	
Вальпроат натрію (300 мг/кг), n = 6	60,00 ± 0,00**	0,00 ± 0,00**	0**	0**	0**	0**	–	–	0**	
Les-6222	(25 мг/кг), n = 6	14,85 ± 9,04 ^{##}	0,83 ± 0,17* ^{##}	83,33 ^{##}	66,67 ^{##}	4,33 ± 0,99 ^{##}	1,87 ± 1,65 ^{##}	–	9,31 ± 2,87	50 ^{##,##}
	(50 мг/кг), n = 6	24,60 ± 11,21* [#]	0,67 ± 0,21* [#]	66,67* [#]	33,33* [#]	2,33 ± 0,76* [#]	0,07 ± 0,02* [#]	–	–	0**
	(100 мг/кг), n = 7	13,11 ± 7,91 ^{##}	1,86 ± 1,03 ^{##}	85,71 ^{##}	42,85* ^{##}	3,29 ± 0,68* ^{##}	5,78 ± 5,40 ^{##}	–	2,34	14,28**
	(150 мг/кг), n = 6	19,15 ± 8,58* ^{##}	0,83 ± 0,17* ^{##}	83,33 ^{##}	33,33* [#]	2,83 ± 0,60* ^{##}	0,08 ± 0,02* ^{##}	–	–	0**
Модель МЕШ										
КП _{МЕШ} , n = 6	–	1,00 ± 0,00	100	100	5,67 ± 0,33	0,74 ± 0,38	0,2	0,87 ± 0,43	83,33	
Карбамазепін (40 мг/кг), n = 6	–	1,00 ± 0,00	100	33,33 ^{&&}	3,67 ± 0,49 ^{&}	0,09 ± 0,09 ^{&}	0,56 ± 0,25	0,52	16,67 ^{&&}	
Les-6222	(100 мг/кг), n = 6	–	1,00 ± 0,00	100	33,33 ^{&&}	3,50 ± 0,34 ^{&&}	0,09 ± 0,09 ^{&}	1,32 ± 0,35	–	0 ^{&&}
	(50 мг/кг), n = 6	–	1,00 ± 0,00	100	83,33 ^{&}	5,00 ± 0,52	0,36 ± 0,20	1,88 ± 0,04 ^{&}	0,66 ± 0,32	50,00

*: p < 0,05; **: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою КП_{РТЗ}; #: p < 0,05; ##: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою вальпроату натрію; φ: p < 0,05; φφ: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою Les-6222 100 мг/кг; &: p < 0,05; &&: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою КП_{МЕШ}; \$: p < 0,05; \$\$: p < 0,01 – статистично значущі відмінності з групою карбамазепіну.

що відрізняються за патогенетичними механізмами [13,14]. Отже, механізм протисудомної дії може бути пов'язаний і з посиленням ГАМК-ергічних гальмівних процесів у ЦНС, і з пригніченням деполаризації нейронів, що відбувається внаслідок входу іонів Na⁺. Важливо, що сполука Les-6222 не поступається за ефективністю класичним антиконвульсантам вальпроату натрію та карбамазепіну, що є загальноживаними референс-препаратами на моделях РТЗ- і МЕШ-індукованих судом відповідно. Позитивна особливість сполуки, яку дослідили, – стабільність антиконвульсанта ефекту в доволі широкому діапазоні доз 50–150 мг/кг на базовій моделі РТЗ-індукованих судом.

Результати також дають підставу для розуміння закономірностей «структура – антиконвульсанта активність» похідних тіазолідинону, що необхідно для пошуку фармакофорів і цілеспрямованого синтезу високоефек-

тивних сполук. Вирішальним для прояву протисудомної активності є поєднання заміщеного нітрогрупою ариліденового та тіазол-2-ілмінового фрагментів у 4-тіазолідиноному ядрі в положенні С-5 і С-2 відповідно. Рівень протисудомної активності в активних сполуках залежить від розташування нітрогрупи ариліденового фрагменту в ряді *l*-NO₂ > *o*-NO₂ > *m*-NO₂, а також зменшується у разі введення замісників у тіазол-2-ільний фрагмент. Відсутність у структурі сполук поєднання трьох фрагментів нітробензиліден / 4-тіазолідинон / аміно(іміно)тіазол призводить до втрати протисудомної активності або до виразного проконвульсанта ефекту.

Отже, результати досліджень свідчать про доцільність поглибленого вивчення протисудомної активності сполуки-лідера під лабораторним шифром Les-6222 – 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-ілміно)-4-тіазолідинону. Так, необхідні дослідження спектра та

механізму антиконвульсантної дії на моделях судом із різним патогенезом, супутніх видів фармакологічної активності. Результати також висвітлюють перспективні напрями цілеспрямованого створення оригінальних антиконвульсантів – похідних тiazолідину.

Висновки

1. За результатами скринінгу 9 оригінальних похідних тiazолідину на моделях пентилентетразолових судом і максимального електрошоку визначили дві сполуки-лідери з виразною протисудомною дією, дві сполуки з помірними антиконвульсантними властивостями, три індиферентні сполуки щодо модельних судом, дві сполуки з властивостями проконвульсантів.

2. За результатами скринінгу на обох моделях встановили абсолютного лідера – сполуку Les-6222 – 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(tiazol-2-ілміно)-4-tiazolідинон.

3. Аналіз взаємозв'язку «структура – активність» дали можливість встановити критичний вплив замісників в ариліденовому та тiazol-2-ілміновому фрагментах 4-tiazolідинового ядра на прояв антиконвульсантної активності.

4. Дослідили дозозалежність антиконвульсантного ефекту сполуки Les-6222. На моделі пентилентетразолових судом вона мала близький за виразністю захисний ефект у діапазоні доз 50–150 мг/кг, на моделі максимального електрошоку повну захисну дію забезпечила доза 100 мг/кг, яку можна вважати найефективнішою.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 21.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 17.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.03.2020

Відомості про авторів:

Мищенко М. В., аспірант каф. фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. ORCID ID: [0000-0003-1564-758X](https://orcid.org/0000-0003-1564-758X)

Штриголь С. Ю., д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7257-9048](https://orcid.org/0000-0001-7257-9048)

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3322-0080](https://orcid.org/0000-0002-3322-0080)

Лозинський А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7151-2159](https://orcid.org/0000-0001-7151-2159)

Голота С. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9892-437X](https://orcid.org/0000-0002-9892-437X)

Information about authors:

Mishchenko M. V., PhD student of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Shtrygol S. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Lesyk R. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Lozynskiy A. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Holota S. M., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Мищенко М. В., аспирант каф. фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Штриголь С. Ю., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Лесик Р. Б., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической, органической и биоорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Лозинский А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической, органической и биоорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Голота С. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической, органической и биоорганической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Список літератури

- [1] Epidemiological profile of epilepsy in low income populations / C. Espinosa-Jovel et al. *Seizure*. 2018. Vol. 56. P. 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.002>
- [2] Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study / Z. Chen, M. J. Brodie, D. Liew, P. Kwan. *JAMA Neurology*. 2018. Vol. 75. Issue 3. P. 279-286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- [3] Bigelow M. D., Kouzani A. Z. Neural stimulation systems for the control of refractory epilepsy: a review. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2019. Vol. 16. Issue 1. P. 126. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0605-x>
- [4] Synthesis, Biological Activity, and Docking Study of Novel Isatin Coupled Thiazolidin-4-one Derivatives as Anticonvulsants / A. P. Nikalje, A. Ansari, S. Bari, V. Ugale. *Archiv Der Pharmazie*. 2015. Vol. 348. Issue 6. P. 433-445. <https://doi.org/10.1002/ardp.201500020>
- [5] Jangam S. S., Wankhede S. B., Chitlange S. S. Molecular docking, synthesis and anticonvulsant activity of some novel 3-(2-substituted)-4-oxothiazolidine-3-yl)-2-phenylquinazoline-4(3H)-ones. *Research on Chemical Intermediates*. 2018. Vol. 45. Issue 2. P. 471-486. <https://doi.org/10.1007/s11164-018-3612-9>
- [6] Archana, Saini S. Synthesis and evaluation of some newerthiazolidinonyl substituted quinazolinones as potent anticonvulsant agents. *International Journal of ChemTech Research*. 2018. Vol. 11. Issue 11. P. 09-16. <https://doi.org/10.20902/ijctr.2018.111102>
- [7] Novel 4-thiazolidinone derivatives as agonists of benzodiazepine receptors: design, synthesis and pharmacological evaluation / M. Faizia et al. *EXCLI Journal*. 2017. Vol. 16. P. 52-62. <http://dx.doi.org/10.17179/excli2016-692>
- [8] Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review / S. Kaur Manjal et al. *Bioorganic Chemistry*. 2017. Vol. 75. P. 406-423. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.10.014>
- [9] Pandey A. K. Anticonvulsant activity of novel Schiff bases of thiaziazole derivatives. *Bangladesh Journal of Pharmacology*. 2019. Vol. 14. Issue 3. P. 127-128. <https://doi.org/10.3329/bjpp.v14i3.41543>
- [10] Мироненко С. І., Піняжко О. Р., Лесик Р. Б. Скринінг сполук з протисудомною активністю серед похідних 4-tiazолідину. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 4-5. С. 33-38.
- [11] Тiazолзаміщені похідні 2,4-tiazолідиніону, що виявляють антиконвульсантну дію : пат. 137726 Україна / Мищенко М. В., Штриголь С. Ю., Лесик Р. Б., Камінський Д. В. № u201903066 ; заявл. 28.03.19 ; опубл. 11.11.19, бюл. № 21.
- [12] Пошук нових антиконвульсантних агентів в ряду 4-tiazолідинонів та споріднених гетероциклічних систем / С. І. Мироненко та ін.

Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. 2012. № 1-2. С. 124-131.

- [13] Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / ed. F. J. Hock. Springer, Cham, 2016. 4314 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>
- [14] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова и др. Москва : ЗАО «Гриф и К», 2012. 944 с.

References

- [1] Espinosa-Jovel, C., Toledano, R., Aledo-Serrano, Á., García-Morales, I., & Gil-Nagel, A. (2018). Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure*, 56, 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.002>
- [2] Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., & Kwan, P. (2018). Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurology*, 75(3), 279-286. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2017.3949>
- [3] Bigelow, M. D., & Kouzani, A. Z. (2019). Neural stimulation systems for the control of refractory epilepsy: a review. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 16(1), Article 126. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0605-x>
- [4] Nikalje, A. P., Ansari, A., Bari, S., & Ugale, V. (2015). Synthesis, Biological Activity, and Docking Study of Novel Isatin Coupled Thiazolidin-4-one Derivatives as Anticonvulsants. *Archiv Der Pharmazie*, 348(6), 433-445. <https://doi.org/10.1002/ardp.201500020>
- [5] Jangam, S. S., Wankhede, S. B., & Chitlange, S. S. (2018). Molecular docking, synthesis and anticonvulsant activity of some novel 3-(2-substituted)-4-oxothiazolidine-3-yl)-2-phenylquinazoline-4(3H)-ones. *Research on Chemical Intermediates*, 45(2), 471-486. <https://doi.org/10.1007/s11164-018-3612-9>
- [6] Archana, & Saini, S. (2018). Synthesis and evaluation of some new-erthiazolidinonyl substituted quinazolinones as potent anticonvulsant agents. *International Journal of ChemTech Research*, 11(11), 09-16. <https://doi.org/10.20902/ijctr.2018.111102>
- [7] Faizia, M., Jahania, R., Ebadib, S. A., Tabatabaie, S. A., Rezaeic, E., Lotfalieic, M., Aminid, M., & Almasiradb, A. (2017). Novel 4-thiazolidinone derivatives as agonists of benzodiazepine receptors: design, synthesis and pharmacological evaluation. *EXCLI Journal*, 16, 52-62. <http://dx.doi.org/10.17179/excli2016-692>
- [8] Kaur Manjal, S., Kaur, R., Bhatia, R., Kumar, K., Singh, V., Shankar, R., Kaur, R., & Rawal, R. K. (2017). Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. *Bioorganic Chemistry*, 75, 406-423. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.10.014>
- [9] Pandey, A. K. (2019). Anticonvulsant activity of novel Schiff bases of thiazazole derivatives. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 14(3), 127-128. <https://doi.org/10.3329/bjp.v14i3.41543>
- [10] Myronenko, S. I., Pinyazhko, O. R., & Lesyk, R. B. (2015). Skryninh spoluk z protysudomnoiu aktyvnistiu sered pokhidnykh 4-tiazolidynonu [Screening of compounds with anticonvulsant activity among 4-thiazolidinone derivatives]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (4-5), 33-38. [in Ukrainian].
- [11] Mishchenko, M. V., Shtrygol, S. Yu., Lesyk, R. B., & Kaminskyi, D. V. (2019). *Tiazolzamishcheni pokhidni 2,4-tiazolidyndionu, shcho vyivliaiut antykonvulsantru diu [Thiazole-substituted 2,4-thiazolidinone derivatives exhibiting anticonvulsant activity]* (Ukraine. Patent No. 137726). Ukraina. Derzhavna sluzhba intelektualnoi vlasnosti Ukrainy. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=262912> [in Ukrainian].
- [12] Myronenko, S. I., Kaminskyi, D. V., Nektgayev, I. O., Pinyazko, O. R., & Lesyk, R. B. (2012). Poshuk novykh antykonvulsantnykh ahentiv v riadu 4-tiazolidynoniv ta sporidnennykh heterotsyklichnykh system [Search of new anticonvulsant agents among 4-thiazolidinones and related heterocyclic systems]. *Klinichna farmatsiia, farmakoterapiia ta medychna standartyzatsiia*, (1-2), 124-131. [in Ukrainian].
- [13] Hock, F. J. (Ed.). (2016). *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Springer, Cham. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>
- [14] Mironov, A. N., Bunyatyan, N. D., Vasil'ev, A. N., Verstakova, O. L., Zhuravleva, M. V., Lepakhin, V. K., Korobov, N. V., Merkulov, V. A., Orekhov, S. N., Sakaeva, I. V., Uteshev, D. B., & Yavorskii, A. N. (Eds.). (2012). *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one]*. ZAO «Grif i K». [in Russian].

Аналіз сучасних вимог роботодавців щодо функціональних обов'язків і компетентностей фармацевтичного персоналу

А. А. Котвіцька ^{A,E,F}, Ю. С. Братішко ^{*B,C,D}, А. В. Волкова ^{B,C}, Д. Ю. Тарасенко ^B,
О. В. Посилкіна ^{A,D,E}, А. Б. Ольховська ^{B,C}

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – визначення потреби українських роботодавців у фахівців із фармацевтичною освітою, узагальнення вимог до обов'язків і ключових компетентностей різних категорій фармацевтичного персоналу, що має бути покладено в основу програм підготовки здобувачів вищої освіти в Національному фармацевтичному університеті (НФаУ).

Матеріали та методи. Використали методи статистичного аналізу, спостереження, аналізу частоти.

Результати. За результатами аналізу доведено, що реформування галузі охорони здоров'я та трансформація фармацевтичного сектора зумовлюють необхідність постійного моніторингу потреб закладів охорони здоров'я у фахівців із фармацевтичною освітою. Моніторинг потреб потрібно здійснювати систематично для осучаснення навчального процесу та впровадження нових сучасних освітньо-професійних програм (ОПП). Пропозицій роботодавців у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я щодо вакансій на такі посади, як провізор, фармацевт, провізор-аналітик, медичний (фармацевтичний) представник, продакт-менеджер, завідувач аптеки, фахівець із реєстрації лікарських засобів оцінювали на підставі аналізу 10 інтернет-сайтів. У результаті встановили: найбільш потрібними фахівцями на займання наявних вакансій є провізор, медичний (фармацевтичний) представник, завідувач аптеки. Встановили також, що останнім часом зростають вимоги роботодавців до кандидатів на займання вакантних посад провізора (фармацевта), завідувача аптеки, медичного (фармацевтичного) представника. За результатами аналізу відповідності компетентностей, що закріплені в ОПП «Фармація», «Клінічна фармація» та «Технологія парфумерно-косметичних засобів» НФаУ, вимогам, які висувають роботодавці до претендентів на вакантні первинні посади провізора, медичного (фармацевтичного) представника, фахівця з реєстрації лікарських засобів, встановлено: названі ОПП містять усі необхідні напрями формування в майбутніх фахівців професійних компетентностей, що визначені роботодавцями.

Висновки. Враховуючи сучасні вимоги роботодавців до компетентностей фармацевтичного персоналу, актуальним є вдосконалення навчальних планів підготовки здобувачів вищої освіти у НФаУ в частині позакредитного додаткового вивчення дисциплін з іноземномовної підготовки, а також поглиблення вивчення дисциплін управлінсько-економічного спрямування для підвищення рівня компетентності випускників НФаУ в питаннях управління фармацевтичним персоналом, економіки, планування та організації діяльності фармацевтичних підприємств, формування асортименту фармацевтичних товарів, використання принципів самоменеджменту, фармацевтичної етики, розвитку комунікативних здібностей для надання споживачам (пацієнтам) належної фармацевтичної допомоги.

Ключові слова:

фармація, провізор, фахівці з фармацевтичною освітою, ринок праці.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 847-857

*E-mail: bratishko@i.ua

Analysis of modern employers' requirements to responsibilities and competencies of pharmaceutical staff

A. A. Kotvitska, Yu. S. Bratishko, A. V. Volkova, D. Yu. Tarasenko, O. V. Posylkina, A. B. Olkhovska

The aim of the study is to determine the need of Ukrainian employers for specialists with pharmaceutical education and to summarize their requirements to the responsibilities and key competences of different categories of pharmaceutical personnel. This should become the basis for the training programs for degree seeking applicants in NUPh.

Materials and methods. Statistical analysis methods, observation method, frequency analysis method.

Results. The results of the analysis have demonstrated that the transformation of health care and pharmaceutical sector requires constant monitoring of health-care institutions' needs for specialists with pharmaceutical education. This monitoring should be carried out systematically. We have analyzed job offers in the pharmaceutical healthcare sector for such vacancies as pharmacist, retail pharmacist, pharmaceutical analyst, medical (pharmaceutical) representative, production manager, pharmacy director and regulatory affairs manager published on 10 websites. According to the analysis results, it has been found that the highest demand is observed for retail pharmacists, medical (pharmaceutical) representatives, and pharmacy directors. It has also been established that recently, together with the increasing competition in the pharmaceutical labor market, employment requirements for applicants for vacant positions of retail pharmacist, pharmacy director, and medical (pharmaceutical) representative have been revised. In general, employers put forward more than 50 requirements for applicants for the positions under consideration; these requirements can be divided into functional, professional and personal. Having compared the compliance of the competencies, enlisted in the NUPh educational and professional programs (EPP) in Pharmacy, Clinical Pharmacy and Technology of Perfumery and Cosmetics, to employers' requirements to vacant positions of retail pharmacist, medical (pharmaceutical) representative and regulatory affairs manager, it is established that the specified EPP take into account all necessary directions of the formation of the necessary professional competencies in future pharmaceutical graduates.

Key words:

pharmacy, pharmacists, workforce, labour market.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 847-857

Conclusions. Considering the clarified modern requirements to the pharmaceutical personnel competencies, it is relevant to improve university curricula for degree seeking applicants in NUPh regarding extra credit additional disciplines such as Foreign Language, and also to advance management and economic disciplines in order to increase the level of competence of NUPh graduates in HR management, economy, pharmaceutical enterprise planning and administration, pharmaceutical assortment building, principles of self-management, pharmaceutical ethics, development of communicative skills in providing professional pharmaceutical help.

Ключевые слова:

фармация, провизор, специалисты с фармацевтическим образованием, рынок труда.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 847-857

Анализ современных требований работодателей к функциональным обязанностям и компетентностям фармацевтического персонала

А. А. Котвицкая, Ю. С. Братишко, А. В. Волкова, Д. Ю. Тарасенко, О. В. Посылкина, А. Б. Ольховская

Цель работы – определение потребности украинских работодателей в специалистах с фармацевтическим образованием и обобщение требований к обязанностям и ключевым компетентностям различных категорий фармацевтического персонала, что должно быть положено в основу программ подготовки соискателей высшего образования в Национальном фармацевтическом университете (НФаУ).

Материалы и методы. Применили методы статистического анализа, наблюдения, анализа частоты.

Результаты. В результате анализа доказано, что реформирование здравоохранения и трансформация фармацевтического сектора обуславливают необходимость постоянного мониторинга потребностей учреждений здравоохранения в специалистах с фармацевтическим образованием. Мониторинг потребностей нужно проводить систематически для усовершенствования учебного процесса и внедрения новых современных образовательных программ. Оценивание предложений работодателей в фармацевтическом секторе здравоохранения о вакансиях на такие должности, как провизор, фармацевт, провизор-аналитик, медицинский (фармацевтический) представитель, продакт-менеджер, заведующий аптекой и специалист по регистрации лекарственных средств проведено на основании анализа 10 интернет-сайтов. По результатам анализа установлено, что наиболее востребованные специалисты на занятие имеющихся вакансий – провизор, медицинский (фармацевтический) представитель и заведующий аптекой. Установлено, что в последнее время возрастают требования работодателей к кандидатам на занятие вакантных должностей провизора (фармацевта), заведующего аптеки и медицинского (фармацевтического) представителя. По результатам анализа соответствия компетентностей, закрепленных в образовательно-профессиональных программах (ОПП) «Фармация», «Клиническая фармация» и «Технология парфюмерно-косметических средств» НФаУ, требованиям, предъявляемым работодателями к вакантным первичным должностям провизора, медицинского (фармацевтического) представителя и специалиста по регистрации лекарственных средств, установлено: указанные ОПП содержат все нужные направления формирования у будущих специалистов профессиональных компетентностей, определенных работодателями.

Выводы. Учитывая современные требования работодателей к компетентностям фармацевтического персонала, актуальным является совершенствование учебных планов подготовки соискателей высшего образования в НФаУ, в части внекредитного дополнительного изучения дисциплин иностранно-языковой подготовки, а также углубления изучения дисциплин управленческо-экономического направления для повышения уровня компетентности выпускников НФаУ в вопросах управления фармацевтическим персоналом, экономики, планирования и организации деятельности фармацевтических предприятий, формирования ассортимента фармацевтических товаров, использования принципов самоменеджмента, фармацевтической этики, развития коммуникативных способностей в предоставлении потребителям (пациентам) надлежащей фармацевтической помощи.

Реформування галузі охорони здоров'я та трансформація фармацевтичного сектора зумовлюють необхідність постійного моніторингу потреб закладів охорони здоров'я, фармацевтичних компаній у фахівців із фармацевтичною освітою для своєчасного реагування закладів вищої освіти (ЗВО) на зміни ринкової кон'юнктури та запити роботодавців.

Мета роботи

Визначення потреби українських роботодавців у фахівців із фармацевтичною освітою, узагальнення вимог до обов'язків і ключових компетентностей різних категорій фармацевтичного персоналу, що має бути покладено в основу програм підготовки здобувачів вищої освіти у Національному фармацевтичному університеті.

Матеріали і методи дослідження

Для визначення потреби у фахівців із фармацевтичною освітою на етапі маркетингових досліджень виконали

моніторинг вітчизняних інтернет-сайтів із пошуку роботи та підбору персоналу.

Аналіз кадрових інтернет-сайтів ґрунтувався на розміщеній на них інформації, яку подають фармацевтичні компанії та аптечні заклади. Для визначення пропозицій роботодавців у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я щодо вакансій на такі посади, як провизор, фармацевт, провизор-аналітик, медичний (фармацевтичний) представник, продакт-менеджер, менеджер із продажів, завідувач аптеки, фахівець із реєстрації лікарських засобів обрали 10 інтернет-сайтів, що входять до переліку найпопулярніших ресурсів із пошуку праці.

Результати

За попереднім аналізом зручності пошуку та представленості вакансій для моніторингу обрали ресурси: work.ua, hh.ua, trud.ua, trudbox.com.ua, superjob.ua, job.morion.ua, rabota.ua, jobs.ua, talent.ua, robotainua.com [1–10]. Щотижневий моніторинг обраних інтернет-сайтів із пошуку роботи виконували в період із 23.03.2018 р. до 02.06.2018 р. та з 23.03.2019 р. до 10.05.2019 р. Вибір

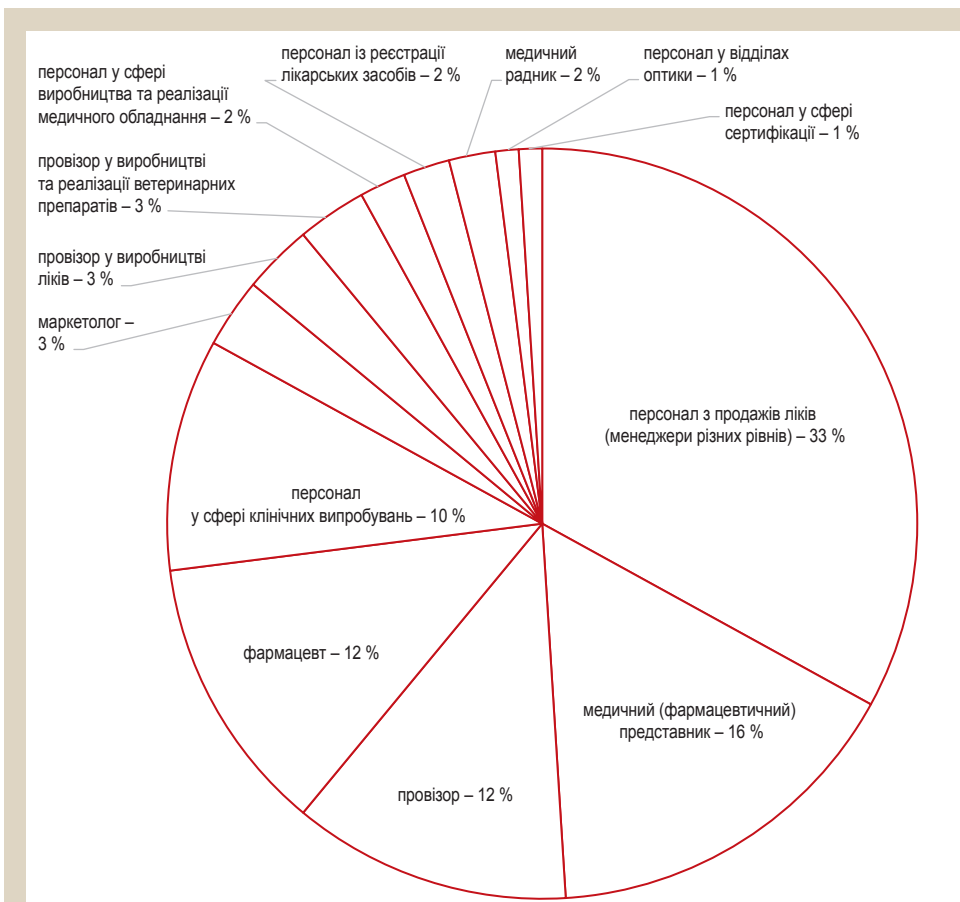


Рис. 1. Структура вакансій за даними 2018 р.

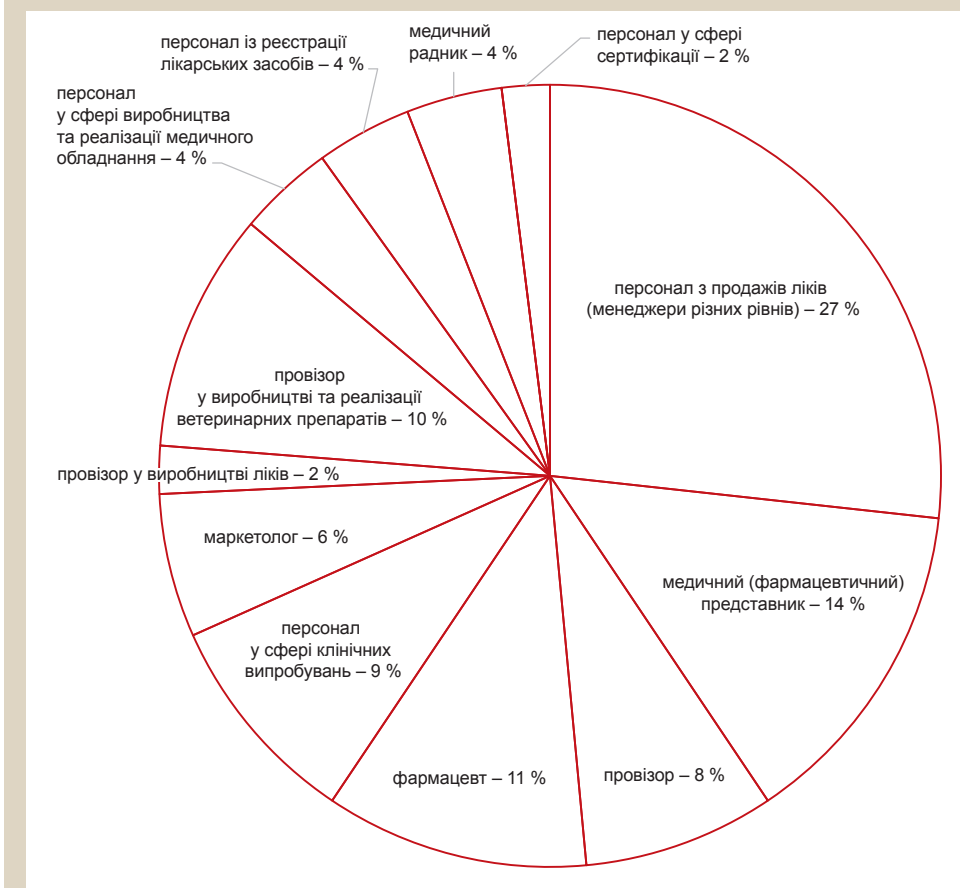


Рис. 2. Структура вакансій за даними 2019 р.

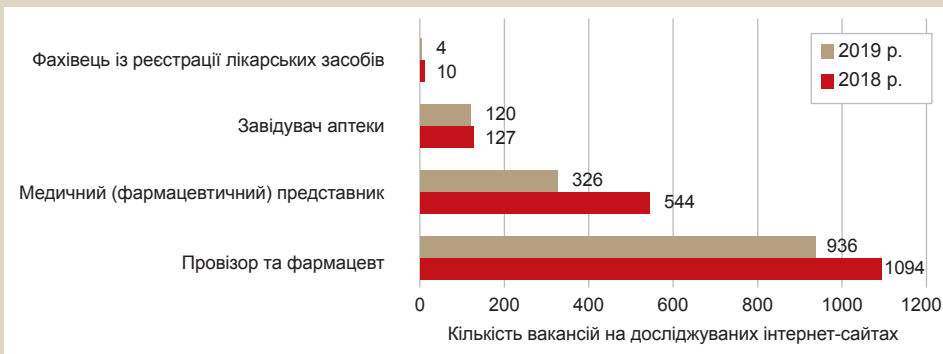


Рис. 3. Аналіз середньомісячної кількості вакансій для фахівців із фармацевтичною освітою на інтернет-сайтах, що аналізували.



Рис. 4. Розподіл вимог роботодавців до кандидатів на посаду провізора (фармацевта) за частотою наведення в оголошеннях про вакансію, % від загальної кількості оголошень, які вивчили.



Рис. 5. Розподіл вимог роботодавців до професійних компетентностей провізора (фармацевта) за частотою наведення в оголошеннях про вакансію, % від загальної кількості оголошень, які досліджили.

періоду здійснення дослідження зумовлений завершенням навчального року у ЗВО, оскільки одні з головних користувачів результатів дослідження – випускники, а ця інформація їм знадобиться для успішного працевлаштування. Також обрані періоди дали змогу отримати актуальну інформацію для якісної підготовки ЗВО до початку наступного навчального року, тобто ухвалити рішення щодо удосконалення освітніх програм підготовки здобувачів вищої освіти. Тривалість дослідження зумовлена складом робочої групи, яка ці дослідження виконувала. Так, у 2019 р. робоча група була більшою, а методики виконання дослідження вже апробовані, що зумовило зниження складності цього процесу.

Узагальнені результати аналізу наведені на рис. 1–10. Структура вакансій за даними інтернет-сайтів, що вивчали, у 2018 р. наведена на рис. 1.

За даними, що наведені, найбільша частка вакансій (33 %) – припадає на сферу продажів у фармацевтичних компаніях, частка вакансій медичного (фармацевтичного) представника становить 16 %, провізора та фармацевта – по 12 %, частка вакансій у сфері клінічних випробувань – 10 %, інші вакансії – 17 %.

У 2019 р. частка вакансій, що припадають на сферу продажів у фармацевтичних компаніях, знизилася та дорівнювала 27 %, частка вакансій медичного (фармацевтичного) представника знизилася на 2 % і становила 14 %, провізора та фармацевта – 8 %

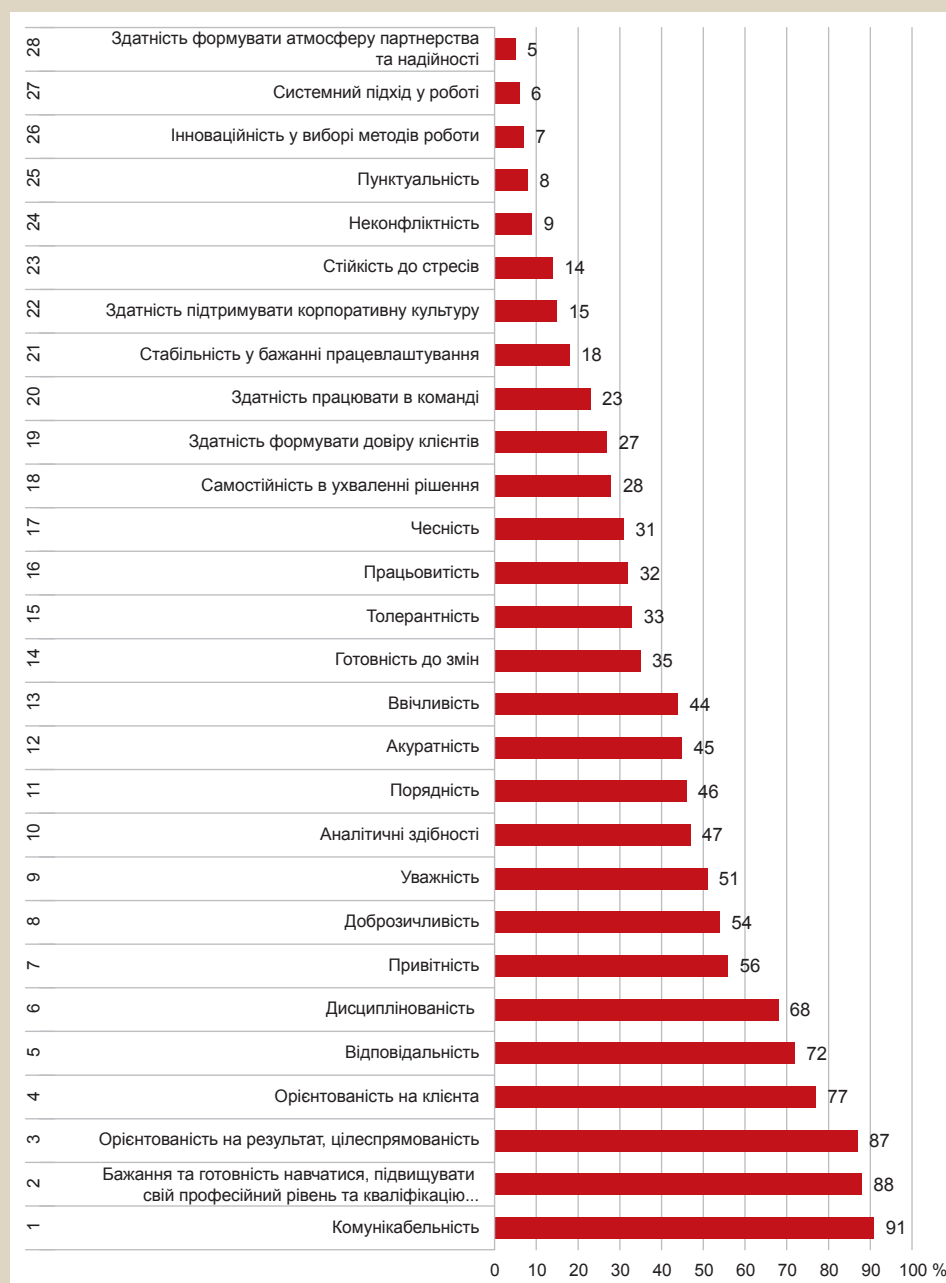


Рис. 6. Розподіл особистісних компетентностей провізора (фармацевта) за частотою наведення в оголошеннях роботодавців про вакансію, % від загальної кількості оголошень, які дослідили.

і 11 % відповідно, частка вакансій у сфері клінічних випробувань – 9 %, інші вакансії – 32 %. Відзначимо, що вдвічі збільшилась частка вакансій маркетологів у фармації, втричі зросла частка вакансій у сфері виробництва та реалізації ветеринарних препаратів – з 3 % до 10 % (рис. 2).

За результатами аналізу вакансій на основні посади фахівців із фармацевтичною освітою, найчисленнішими є пропозиції роботодавців щодо вакантних посад провізора, фармацевта, медичного (фармацевтичного) представника. У 2019 р. спостерігали зменшення середньомісячної кількості вакансій на сайтах, які аналізували, порівняно з 2018 р. (рис. 3).

У загальній структурі пропозицій на фармацевтичному ринку праці визначили збільшення частки вакансій на посаду завідувача аптеки (+1,3 %), зменшення питомої

ваги вакансій медичного (фармацевтичного) представника (-7 %). Станом на 10.05.2019 р. загальна кількість вакансій на ці посади становила понад 1200.

Отже, можна стверджувати: враховуючи контингент випускників Національного фармацевтичного університету (НФаУ) як найпотужнішого навчального закладу фармацевтичного профілю, нині є реальна незадоволена потреба ринку у фахівцях фармацевтичного профілю.

Останнім часом поряд із посиленням конкуренції на фармацевтичному ринку праці підвищуються вимоги роботодавців до кандидатів на вакантні посади провізора, фармацевта, завідувача аптеки та медичного (фармацевтичного) представника. На нашу думку, такі тенденції зумовлені загальнонаціональною динамікою української економіки загалом і ринку праці в Україні: зміною витрат населення на охорону здоров'я, зміною



Рис. 7. Розподіл вимог роботодавців до посади медичного (фармацевтичного) представника за частотою наведення в оголошеннях про вакансію, % від загальної кількості оголошень, які вивчили.



Рис. 8. Розподіл професійних компетентностей медичного (фармацевтичного) представника за частотою наведення в оголошеннях про вакансію, % від загальної кількості оголошень.

обсягу виробництва лікарських засобів, позитивною динамікою рівня оплати праці, зокрема у фармацевції, збільшенням кількості зареєстрованих вакансій, переважанням кількості прийнятого персоналу над тим, що вибув, на фармацевтичних підприємствах. Це зумовлює необхідність відповідного розвитку системи підготовки кадрів для потреб фармацевції.

Щодо розподілу вимог роботодавців до посади провізора (фармацевта) встановили: основними для них є наявність у кандидата фахової освіти та досвіду роботи (рис. 4). Чималу увагу роботодавці приділяють наявності в майбутнього співробітника комп'ютерної, нормативно-правової та організаційно-економічної підготовки, що важливо для якісного здійснення провізором його професійних обов'язків.

Наступний крок дослідження – вивчення переліку важливих для роботодавця професійних та особистісних компетентностей провізорів (фармацевтів). Результати їх розподілу за частотою наведення в оголошеннях, які вивчили, показують: найбільшу увагу роботодавці приділяють особистісним компетентностям майбутніх співробітників (рис. 5, 6).

Перелік особистісних компетентностей включає 28 параметрів проти 8 професійних (рис. 5). Серед професійних компетентностей позиція-лідер – здатність застосовувати на практиці знання з фармакології та надання фармацевтичної допомоги. Важливими для роботодавця виявилися також здатність використовувати принципи

фармацевтичної етики та управління персоналом (22 % оголошень про вакансії містять цю вимогу) (рис. 6).

Щодо особистісних компетентностей, то перша трійка серед найважливіших для роботодавців – комунікабельність (91 % оголошень про вакансії містять цю ознаку), бажання та готовність навчатися, підвищувати професійний рівень, кваліфікацію, бажання розвиватися, прагнення до самонавчання, саморозвитку, здатність до самоменеджменту (88 %) та орієнтованість на результат і цілеспрямованість (87 %). Доволі важливими компетентностями для роботодавців є відповідальність, дисциплінованість, пунктуальність, уміння працювати в команді, стресостійкість.

У процесі дослідження визначили також вимоги роботодавців до кандидатів на посаду медичного (фармацевтичного) представника. Розподіл важливих для роботодавців вимог до професійних та особистісних компетентностей кандидатів на цю посаду наведено на рис. 7–9. Крім вимог до освіти та досвіду роботи медичних (фармацевтичних) представників, роботодавці зацікавлені в наявності в них посвідчення водія та в умінні добре керувати автомобілем – 94 % оголошень. Також важливим є опанування комп'ютерних технологій на високому рівні – 93 % вимог в оголошеннях, знання іноземної мови – 86 % оголошень. Треба зазначити, що до провізорських посад такі вимоги, як правило, не висувають, що вказує на особливості професійної діяльності медичних (фармацевтичних) представників.

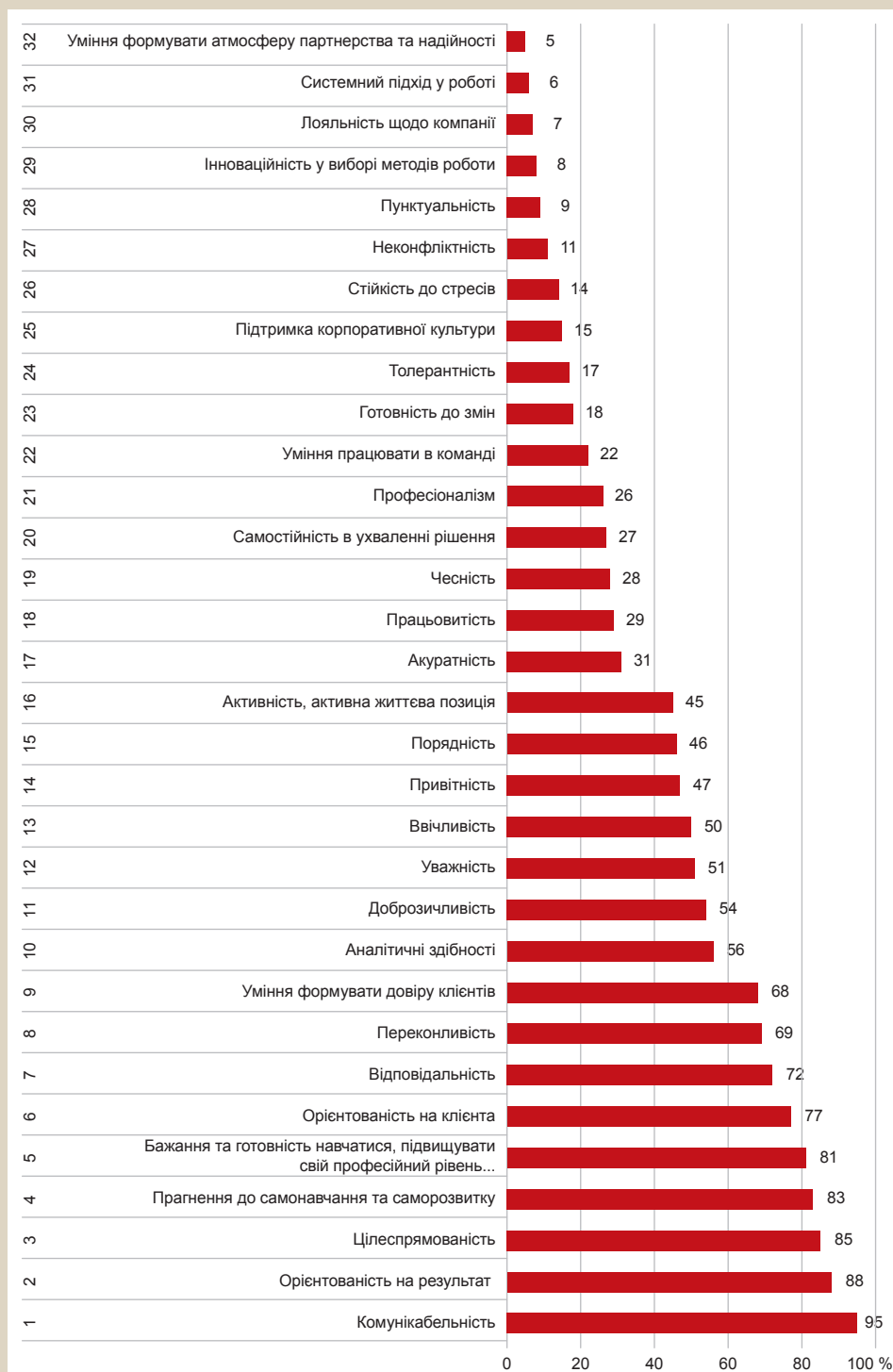


Рис. 9. Розподіл особистісних компетентностей медичного (фармацевтичного) представника за частотою наведення в оголошеннях про вакансію, % від загальної кількості оголошень, які вивчили.

За результатами дослідження виявили також, що однією з вимог до медичного (фармацевтичного) представника є знання фармацевтичного ринку, технологій продажів, обізнаність у питаннях роботи фармацевтичних компаній на засадах належної фармацевтичної практики та національного законодавства, а також наявність навичок підготовки та проведення презентацій.

Як свідчать результати аналізу, нині спостерігають суттєве переважання значущості для роботодавців особистісних компетентностей у медичного (фармаце-

втичного) представника над професійними. Встановили, що основними критеріями відбору персоналу на вакантні посади медичних (фармацевтичних) представників для роботодавців є комунікабельність, результативність, цілеспрямованість, здатність до самоменеджменту, відповідальність, переконливість, уміння будувати стосунки, що засновані на довірі. Саме такі компетентності визначали в оголошеннях, що дослідили, з діапазоном частоти від 68 % до 95 %. Найважливіша професійна компетентність для такого персоналу – здатність консультувати на висо-



Рис. 10. Розподіл вимог роботодавців до посади фахівця з реєстрації лікарських засобів (фахівця з сертифікації, фахівця зі стандартизації, фахівця з якості, фахівця зі стандартизації, сертифікації та якості) за частотою наявності в оголошенні про вакансію, % від загальної кількості оголошень.

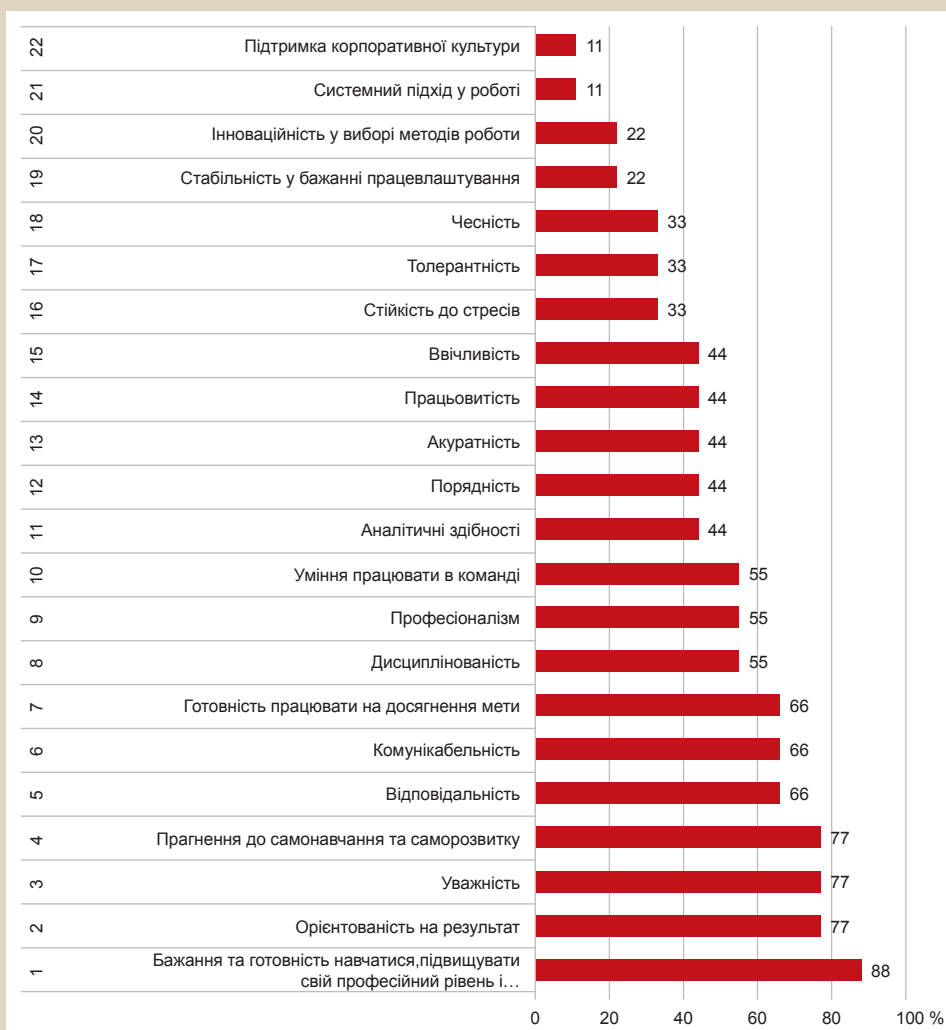


Рис. 11. Розподіл вимог роботодавців до особистісних компетентностей фахівця з реєстрації лікарських засобів (фахівця з сертифікації, фахівця зі стандартизації, фахівця з якості, фахівця зі стандартизації, сертифікації та якості) за частотою наявності в оголошенні про вакансію, % від загальної кількості оголошень.

кому професійному рівні – наведена у 65 % оголошень. Отже, відбір медичних (фармацевтичних) представників фармацевтичними компаніями здійснюється здебільшого на підставі певних особистісних якостей кандидата.

Щодо вимог роботодавців до посади фахівця з реєстрації лікарських засобів (фахівець із сертифікації, фахівець зі стандартизації, фахівець з якості, фахівець зі стандартизації, сертифікації та якості), то основними,

за результатами дослідження, є наявність вищої спеціальної освіти – 92 % згадувань в оголошенні про вакансію; знання іноземної мови – 91 %; досвід роботи 2–3 роки – 90 %; знання комп'ютерних технологій і фармрозробки – 89 %; знання чинного законодавства – 88 % (рис. 10). Також, на думку роботодавців, важливою фаховою компетентністю цих фахівців є розуміння специфіки фармбізнесу та фармринку.



Рис. 12. Розподіл вимог роботодавців до посади завідувача аптеки за частотою наявності в оголошеннях про вакансію, % від загальної кількості оголошень, які досліджили.



Рис. 13. Розподіл професійних компетентностей завідувача аптеки за частотою наявності в оголошеннях роботодавців про вакансію, % від загальної кількості оголошень.

Крім професійних компетентностей для кандидатів на посаду фахівця з реєстрації лікарських засобів (фахівця з сертифікації, фахівця зі стандартизації, фахівця з якості, фахівця зі стандартизації, сертифікації та якості), на думку роботодавців, важливі такі особистісні компетентності: орієнтованість на підвищення професіоналізму та навчання – 88 % оголошень про вакансію містять цю вимогу; орієнтованість на результат; уважність; прагнення до самоменеджменту – 77 %; відповідальність; комунікабельність; цілеспрямованість – 66 % (рис. 11).

Доволі цікаві вимоги роботодавців щодо посади завідувача аптеки. Ця посада не є первинною, тобто, за вимогами довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників (випуск 78 Охорона здоров'я), претендувати на цю посаду має право тільки провізор другої кваліфікаційної категорії з досвідом роботи щонайменше 5 років.

Але результати наших досліджень свідчать, що вимоги роботодавців до посади завідувача аптеки є певною мірою заниженими на відміну від доволі високих вимог до провізорів (рис. 12).

Так, наприклад, в оголошеннях про вакансії роботодавці відзначають необхідність наявності в завідувача аптечного закладу вищої фармацевтичної освіти, сертифікату про проходження інтернатури, сертифікату про підвищення кваліфікації, але це передбачено вимогами чинних нормативних документів. Заниженими є вимоги роботодавців щодо досвіду роботи претендента на посаду завідувача аптеки, найчастіше вони вказують на необхідність дворічного досвіду роботи проти законодавчо встановленого п'ятирічного. Решта вимог дублюють вимоги до провізорів, зокрема щодо наявності організаційних навичок і навичок управління персоналом. На жаль, такий важливий аспект діяльності завідувача аптеки, як наставництво та здатність навчати персонал роботодавці не наводять. Привертає увагу, що доволі важливою для претендента на посаду завідувача аптеки роботодавці вважають наявність додаткової освіти в галузі економіки, організації та управління, що відповідає вимогам реформування системи охорони здоров'я в Україні.

Результати аналізу необхідних для завідувача аптеки професійних та особистісних компетентностей, на думку роботодавців, наведені на рис. 13, 14.

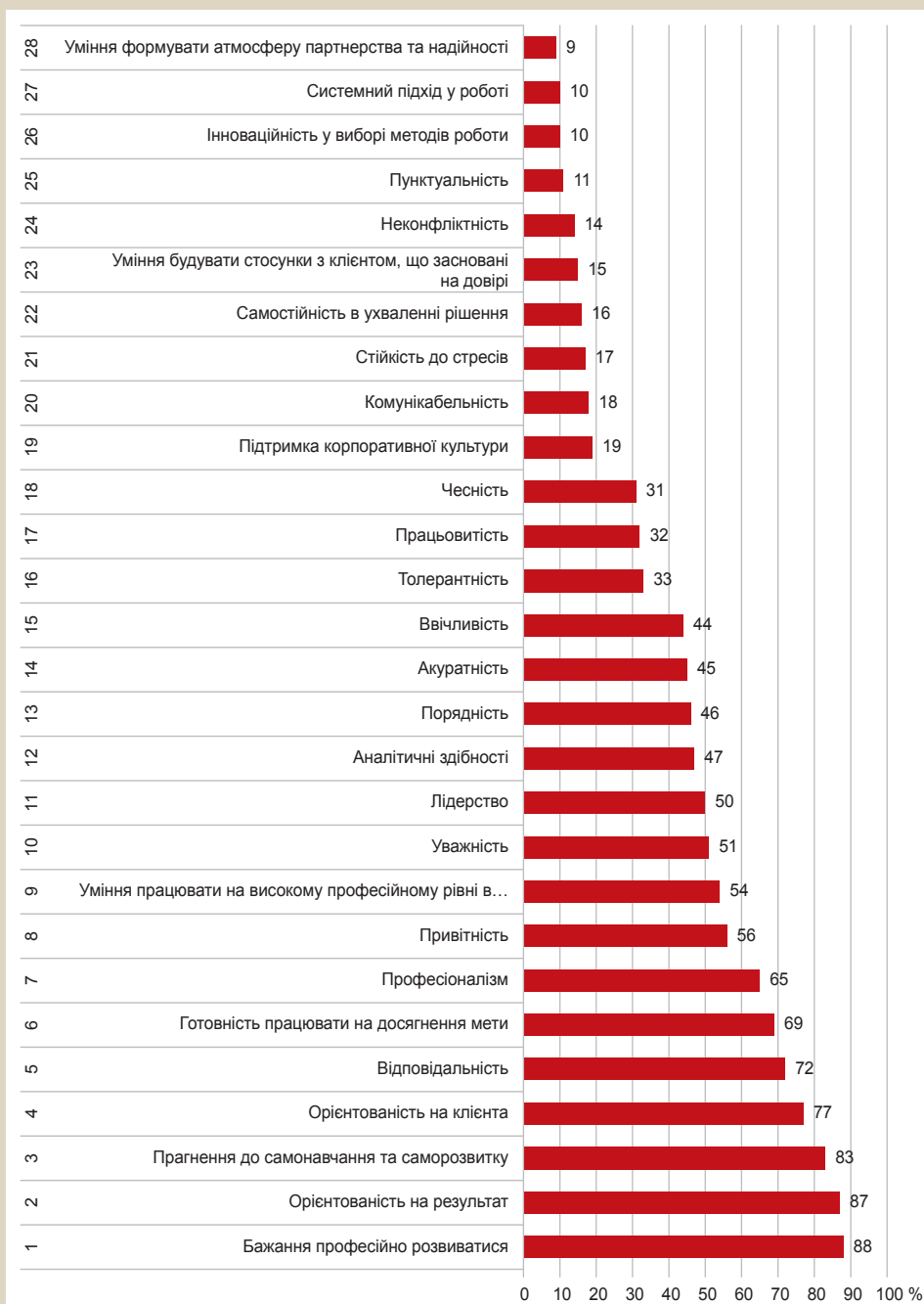


Рис. 14. Розподіл особистісних компетентностей завідувача аптеки за частотою наявності в оголошеннях роботодавців про вакансію, % від загальної кількості оголошень.

Серед найважливіших професійних компетентностей завідувача аптеки роботодавці визначають високий рівень знань із фармакології – 91 % оголошень містять таку вимогу; здатність забезпечувати дотримання трудової дисципліни – 68 %; здатність застосовувати принципи фармацевтичної етики – 43 %.

За результатами дослідження, перелік особистісних компетентностей, які повинні мати завідувачі аптек: бажання професійно розвиватися наявне у 88 % оголошень про вакансію; орієнтованість на результат – 87 %; здатність до саморозвитку та самонавчання – 83 %. Також роботодавці відзначають уміння працювати в умовах багатозадачності, стресостійкість і неконфліктність.

Висновки

1. За результатами досліджень можна зробити висновок, що посилення конкуренції серед суб'єктів фармацевтичного ринку зумовлює підвищення вимог роботодавців до фармацевтичного персоналу. Сучасні роботодавці розуміють, що від персоналу цілком залежить ефективність діяльності фармацевтичних компаній та аптечних закладів, а отже бажають наймати високопрофесійний, відповідальний персонал, який вмотивований на постійний розвиток і самовдосконалення.

2. Визначили, проаналізували й узагальнили кваліфікаційні вимоги, професійні та особистісні компетентності для таких посад, як провізор (фармацевт),

медичний (фармацевтичний) представник, фахівець із реєстрації лікарських засобів і завідувач аптеки, котрі є лідерами за затребуваністю на фармацевтичному ринку праці в Україні.

3. Проаналізували також відповідність компетентностей, що закріплені в освітньо-професійних програмах «Фармація», «Клінічна фармація» та «Технологія парфумерно-косметичних засобів» НФаУ, до вимог, які ставлять роботодавці до кандидатів на вакантні первинні посади провізора, медичного (фармацевтичного) представника та фахівця з реєстрації лікарських засобів.

4. За результатами аналізу зробили висновок, що ці ОПП НФаУ містять необхідні освітні компоненти для формування в майбутніх фахівців професійних компетентностей, що необхідні роботодавцям.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є вивчення можливості передбачення в навчальних планах ОПП «Фармація», «Клінічна фармація» і «Технологія парфумерно-косметичних засобів» НФаУ позакредитного додаткового вивчення іноземної мови. Також додаткового вивчення потребує питання щодо підвищення рівня підготовки випускників НФаУ з питань управління фармацевтичним персоналом, стратегічним розвитком аптек і фармацевтичних компаній в умовах висококонкурентного середовища, формування оптимального асортименту фармацевтичної продукції, принципів самоменеджменту, питань фармацевтичної етики, фармацевтичної опіки, розвитку комунікативних здібностей у наданні професійної консультації споживачам лікарських засобів, що сприятиме поступовому переходу вітчизняних аптечних закладів до вимог належної фармацевтичної практики.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 28.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 09.06.2020

Відомості про авторів:

Котвицька А. А., д-р фарм. наук, професор, ректор, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6650-1583](https://orcid.org/0000-0002-6650-1583)

Братішко Ю. С., канд. фарм. наук, доцент каф. управління та економіки підприємства, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3831-8722](https://orcid.org/0000-0002-3831-8722)

Волкова А. В., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2718-5407](https://orcid.org/0000-0003-2718-5407)

Тарасенко Д. Ю., асистент каф. соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7305-8743](https://orcid.org/0000-0002-7305-8743)

Посилкіна О. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки підприємства, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4529-4332](https://orcid.org/0000-0003-4529-4332)

Ольховська А. Б., д-р фарм. наук, доцент каф. фармацевтичного маркетингу та менеджменту, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-0237-5741](https://orcid.org/0000-0002-0237-5741)

Information about authors:

Kotvitska A. A., PhD, DSc, Professor, Rector, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Bratishko Yu. S., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Economics of Enterprise, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Volkova A. V., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Tarasenko D. Yu., Assistant Lecturer of the Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Posylkina O. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Enterprise, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Olkhovska A. B., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Котвицкая А. А., д-р фарм. наук, профессор, ректор, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Братишко Ю. С., канд. фарм. наук, доцент каф. управления и экономики предприятия, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Волкова А. В., канд. фарм. наук, доцент, зав. каф. социальной фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Тарасенко Д. Ю., ассистент каф. социальной фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Посылкина О. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. управления и экономики предприятия, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Ольховская А. Б., д-р фарм. наук, доцент каф. фармацевтического маркетинга и менеджмента, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Список літератури

- [1] Work.ua. Сайт пошуку роботи № 1 в Україні. URL : <https://www.work.ua>
- [2] Grc.ua. Працюємо на твою кар'єру. URL : <https://grc.ua>
- [3] Trud.ua. Портал поиска работы и подбора персонала в Украине. URL : <https://trud.ua>
- [4] Trudbox. Все вакансии Украины. URL : <http://trudbox.com.ua>
- [5] SuperJob.ua. URL : <https://www.superjob.ua>
- [6] Job.morion. Работа в медицине и фармации. URL : <https://job.morion.ua>
- [7] Robot.ua. URL : <https://rabota.ua>
- [8] Jobs.ua. Всеукраїнський портал безмежних можливостей пошуку роботи і підбору персоналу. URL : <https://jobs.ua>
- [9] Talent.UA. Український сайт поиска работы и подбора персонала. URL : <https://talent.ua>
- [10] RobotainUa. Работа в Україні. URL : <https://robotainua.com>

References

- [1] (n.d.). *Sait poshuku roboty №1 v Ukraini [Job search site No. 1 in Ukraine]*. Work.ua. <https://www.work.ua>
- [2] (n.d.). *Pratsiuemo na tvoiu kar'ieru [We are working on your career]*. Grc.ua. <https://grc.ua>
- [3] (n.d.). *Portal poiska roboty i podbora personala v Ukraine [Website for job search and recruitment in Ukraine]*. Trud.ua. <https://trud.ua>
- [4] (n.d.). *Vse vakantsii Ukrainy [All vacancies in Ukraine]*. Trudbox. <http://trudbox.com.ua>
- [5] (n.d.). SuperJob.ua. <https://www.superjob.ua>
- [6] (n.d.). *Rabota v meditsine i farmatsii [Jobs in medicine and pharmacy]*. Job.morion. <https://job.morion.ua>
- [7] (n.d.). Robot.ua. <https://rabota.ua>
- [8] (n.d.). *Vseukrainskyi portal bezmeznykh mozhlyvostei poshuku roboty i pidboru personalu [All-Ukrainian website of endless opportunities for job search and recruitment]*. Jobs.ua. <https://jobs.ua>
- [9] (n.d.). *Ukrainskii sait poiska roboty i podbora personala [The Ukrainian site for job search and recruitment]*. Talent.UA. <https://talent.ua>
- [10] (n.d.). *Rabota v Ukraini [Jobs in Ukraine]*. RobotainUa. <https://robotainua.com>

Вплив наркозалежності на патологію порожнини рота та особливості надання стоматологічної допомоги наркозалежним хворим (огляд літератури)

І. Р. Федун *^{1,A,B,C,D}, А. І. Фурдичко ^{1,C,E,F}, М. П. Ільчишин ^{1,E,C}, А. Я. Бариліак ^{1,E},
І. В. Ган ^{1,E}, О. В. Возний ^{2,E}

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна, ²Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

наркозалежність, каріозний процес, стоматологічне лікування.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 858-864

*E-mail:
irenafedun@gmail.com

Результати аналізу поширеності вживання наркотиків у 2018–2019 рр. вказують, що ситуація погіршилася, поширеність наркоманії в Україні має тенденцію до зростання. Вживання наркотичних речовин призводить до чималої кількості негативних змін у різних органах і системах організму (нефропатії, респіраторні захворювання, цироз печінки, захворювання серцево-судинної системи (інфекційний ендокардит), хірургічна патологія (некротизувальні фасцити), вірусні гепатити, ВІЛ/СНІД, туберкульоз), а також до психічних і поведінкових порушень.

Мета роботи – на підставі аналізу фахової літератури дослідити вплив наркотичних речовин і способу життя, що формується при наркозалежності, на патологію порожнини рота та особливості надання стоматологічної допомоги наркозалежним хворим.

З-поміж стоматологічних захворювань у наркозалежних осіб найбільшу частку становлять каріозні та некаріозні ураження твердих тканин зубів. У сучасній науковій літературі описані дослідження, що вказують: каріозний процес у твердих тканинах зубів узалежнених хворих розвивається дуже швидко, часто вражаючи карієс імунні ділянки. У наркозалежних хворих визначають істотні зміни складу ротової рідини, як-от дисбаланс макро- та мікроелементів, ферментної активності. Зміни вмісту кальцію в ротовій рідині хворих на наркоманію науковці пов'язують із його вивільненням із кристалічної решітки твердих тканин зубів під час розвитку численних каріозних порожнин, а також із порушенням його засвоєння. Один із визначальних факторів виникнення захворювань і твердих тканин зубів, й інших органів і тканин порожнини рота – надзвичайно низький рівень гігієни в наркозалежних. Дослідження стоматологічного статусу осіб, які вживають наркотичні речовини понад 5 років один раз чи двічі на день, показало чималу поширеність у них каріозного процесу та високий показник індексу КПВ, низький рівень гігієни, що підтверджують високі значення індексу OHI-S.

У фаховій літературі наведені загальні принципи надання стоматологічної допомоги наркозалежним хворим, описані схеми лікування в них захворювань пародонта. Але є недостатня кількість інформації щодо етапності та особливостей лікування захворювань твердих тканин зубів таких пацієнтів.

Висновки. Вивчення негативного впливу наркотичних речовин на стоматологічний статус необхідне для якісного лікування, профілактики стоматологічних захворювань узалежнених хворих. Надання стоматологічної допомоги наркозалежним особам має спиратися на визначення оптимального часу та створення хорошої комунікації з самим пацієнтом і членами його родини.

Key words:

drug addicts,
dental caries,
dental treatment.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (6), 858-864

Influence of drug addiction on oral pathology and peculiarities of dental care for drug addicts (literature review)

I. R. Fedun, A. I. Furdychko, M. P. Ilchyshyn, A. Ya. Baryliak, I. V. Han, O. V. Voznyi

The results of the analysis of drug abuse incidence in 2018–2019 indicate that the situation has worsened and the incidence of drug addiction in Ukraine tends to increase. Drug abuse leads to a large number of negative changes in various systems and organs of the body (nephropathy, respiratory diseases, liver cirrhosis, diseases of the circulatory system (infectious endocarditis), surgical pathology (necrotizing fasciitis), hepatitis, as well as to mental and behavioral disorders.

Aim. Grounding on the analysis of literature sources, to investigate the influence of drug abuse and drug-influenced lifestyle on oral cavity pathology and the peculiarities of dental care for drug addicts.

Among dental diseases in drug addicts, caries and non-carious lesions of the hard tissues of the teeth account for the largest share. Modern literature describes studies showing that the carious process in the hard tissues of the teeth of addicted patients develops very rapidly, often affecting the cariesimmune areas. In drug addicted patients, significant changes in the composition of the oral fluid are observed, in particular, imbalance of macro- and microelements, enzyme activity. Scientists have connected changes in the content of calcium in the oral fluid of drug-addicted patients both with its release from the crystal lattice of hard tissues of teeth during the development of numerous carious cavities, and with impaired absorption. One of the determining factors for the occurrence of hard tissue diseases of the teeth and other organs and tissues, is insufficient oral hygiene in drug addicted patients. A study of the dental status of drug addicted patients who have been taking drugs for more than 5 years, once or twice a day, indicates a significant prevalence of caries in this group of patients and a high index of DMFT, low hygiene, which is indicated by high OHI-S.

The general principles of dental treatment are described in the literature, in particular treatment regimens of periodontal diseases in drug addicts. However, there is insufficient amount of information regarding the stages and features of the treatment of hard dental tissue diseases in these patients.

Conclusions. The study of the negative impact of drugs on dental status is necessary for quality treatment and prevention of dental diseases in addicted patients. Providing dental care to drug addicts should be based on determining the optimal time and establishing good communication, both with the drug addict and with his family.

Влияние наркозависимости на патологию полости рта и особенности оказания стоматологической помощи наркозависимым больным (обзор литературы)

И. Р. Федун, А. И. Фурдычко, М. П. Ильчишин, А. Я. Барыляк, И. В. Ган, А. В. Возный

Результаты изучения распространенности употребления наркотиков в 2018–2019 г. указывают, что ситуация ухудшилась, и распространенность наркомании в Украине имеет тенденцию к росту. Употребление наркотических веществ приводит к большому количеству негативных изменений в различных органах и системах организма (нефропатии, респираторные заболевания, цирроз печени, заболевания сердечно-сосудистой системы (инфекционный эндокардит), хирургическая патология (некротический фасциит), вирусные гепатиты, ВИЧ/СПИД, туберкулез), а также психическим и поведенческим нарушениям.

Цель работы – на основе анализа научной литературы исследовать влияние наркотических веществ и образа жизни, который формируется при наркозависимости, на патологию полости рта и особенности оказания стоматологической помощи наркозависимым больным.

Среди стоматологических заболеваний у наркозависимых больных наибольшую долю составляют кариозные и некариозные поражения твердых тканей зубов. В современной научной литературе описаны исследования, указывающие, что кариозный процесс в твердых тканях зубов зависимых больных развивается очень быстро, часто поражая кариес иммунные участки. У наркозависимых больных отмечают значительные изменения в составе ротовой жидкости, а именно дисбаланс макро- и микроэлементов, ферментной активности. Изменения содержания кальция в ротовой жидкости больных наркоманией ученые связывают и с высвобождением его из кристаллической решетки твердых тканей зубов при развитии многочисленных кариозных полостей, и с нарушением его усвоения. Один из определяющих факторов возникновения заболеваний твердых тканей зубов и других органов и тканей полости рта – чрезвычайно низкий уровень гигиены у наркозависимых. Исследование стоматологического статуса больных, употребляющих наркотические вещества более 5 лет один раз или дважды в день, указывает на широкое распространение кариозного процесса у них, высокий показатель индекса КПУ и низкий уровень гигиены, что подтверждают высокие значения индекса ОНI- S.

В научной литературе описаны возможные общие принципы оказания стоматологической помощи, представлены схемы лечения заболеваний пародонта у наркозависимых. Однако недостаточно информации, связанной с этапностью и особенностями лечения заболеваний твердых тканей зубов у таких больных.

Выводы. Изучение негативного влияния наркотических веществ на стоматологический статус необходимо для проведения качественного лечения и профилактики стоматологических заболеваний зависимых больных. Оказание стоматологической помощи наркозависимым должно базироваться на определении оптимального времени и создании хорошей коммуникации и с самим пациентом, и членами его семьи.

Проблема зловживання наркотичними речовинами з кожним роком набуває все більших масштабів. За даними досліджень, станом на 2009–2011 рр. у світі нараховували 149–272 млн споживачів наркотиків віком від 15 до 64 років, з-поміж них 11–21 млн – ін'єкційні наркомани [1,2]. Результати аналізу поширеності вживання наркотиків у 2018–2019 рр. вказують, що ситуація погіршилася. Поширеність наркоманії в Україні має виражену тенденцію до зростання, зокрема поширеність зловживання серед молоді віком від 15 до 17 років [3–6]. В Україні за останні 5 років у півтора раза зросла смертність від зловживання ПАР та отруєнь ними. Відзначимо, що найбільша частка (49,1 %) припадає на осіб молодого працездатного віку – від 30 до 44 років [3].

У 1992 р. ВООЗ дала визначення наркозалежності: «психічний, а іноді й фізичний стан, що виникає внаслідок взаємодії між живим організмом і наркотиком, характеризується поведінковими та іншими реакціями, які завжди потребують безперервного або періодичного приймання препарату, щоб відчувати його психічні ефекти, а іноді подолати дискомфорт скасування. Толерантність може бути, а може і не бути» [7].

Наркозалежні хворі – когорта осіб, які спричиняють погіршення криміногенного становища у країні. Розповсюдження, зберігання, споживання психотропних речовин дуже поширені, а залучення до цього процесу дітей та осіб молодого віку – особливо небезпечний показник прогресування наркозалежності в сучасному суспільстві. Незавершене становлення особистості разом із фізіологічними змінами на тлі наркоманії призводять до формування особи, пріоритет життя якої – добування та вживання наркотиків, а отже в таких осіб відсутня мотивація до збереження повноцінного та здорового способу життя.

Мета роботи

На підставі аналізу наукової літератури дослідити вплив наркотичних речовин і способу життя, що формується при наркозалежності, на патологію порожнини рота та особливості надання стоматологічної допомоги наркозалежним хворим.

Вживання наркотичних речовин призводить до чималі кількості негативних змін у різних органах і системах

Ключевые слова:
наркозависимость,
кариозный
процесс,
стоматологическое
лечение.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 858-864

організму, а також до психічних і поведінкових порушень [8]. Небажання визнавати будь-які проблеми зі здоров'ям і вживати заходів, щоб усунути ці проблеми, спричиняє прогресування супутніх наркоманій захворювань, що призводять до летальних наслідків. Як правило, хворі на наркоманію звертаються по лікарську допомогу тільки в разі розвитку невідкладного стану. Найпоширеніші патології в наркозалежних: нефропатії, респіраторні захворювання, цироз печінки, захворювання серцево-судинної системи (інфекційний ендокардит), хірургічна патологія (некротизувальні фасціїти), вірусні гепатити, ВІЛ/СНІД, туберкульоз [9].

У хворих на наркоманію на тлі поведінкових розладів формуються певні харчові звички, негативне ставлення до процедур, що пов'язані з особистою гігієною, надзвичайно низький рівень якої істотно впливає на стан органів порожнини рота. Велика кількість вуглеводів, незбалансоване харчування узалежнених – важливі фактори розвитку захворювань, зокрема стоматологічних.

Дослідники, які вивчали стан органів і тканин порожнини рота у наркозалежних хворих, виявили: для цих осіб характерні страх і надмірна тривога під час відвідування лікарняних закладів. Особливий дискомфорт узалежнені відчують протягом візиту до стоматолога. Це може бути пов'язано з браком мотивації, небажанням викрити свій статус наркомана, а також із психічними розладами, що викликані вживанням психоактивних речовин [9].

Розрізняють кілька основних груп наркотичних речовин, але відома велика кількість їхніх модифікацій. Найпоширеніша та найнебезпечніша – опіоїдна наркоманія: морфінова та героїнова [10]. У фаховій літературі описані патологічні прояви в порожнині рота, що характерні для споживачів опіоїдних наркотиків: ксеростомія (наслідок гіпофункції слинних залоз) і пов'язані з нею відчуття печіння, спотворення смаку та механічні пошкодження слизової оболонки, її інфікування; кандидоз, дисплазія, втрата зубів, карієс, бруксизм, захворювання пародонта (прогресування тяжкого ступеня), як-от некротизувальний гінгівіт і швидкий розвиток пародонтиту [11].

У споживачів канабісу визначають високий ризик утворення пухлин органів порожнини рота, ксеростомії та захворювань пародонта, особливо в осіб юного віку – лейкоплакії слизової оболонки та кандидозу, розвитку множинних каріозних процесів. Більшість дослідників пов'язують виникнення цих патологічних змін зі способом уживання марихуани, а саме викурюванням, що крім токсичного впливу, має ще й термічний, механічний [10,12–14].

Вживання стимуляторів, як-от метамфетаміну, кокаїну, викликає в наркозалежних такі самі патології органів і тканин порожнини рота, як і в разі вживання інших наркотиків. Крім того, характерними є патологічні зміни локального характеру, що також пов'язані з методом введення речовини (втирання та викурювання), під час яких особливо страждають пришийкові ділянки зубів та ясна. Для узалежнених, які вживають стимулятори, притаманний некроз носової перетинки [10,15–19].

Останніми роки стають популярнішими галюциногени (ЛСД) і так звані «клубні наркотики» (метилендіоксиметамфамін, кетамін, гамма-гідрокси-бутират і флунітразем). Оральні прояви в осіб, які вживають ці речовини, типові для споживачів інших психостимуляторів.

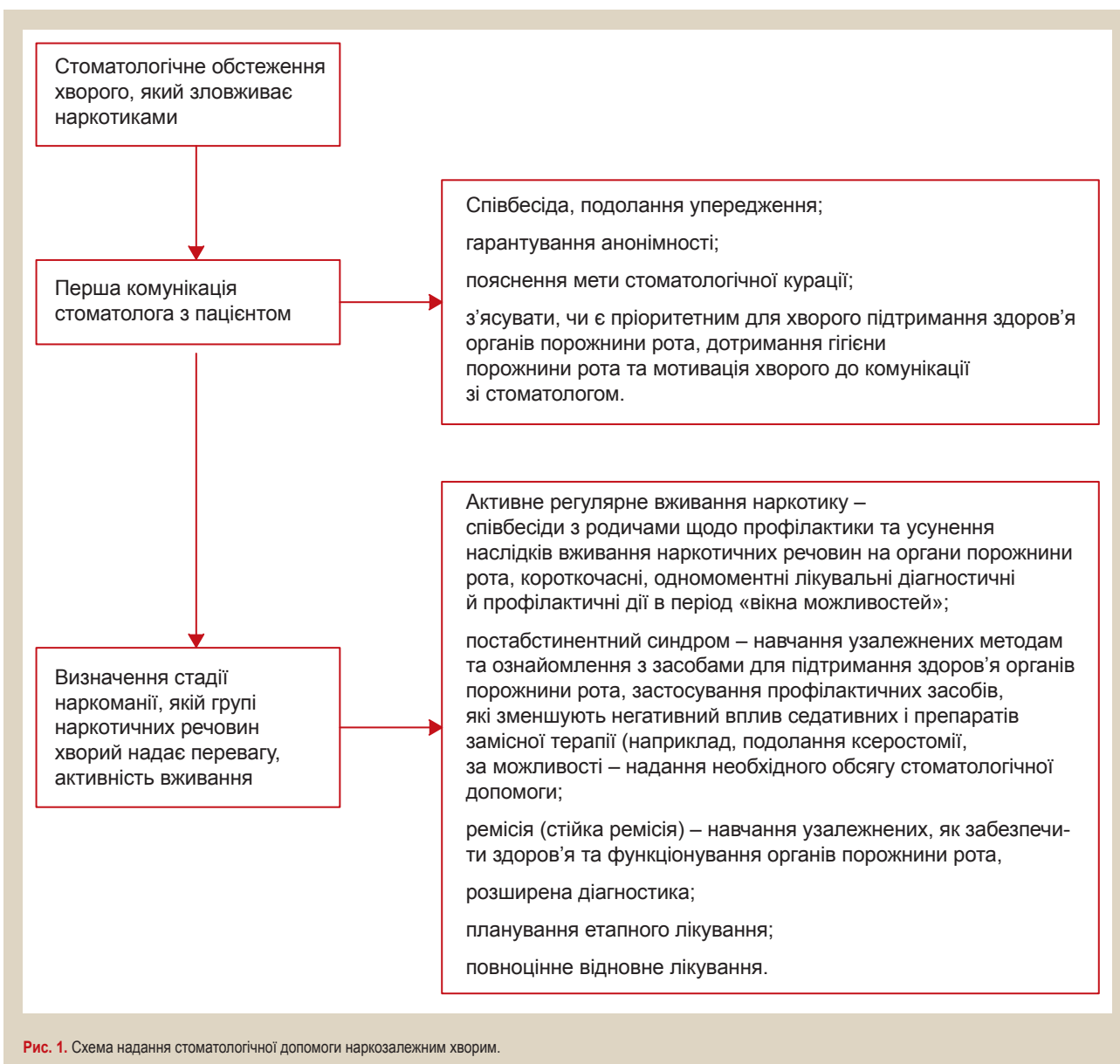
3-поміж стоматологічних захворювань у наркозалежних хворих найбільшу частку становлять каріозні та некаріозні ураження твердих тканин зубів. У сучасній фаховій літературі наведені дослідження, що вказують: каріозний процес у твердих тканинах зубів узалежнених хворих розвивається дуже швидко, часто вражає карієс імунні ділянки. Чимало дослідників пов'язують цей факт із незадовільною гігієною порожнини рота та вживанням напоїв із вмістом великої кількості вуглеводів. Так, у замісній терапії опіоїдних наркоманів широко використовують препарат метадон, вживання якого супроводжується вираженою сухістю порожнини рота, що спричиняє часте пиття великої кількості солодких напоїв. Саме для споживачів метадону характерний синдром, який має назву «мет-рот», найхарактерніша ознака якого – велика кількість зубів, уражених каріозним процесом, із втратою твердих тканин [19–23]. Вважають, що ті чи інші патологічні прояви в порожнині рота притаманні для споживачів певного виду наркотичної речовини, але найчастіше такі прояви неспецифічні, виникають під впливом полінаркоманії.

У дослідженнях стану порожнини рота наркозалежних хворих часто визначають розвиток цервікального або пришийкового карієсу. Причини виникнення цього виду карієсу: бруксизм, брак вітамінів і мікроелементів або незасвоєння їх організмом, вживання великої кількості цукру, що спричиняє виникнення багатої на муцини біоплівки, підвищення вмісту молочної кислоти у крові хворих на наркоманію. За даними фахової літератури, серед осіб, які зловживають наркотиками (героїн, опіати, гашиш, синтетичні речовини), найчастіше цервікальний карієс виникає у споживачів опіатів [20,24–26].

Дослідження останніх років, в яких вивчали стан органів порожнини рота в наркозалежних хворих, вказують на важливі зміни складу ротової рідини, а саме зафіксували дисбаланс макро- та мікроелементного вмісту, ферментної активності. Зміни вмісту кальцію в ротовій рідині хворих на наркоманію науковці пов'язують із вивільненням його з кристалічної решітки твердих тканин зубів під час розвитку численних каріозних порожнин, а також із порушенням його засвоєння [27,28].

Дослідження стоматологічного статусу хворих, які вживають наркотичні речовини понад 5 років один раз чи двічі на день, показало чималу поширеність каріозного процесу в таких хворих і високий показник індексу КПВ, низький рівень гігієни, що підтверджують високі значення індексу ОНІ-S [10].

Один із визначальних факторів виникнення захворювань твердих тканин зубів та інших органів і тканин – надзвичайно низький рівень гігієни порожнини рота в наркозалежних. Опитування таких хворих свідчить, що частота виконання гігієнічних процедур порожнини рота в них найчастіше становить 2–3 рази на тиждень [26]. Крім нечастих випадків проведення гігієнічних процедур, варто відзначити, що вони є неповноцінними, оскільки узалежнені зовсім не використовують засоби для ополіскування порожнини рота, зубні щітки адекватної жорсткості, зубні флоси. Дослідження, що виконані вітчизняними вченими, свідчать: хворі, які вживають наркотичні засоби, часто взагалі не стежать за гігієною порожнини рота [22,29].



Лікування наркозалежних осіб із приводу будь-яких захворювань зі зрозумілих причин ускладнене, не вникаючи і лікування захворювань органів порожнини рота. Лікар-стоматолог під час роботи з uzалеженими хворими наражається на небезпеку, оскільки факт приймання психотропних речовин і пов'язані з цим психологічні зміни, наявність трансмісійних інфекцій в організмі хворих на наркоманію можуть бути прихованими.

Для досягнення максимально позитивного результату лікування осіб, які вживають наркотичні речовини, стоматологу потрібно обрати тактику, що передбачає безперервне спілкування та контакт із хворим, членами його родини під час надання стоматологічної допомоги. У реабілітаційних центрах необхідно облаштувати стоматологічні кабінети. У цій стратегії варто визначити базові пункти (рис. 1) [10,29–31].

Щоб уникнути ускладнень під час лікування стоматологічних захворювань, стоматолог повинен знати про факт вживання наркотичного препарату, тривалість, тип

і дозу. Лікар також має знати прояви наркоманії, зокрема в щелепно-лицевій ділянці, за потреби – направляти uzалежених до фахівців інших спеціальностей.

Важливо обрати найсприятливіший період для надання кваліфікованої лікарської допомоги стоматологом, індивідуально для кожного uzалеженого хворого, а план лікування – персоналізувати. Терапія має бути спрямована не тільки на усунення вже наявних захворювань, але й мінімізувати вплив наркотиків на органи та тканини порожнини рота [29–31].

Найчастіше uzалежені хворі не хочуть звертатися до стоматолога, оскільки бояться бути викритими. Тому лікарю треба вміти спілкуватися з наркозалежними: опитати, з'ясувати факт вживання наркотичних речовин, увійти в довір'я до пацієнта, забезпечити анонімність, після отримання інформації про зловживання психотропними препаратами не засуджувати дії пацієнта, бо це може спровокувати агресивну поведінку та відмову від обстеження та лікування. Наркозалежному хворому

потрібно надавати повну інформацію про його стоматологічний статус і методи лікування. Потрібно звернути особливу увагу хворого на наркоманію на те, яку шкоду завдало вживання наркотичного препарату органам порожнини рота [29–33].

Лікування наркозалежних хворих пов'язане з чималою кількістю ризиків, до яких належить анестезія. У дослідженнях наведено застереження щодо застосування анестетиків, особливо в пацієнтів, які вживають кокаїн, адже комбінація цих речовин призводить до підвищення кров'яного тиску та виникнення судом. У споживачів марихуани застосування анестезії може викликати тахікардію та периферичну вазодилатацію. Небезпечно проводити знеболення й у наркозалежних, які вживають героїн, оскільки наслідком цього може стати пригнічення дихальної функції, гіпотонія та кома, а у споживачів метамфетамінів є ризик розвитку порушення мозкового та серцевого кровообігу аж до інфаркту. Отже, зважаючи на різновиди ускладнень, що навели, виконання стоматологічних маніпуляцій, як-от анестезії, можливе через 12–24 години після закінчення дії наркотичного препарату [18].

Враховуючи факт порушення макро- та мікроелементної рівноваги в ротовій рідині наркозалежних, у терапії захворювань твердих тканин зубів треба застосовувати препарати, які сприяють усуненню цього дисбалансу та подовжують ефект від лікування [29,33].

Висновки

1. Незважаючи на відомості сучасних наукових досліджень, досі недостатньо інформації щодо наслідків вживання наркотичних речовин у порожнині рота, етапності й особливостей лікування захворювань твердих тканин зубів у наркозалежних. Наступні дослідження негативного впливу наркотичних речовин на стоматологічний статус мають бути спрямовані не тільки на процес лікування хворих, але й на профілактику, зважаючи на те, як спосіб життя наркозалежних впливає на стан гігієни порожнини рота.

2. Особливості надання медичної допомоги наркозалежним особам полягають у визначенні оптимального часу для надання цієї допомоги та створенні хорошої комунікації з самим наркозалежним і з членами його родини. Останнє, ймовірно, є одним із найскладніших завдань у роботі стоматолога з такими пацієнтами.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження з порушеної проблеми дадуть змогу здійснити якісне стоматологічне лікування наркозалежних і зменшити негативні наслідки вживання наркотичних речовин.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 06.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 09.06.2020

Прийнято до друку / Accepted: 15.06.2020

Відомості про авторів:

Федун І. Р., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-1671-6893](https://orcid.org/0000-0002-1671-6893)

Фурдичко А. І., д-р мед. наук, асистент каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8677-428X](https://orcid.org/0000-0002-8677-428X)

Ільчишин М. П., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8226-8913](https://orcid.org/0000-0001-8226-8913)

Бариліак А. Я., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7271-7252](https://orcid.org/0000-0001-7271-7252)

Ган І. В., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтичної стоматології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2605-5029](https://orcid.org/0000-0003-2605-5029)

Возний О. В., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6499-8960](https://orcid.org/0000-0002-6499-8960)

Information about authors:

Fedun I. R., MD, PhD, Assistant Lecturer of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Furdychko A. I., MD, Dr.hab., DSc, Assistant Lecturer of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Ilchishyn M. P., MD, PhD, Assistant Lecturer of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Baryliak A. Ya., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Han I. V., MD, PhD, Assistant Lecturer of the Department of Therapeutic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Voznyi O. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Федун І. Р., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтической стоматологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Фурдычко А. И., д-р мед. наук, асистент каф. терапевтической стоматологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Ильчишин М. П., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтической стоматологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Барыляк А. Я., канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Ган И. В., канд. мед. наук, асистент каф. терапевтической стоматологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина.

Возный А. В., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] World Drug Report 2011. United Nations Office on Drugs and Crime. United Nations, 2011. URL : http://old.ntakd.lt/files/informacine_medzega/JT/2011/2-WDR_2011.pdf
- [2] Drug abuse and addiction / A. Nessa et al. *Mymensingh Medical Journal*. 2008. Vol. 17. Issue 2. P. 227-235.
- [3] Звіт щодо наркотичної та алкогольної ситуації в Україні за 2019 рік (за даними 2018 року). Державна установа «Центр психічного здоров'я і моніторингу наркотиків та алкоголю Міністерства охорони здоров'я України», 2019. URL : <https://cmhmda.org.ua/report/dani-zvitu-za-2018-2019-roki/>
- [4] Кіріленко Ф. О. Сучасний стан незаконного обігу наркотичних засобів в Україні. *Актуальні проблеми права: теорія і практика*. 2017. № 33. С. 119-130.

- [5] Рощина І. О. Наркоманія: стан і проблеми боротьби з нею (сучасна парадигма). *Вісник кримінального судочинства*. 2015. № 2. С. 175-180.
- [6] Хитра О. Л. Причини та умови, які сприяють поширенню та вчиненню правопорушень у сфері обігу наркотичних засобів із залученням неповнолітніх. *Актуальні проблеми держави і права*. 2014. Вип. 74. С. 359-365.
- [7] Dental profile of a community of recovering drug addicts: Biomedical aspects. Retrospective cohort study / M. V. Mateos-Moreno et al. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2013. Vol. 18. Issue 4. P. e671-e679. <https://doi.org/10.4317/medoral.18669>
- [8] Фармацевтичні аспекти тютюнопаління, алкоголізму, наркоманії і токсикоманії / С. В. Баярка та ін. Харків: ПП «Сергєєв», 2017. 210 с.
- [9] Герич І. Д., Іфтодій А. Г., Більцан О. В. Хірургічні ускладнення ін'єкційної наркоманії: проблеми та особливості лікування. Львів: Букрек, 2015. 486 с.
- [10] Oral Health of Drug Abusers: A Review of Health Effects and Care / H. Shekarchizadeh et al. *Iranian Journal of Public Health*. 2013. Vol. 42. Issue 9. P. 929-940.
- [11] Костенко С. Я., Форос А. І. Аналіз змін стоматологічного статусу в пацієнтів з наркотичною залежністю. *Современная стоматология*. 2016. № 2. С. 120-123.
- [12] Syrop J. The Cannabis Conversation. Is your practice having it? *Inside Dentistry*. 2018. Vol. 14. Issue 11. URL : <https://www.aegisdentalnetwork.com/id/2018/11/the-cannabis-conversation>
- [13] Mofidi A., Fang D., Flores-Mir C. Cannabis and periodontal harm: How convincing is the association? *Oral Diseases*. 2019. Vol. 25. Issue 1. P. 350-352. <https://doi.org/10.1111/odi.12980>
- [14] What every dentist should know about cannabis / J. B. Feuerstein, N. Reimers, M. A. Lerman, M. Rosenberg. *Journal of the Massachusetts Dental Society*. 2017. Vol. 66. Issue 3. P. 20-23. URL : http://mydigimag.rrd.com/publication/?i=450293&article_id=2927445&view=articleBrowser&ver=html5
- [15] Association between Tooth Loss and Opium Addiction: Results of a Community-Based Study on 5900 Adult Individuals in South East of Iran in 2015 / T. M. Mohammadi et al. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2017. Vol. 7. Issue 4. P. 186-190. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_189_17
- [16] Наркотики та паранаркотики / М. Єнджейко, Я. Клімчак, Ю. Плиська, П. Яблонський. Острого: СГД Свинарчук Р. В., 2011. 167 с.
- [17] Masoumi M., Mohammadi M. T., Rashidi, F. S. M. The Association between Consumption of Opium and gum Inflammation in 15-75 Years Old People in Kerman in 2010. *Journal of Neyshabur University Of Medical Sciences*. 2015. Vol. 5. Issue 2. P. 29-34.
- [18] Methamphetamine Users Have Increased Dental Disease: A Propensity Score Analysis / V. Shetty et al. *Journal of Dental Research*. 2016. Vol. 95. Issue 7. P. 814-821. <https://doi.org/10.1177/0022034516640478>
- [19] Methamphetamine Users Have Increased Dental Disease: A Propensity Score Analysis / V. Shetty et al. *Journal of Dental Research*. 2016. Vol. 95. Issue 7. P. 814-821. <https://doi.org/10.1177/0022034516640478>
- [20] Evaluating of Cervical Caries and Periodontitis among Drug Abusers in an Iranian Population / F. Owlia, M. H. A. Karbassi, M. Sadeghipour, A. Behnia. *Annual Research & Review in Biology*. 2017. Vol. 12. Issue 3. P. 1-8. <https://doi.org/10.9734/ARRB/2017/31183>
- [21] Effect of Opioids on Oral Health Status among Institutionalised Drug Addicts in a District of Rajasthan, India / D. Gijwani et al. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2018. Vol. 12. Issue 4. P. LC01-LC04. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2018/31511.11361>
- [22] Федун І. Р., Зубачик В. М. Структура та клінічна оцінка захворювань тканин пародонту у наркозалежних пацієнтів. *Світ медицини та біології*. 2018. № 3. С. 124-128. <https://doi.org/10.26.724/2079-8334-2018-3-65-124-128>
- [23] Methamphetamine abuse and «meth mouth» in Europe / C. De-Carolis et al. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2015. Vol. 20. Issue 2. P. e205-e210. <https://doi.org/10.4317/medoral.20204>
- [24] Saied-Moallemi Z., Taheri A., Hatami H. Investigating the relation of drug abusing and oral health in addicts. *Journal of Isfahan Medical School*. 2015. Vol. 33. Issue 333. P. 643-652.
- [25] Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis / M. Yazdani et al. *BMC Oral Health*. 2020. Vol. 20. Issue 1. P. 44. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1010-3>
- [26] Prevalence of Oral and Dental Diseases and Oral Hygiene Practices among Illicit Drug Abusers / K. M. S. Hossain, A. S. Kakoli, F. B. Mesbah, A. H. Mian. *Journal of Alcoholism & Drug Dependence*. 2018. Vol. 6. Issue 1. P. 1000301. <https://doi.org/10.4172/2329-6488.1000301>
- [27] Зубачик В. М., Федун І. Р. Біохімічні показники ротової рідини у наркозалежних хворих на хронічний генералізований пародонтит. *Клінічна стоматологія*. 2017. № 2. С. 9-14. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2017.2.7741>
- [28] Зубачик В. М., Федун І. Р. Дослідження макро- і мікроелементного складу слини наркозалежних пацієнтів, хворих на хронічний генералізований пародонтит. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 2. С. 151-153. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.2.7857>
- [29] Федун І. Р. Особливості клініки та лікування захворювань пародонту у наркозалежних хворих : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Львів : Галич-Прес, 2019. 20 с.
- [30] Solomons Y. F., Moipolai P. D. Substance abuse: case management and dental treatment. *South African Dental Journal*. 2014. Vol. 69. Issue 7. P. 298-315.
- [31] Evaluation of oral health status among drug addicts in rehabilitation centre / R. Singh et al. *International Archives of Integrated Medicine*. 2016. Vol. 3. Issue 3. P. 65-69.
- [32] Dental and periodontal condition of a population in treatment for drug use. pilot study / E. Rotemberg et al. *Odontostomatologia*. 2015. Vol. 17. Issue 25. P. 34-39.
- [33] Grafton S. E., Huang P. N., Vieira A. R. Dental treatment planning considerations for patients using cannabis: A case report. *Journal of the American Dental Association*. 2016. Vol. 147. Issue 5. P. 354-361. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.11.019>

References

- [1] United Nations Office on Drugs and Crime. (2011). *World Drug Report 2011*. United Nations. http://old.ntakd.lt/files/informacine_medzega/JT/2011/2-WDR_2011.pdf
- [2] Nessa, A., Latif, S. A., Siddiqui, N. I., Hussain, M. A., & Hossain, M. A. (2008). Drug abuse and addiction. *Mymensingh Medical Journal*, 17(2), 227-235.
- [3] Derzhavna ustanova «Tsentr psykhiчного zdorov'ia i monitorynhu narkotykyv ta alkoholiu Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy». (2019, December 31). *Zvit shchodo narkotychnoi ta alkoholnoi sytuatsii v Ukraini za 2019 rik (za danymy 2018 roku) [National Report 2019 On The Drug Situation in Ukraine (based on 2018 data)]*. DU «TsPZMNAMOZU». <https://cmhmda.org.ua/report/dani-zvitu-za-2018-2019-roki/> [in Ukrainian].
- [4] Kirilenko, F. (2017). Suchasnyi stan nezakonnoho obihu narkotychnykh zasobiv v Ukraini [The current state of illicit trafficking in drugs in Ukraine]. *Aktualni problemy prava: teorija i praktyka*, (33), 119-130. [in Ukrainian].
- [5] Roschina, I. (2015). Narkomania: stan i problemy borotby z neiu (suchasna paradyhma) [Addiction: state and problems of struggle against it (the modern paradigm)]. *Visnyk kryminalnoho sudochynstva*, (2), 175-180. [in Ukrainian].
- [6] Hitra, O. L. (2014). Prychyny ta umovy, yaki spriyaiut poshyrenniu ta vchynenniu pravoporushen u sferi obihu narkotychnykh zasobiv iz zaluchenniam nepovnoiltnikh [The causes and conditions that contribute to the spread and offenses related to narcotic drugs involving minors]. *Aktualni problemy derzhavy i prava*, (74), 359-365 [in Ukrainian].
- [7] Mateos-Moreno, M. V., Del-Río-Highsmith, J., Riobó-García, R., Solá-Ruiz, M. F., & Celemin-Vifuela, A. (2013). Dental profile of a community of recovering drug addicts: Biomedical aspects. Retrospective cohort study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 18(4), e671-e679. <https://doi.org/10.4317/medoral.18669>
- [8] Baiurka, S. V., Bondar, V. S., Karpushyna, S. A., Pohosian, O. H., Poluian, S. M., Stepanenko, V. I., Shovkova, Z. V., & Netosova, K. Yu. (2017). *Farmatsevtichni aspekty tiutunopalinnia, alkoholizmu, narkomanii i toksykomanii [Pharmaceutical aspects of smoking, alcoholism, drug and substance abuse]*. PP «Serhieiev». [in Ukrainian].
- [9] Herych, I. D., Iftodii, A. H., & Biltsan, O. V. (2015). *Khirurgichni uskladnennia inieksiinoi narkomanii: problemy ta osoblyvosti likuvannia [Surgical complications of injecting drug addiction: problems and features of treatment]*. Bukrek. [in Ukrainian].
- [10] Shekarchizadeh, H., Khami, M. R., Mohebbi, S. Z., Ekhtiari, H., & Virtanen, J. I. (2013). Oral Health of Drug Abusers: A Review of Health Effects and Care. *Iranian Journal of Public Health*, 42(9), 929-940.
- [11] Kostenko, Y., & Foros, A. (2016). Analiz zmin stomatolohichnoho statusu v patsientiv z narkotychnoiu zalezhnistiu [Analysis of dental status changes among patients with drug addiction]. *Sovremennaya stomatologiya*, (2), 120-123. [in Ukrainian].
- [12] Syrop, J. (2018). The Cannabis Conversation. Is your practice having it? *Inside Dentistry*, 14(11). <https://www.aegisdentalnetwork.com/id/2018/11/the-cannabis-conversation>
- [13] Mofidi, A., Fang, D., & Flores-Mir, C. (2019). Cannabis and periodontal harm: How convincing is the association? *Oral Diseases*, 25(1), 350-352. <https://doi.org/10.1111/odi.12980>
- [14] Feuerstein, J. B., Reimers, N., Lerman, M. A., & Rosenberg, M. (2017). What every dentist should know about cannabis. *Journal of the Massachusetts Dental Society*, 66(3), 20-23. http://mydigimag.rrd.com/publication/?i=450293&article_id=2927445&view=articleBrowser&ver=html5
- [15] Mohammadi, T. M., Hasheminejad, N., Salari, H. R., Rostamizadeh, M. R., & Najafipour, H. (2017). Association between Tooth Loss and Opium Addiction: Results of a Community-Based Study on 5900 Adult Individuals in South East of Iran in 2015. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 7(4), 186-190. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_189_17

- [16] Yendzheiko, M., Klimchak, Ya., Plyska, Yu., & Yablonskiy, P. (2011). *Narkotyky ta paranarkotyky [Drugs and speed drugs]*. SPD Svynarchuk R. V. [in Ukrainian].
- [17] Masoumi, M., Mohammadi, M. T., & Rashidi, F. S. M. (2015). The Association between Consumption of Opium and gum Inflammation in 15-75 Years Old People in Kerman in 2010. *Journal Of Neyshabur University Of Medical Sciences*, 5(2), 29-34.
- [18] Maloney, W. (2010). The Significance Of Illicit Drug Use To Dental Practice. *Webmed Central*, 1(7), Article WMC00455.
- [19] Shetty, V., Harrell, L., Clague, J., Murphy, D. A., Dye, B. A., & Belin, T. R. (2016). Methamphetamine Users Have Increased Dental Disease: A Propensity Score Analysis. *Journal of Dental Research*, 95(7), 814-821. <https://doi.org/10.1177/0022034516640478>
- [20] Owlia, F., Karbassi, M. H. A., Sadeghipour, M., & Behnia A. (2017). Evaluating of Cervical Caries and Periodontitis among Drug Abusers in an Iranian Population. *Annual Research & Review in Biology*, 12(3), 1-8. <https://doi.org/10.9734/ARRB/2017/31183>
- [21] Gijwani, D., Singh, S., Mathur, A., Aggarwal, V. P., Sharma, A., Goyal, N., & Setia, S. (2018). Effect of Opioids on Oral Health Status among Institutionalised Drug Addicts in a District of Rajasthan, India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 12(4), LC01-LC04. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2018/31511.11361>
- [22] Fedun, I. R., & Zubachik, V. M. (2018). Struktura ta klinichna otsinka zakhvoriuvan tkanyh parodontu u narkozaleznykh patsientiv [Structure and clinical assessment of parodont diseases in drug dependent patients]. *Svit medytsyny ta biolohii*, (3), 124-128. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-3-65-124-128> [in Ukrainian].
- [23] De-Carolis, C., Boyd, G. A., Mancinelli, L., Pagano, S., & Eramo, S. (2015). Methamphetamine abuse and «meth mouth» in Europe. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 20(2), e205-e210. <https://doi.org/10.4317/medoral.20204>
- [24] Saied-Moallemi, Z., Taheri, A., & Hatami, H. (2015). Investigating the relation of drug abusing and oral health in addicts. *Journal of Isfahan Medical School*, 33(333), 643-652.
- [25] Yazdani, M., Armoon, B., Noroozi, A., Mohammadi, R., Bayat, A. H., Ahounbar, E., Higgs, P., Nasab, H. S., Bayani, A., & Hemmat, M. (2020). Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 20(1), Article 44. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-1010-3>
- [26] Hossain, K. M. S., Kakoli, A. S., Mesbah, F. B., & Mian, A. H. (2018). Prevalence of Oral and Dental Diseases and Oral Hygiene Practices among Illicit Drug Abusers. *Journal of Alcoholism & Drug Dependence*, 6(1), Article 1000301. <https://doi.org/10.4172/2329-6488.1000301>
- [27] Zubachyk, V. M., & Fedun, I. R. (2017). Biokhimichni pokaznyky rotovoi ridyny u narkozaleznykh khvorykh na khronichnyi heneralizovanyi parodontyt [Biochemical indicators of oral liquid of drug-addict patients with chronic generalized periodontitis]. *Klinichna stomatolohiia*, (2), 9-15. <https://doi.org/10.11603/2311-9624.2017.2.7741> [in Ukrainian].
- [28] Zubachyk, V. M., & Fedun, I. R. (2017). Doslidzhennia makro- i mikroelementnoho skladu slyny narkozaleznykh patsientiv, khvorykh na khronichnyi heneralizovanyi parodontyt [Research of macro- and microelement composition of saliva in drug-addict patients with chronic generalized periodontitis]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*, (2), 151-153. <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2017.2.7857> [in Ukrainian].
- [29] Fedun, I. R. (2019). *Osoblyvosti kliniky ta likuvannia zakhvoriuvan parodontu u narkozaleznykh khvorykh*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [The peculiarities of clinic and treatment of diseases parodontium in drug addicted patients]. (Extended abstract of candidate's thesis). Halych-Pres. [in Ukrainian].
- [30] Solomons, Y. F., & Moipolai, P. D. (2014). Substance abuse: case management and dental treatment. *South African Dental Journal*, 69(7), 298-315.
- [31] Singh, R., Chandra, S., Sahu, S. K., Pandey, V., & Kaur, G. (2016). Evaluation of oral health status among drug addicts in rehabilitation centre. *International Archives of Integrated Medicine*, 3(3), 65-69.
- [32] Rotemberg, E., Salveraglio, I., Kreiner, M., Piovesan, S., Smaisk, K., Ormaechea, R., & Varela, A. (2015). Dental and periodontal condition of a population in treatment for drug use. pilot study. *Odontostomatologia*, 17(25), 34-39.
- [33] Grafton, S. E., Huang, P. N., & Vieira, A. R. (2016). Dental treatment planning considerations for patients using cannabis: A case report. *Journal of the American Dental Association*, 147(5), 354-361. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.11.019>

Сучасні аспекти менеджменту пацієнток із синдромом полікістозу яєчників

Н. В. Авраменко *^{A,F}, О. В. Кабаченко ^{C,D,E}, Д. Є. Барковський ^{D,E}, К. В. Сєрих ^{B,C}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

В огляді наведені відомості про етіопатогенез, діагностику та менеджмент синдрому полікістозу яєчників (СПЯ) згідно з чинними міжнародними рекомендаціями та за даними сучасної фахової літератури. Актуальність проблеми зумовлена поширеністю синдрому в жінок репродуктивного віку – 8–13 %, а у структурі ановуляторного безпліддя – до 80 %.

Етіологія синдрому остаточно не з'ясована, клінічні прояви СПЯ – одні з найпоширеніших у структурі порушень репродуктивного здоров'я, призводячи до порушення функціонування майже всіх органів і систем організму. Тому синдром вивчають як мультисистемну проблему, що передбачає необхідність комплексного підходу до корекції цього стану з боку гінекологів, репродуктологів, ендокринологів, кардіологів, дерматологів і сімейних лікарів. У міжнародному керівництві (2018 р.) актуальними для встановлення діагнозу СПЯ залишаються Роттердамські критерії. Для діагностики актуальною є класифікація СПЯ за фенотипами, що може допомогти під час оцінювання рівня ризиків і профілю можливих супутніх порушень, а також розроблення раціонального індивідуального плану обстеження, лікування пацієнтки. Оптимальний діагностичний алгоритм встановлення діагнозу СПЯ на першому етапі передбачає визначення індексу вільного тестостерону (загальний тестостерон, глобулін, що зв'язує статеві гормони, індекс вільного тестостерону). На другому етапі обстеження жінок із СПЯ має бути виключена патологія щитоподібної залози (визначення тиреотропного гормону, антитіл до тиреоглобуліну, антитіл до пероксидази), виконують УЗД, визначають наявність/відсутність гіперпролактинемії (пролактинома), вродженої дисфункції кори наднирників (недостатність 21-гідроксилази), синдрому Іценка–Кушинга, акромегалії, вірилізуючих пухлин. На 3 етапі оцінюють глікемічний статус. Менеджмент має бути мультидисциплінарним, що спрямований на корекцію способу життя, психоемоційних розладів, дієти, а фармакологічна терапія залежить від характеру метаболічних і гормональних порушень.

Висновки. Своєчасна діагностика, профілактика, ранній початок терапії СПЯ можуть сприяти збереженню фертильного потенціалу, профілактиці гіперпластичних і неопластичних процесів ендометрію, пізніх ускладнень цього синдрому.

Ключові слова:

синдром полікістозу яєчників, патогенез, фенотипи, діагностика, лікування.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 865-873

*E-mail: zocrrfs@meta.ua

Modern aspects of management of patients with polycystic ovary syndrome

N. V. Avramenko, O. V. Kabachenko, D. Ye. Barkovskiy, K. V. Sierykh

The review article provides concepts of etiology, pathogenesis, and management of polycystic ovary syndrome (PCOS) in accordance with current international guideline and modern literature. The problem's relevance is due not only to the prevalence of the syndrome among women of reproductive age – 8–13 %, 80 % – in the structure of anovulatory infertility.

The etiology of the syndrome remains controversial, and PCOS clinical manifestations are among the most common in the structure of reproductive health disorders, which consequently leads to impaired functioning of almost all organs and systems of the body. Therefore, the syndrome is considered as a multisystem problem; it implies comprehensive approach to the correction of this condition by gynecologists, fertility specialists, endocrinologists, cardiologists, dermatologists and family doctors. Rotterdam criteria remain relevant in the international guideline (2018) for PCOS diagnosis. For the sake of completeness, the classification of PCOS by phenotype remains relevant, which can help to assess the level of risk and the profile of possible concomitant disorders and to develop a rational, individualized plan for examination and treatment of the patient. The optimal diagnostic algorithm for PCOS at stage 1 presumes determining free testosterone index (total testosterone, sex hormone-binding globulin, free testosterone index). At stage 2, thyroid pathology should be excluded. This includes the following tests and examinations: thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin antibodies, Peroxidas antibodies, ultrasound examination, hyperprolactinemia (prolactinoma), congenital suprarenal dysfunction (21-hydroxylase deficiency), Itsenko–Cushing's syndrome, acromegaly, virilizing tumors. At stage 3, glycemic status is detected. The management should be multidisciplinary, aimed at the correction of lifestyle, psycho-emotional disorders, and diet. Pharmacological therapy depends on the kind of metabolic and hormonal disorders.

Conclusions. Timely diagnosis, prevention, early start of PCOS therapy can contribute to the preservation of fertile potential, prevention of hyperplastic and neoplastic endometrial processes, late complications of this syndrome.

Key words:

polycystic ovary syndrome, pathogenesis, phenotypes, diagnosis, treatment.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 865-873

Современные аспекты менеджмента пациенток с синдромом поликистоза яичников

Н. В. Авраменко, Е. В. Кабаченко, Д. Е. Барковский, Е. В. Серых

В обзоре приведены сведения по этиопатогенезу, диагностике и менеджменту синдрома поликистоза яичников (СПЯ) в соответствии с действующими международными руководствами и по данным современной научной литературы. Актуальность проблемы обусловлена распространенностью синдрома у женщин репродуктивного возраста – 8–13 %, в структуре ановуляторного бесплодия – до 80 %.

Ключевые слова:

синдром поликистоза яичников, патогенез, фенотипы, диагностика, лечение.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 865-873

Этиология синдрома окончательно не выяснена, клинические проявления СПЯ – одни из наиболее распространенных в структуре нарушений репродуктивного здоровья, приводят к нарушениям функционирования почти всех органов и систем организма. Поэтому синдром рассматривают как мультисистемную проблему, что предполагает необходимость комплексного подхода к коррекции этого состояния со стороны гинекологов, репродуктологов, эндокринологов, кардиологов, дерматологов и семейных врачей. В международном руководстве (2018 р.) актуальными для постановки диагноза СПЯ остаются Роттердамские критерии. Для диагностики актуальна классификация СПЯ по фенотипам, что может помочь в оценке уровня рисков и профиля возможных сопутствующих нарушений, а также при разработке рационального индивидуального плана обследования и лечения пациентки. Оптимальный диагностический алгоритм постановки диагноза СПЯ на первом этапе включает определение индекса свободного тестостерона (общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны, индекс свободного тестостерона). На втором этапе обследования женщин с СПЯ исключают патологии щитовидной железы (определяют тиреотропный гормон, антитела к тиреоглобулину, антитела к пероксидазе), проводят УЗИ, определяют наличие/отсутствие гиперпролактинемии (пролактинома), врожденной функции коры надпочечников (недостаточность 21-гидроксилазы), синдрома Иценко–Кушинга, акромегалии, вирилизирующих опухолей. На третьем этапе оценивают гликемический статус. Менеджмент должен быть мультидисциплинарным, направленным на коррекцию способа жизни, психоэмоциональных расстройств, диеты, а фармакологическая терапия зависит от характера метаболических и гормональных нарушений.

Выводы. Своевременная диагностика, профилактика, раннее начало терапии СПЯ может способствовать сохранению фертильного потенциала, профилактике гиперпластических и неопластических процессов эндометрия, поздних осложнений этого синдрома.

За різними даними, на СПЯ страждають від 8 % до 13 % жінок репродуктивного віку, до 70 % жінок мають недіагностований СПЯ. У структурі ановуляторного безпліддя ця патологія посідає провідне місце, сягаючи 80 % [1–3,10].

Актуальність проблеми зумовлена не тільки поширеністю синдрому в жінок репродуктивного віку, але і такими факторами: етіологія захворювання остаточно не з'ясована, клінічні прояви СПЯ – одні з найпоширеніших у структурі звернень жінок із приводу репродуктивного здоров'я, синдром є провідною причиною безпліддя, невиношування вагітності, перинатальних ускладнень; крім того, багато захворювань мають схожі зі СПЯ симптоми, зумовлюючи необхідність диференційованого підходу до ведення пацієнток.

Мета роботи

На підставі відомостей фахової літератури проаналізувати сучасні аспекти менеджменту пацієнтів із СПЯ.

Синдром полікістозних яєчників – класичний прояв гіперандрогенемії яєчничкового генезу, тому клінічна картина синдрому визначається надлишковою продукцією андрогенів тканиною яєчників [2,3,8,9,10,11,28]. Уперше морфологічну картину склерокістозних змін в яєчниках описав Chereap (1845 р.). Протягом вивчення синдрому використовували різні терміни для визначення патологічних станів яєчників у жінок репродуктивного віку, що супроводжувалися чималою кількістю симптомів. За уявленнями 1940-х років, під час СПЯ відбувається потовщення, склерозування білкової оболонки, що, на думку вчених, перешкоджало овуляції та призводило до кістозного переродження фолікулів. Саме ця версія патогенезу захворювання призвела до виникнення терміну [3].

Діагностика та лікування синдрому полікістозу яєчників також залишаються суперечливими, що пов'язано з труднощами визначення окремих компонентів у межах діагностичних критеріїв та істотної клінічної неоднорідності синдрому [3,15,28]. Діагноз СПЯ визначають за наявності двох із трьох критеріїв за умови виключення інших захворювань, що проявляються класичними клінічними ознаками гіперандрогенії та порушеннями менструаль-

ного циклу, імітуючи СПЯ. Етіологічне різноманіття цих захворювань потребує диференційованої діагностики, терапії, що суттєво відрізняються від діагностики і терапії СПЯ [3,10,11,28,51].

Розроблені в різні часи документи спрямовані на визначення критеріїв встановлення діагнозу для оптимізації менеджменту синдрому.

У фаховій літературі визначені два найуживаніших у клінічній практиці визначення синдрому полікістозу яєчників.

Перше визначення розроблено в 1990 р. консенсусом експертної комісії, що сформована Національним інститутом здоров'я (NIH) США. За цим визначенням, пацієнтці треба діагностувати полікістоз яєчників, якщо в неї одночасно наявні симптоми надмірної активності чи надлишкової секреції андрогенів (клінічні та/або біохімічні); олігоовуляція або ановуляція, і при цьому виключені інші причини, що здатні викликати полікістоз яєчників.

Друге визначення сформульовано у 2003 р. консенсусом європейських експертів на спільному симпозиумі ESHRE/ASRM в Роттердамі [10,11,13]. За цим визначенням, СПЯ діагностують, якщо пацієнтка має одночасно будь-які дві з трьох ознак, що залишаються актуальними донині: симптоми надмірної активності чи надлишкової секреції андрогенів (клінічні або біохімічні); олігоовуляція або ановуляція; полікістозні яєчники виявлені під час ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, та якщо при цьому виключені інші причини, що можуть спричинити полікістоз яєчників.

Роттердамське визначення дещо ширше та включає у групу більше пацієнток, які мають цей синдром, як-от жінок без клінічних або біохімічних ознак надлишку андрогенів (оскільки обов'язковими є будь-які дві з трьох ознак, а не всі три), а в американському визначенні надлишкова секреція або надмірна активність андрогенів є обов'язковою умовою для встановлення діагнозу полікістозу яєчників. Критики Роттердамського визначення стверджують: знахідки, що отримані під час обстеження пацієнток із надлишком андрогенів, не обов'язково можуть бути екстрапольовані на пацієнток без симптомів надлишку андрогенів [3,10,28].

У 2010 р. в Амстердамі на черговому симпозиумі ESHRE/ASRM підтверджено актуальність Роттердам-

ських критеріїв встановлення діагнозу СПЯ, а також визначено необхідність оцінювання метаболічних порушень для визначення тактики ведення, лікування, враховуючи, що саме ці порушення призводять до істотного збільшення ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань, визначаючи тим самим тривалість та якість життя.

Робоча група експертів Національного інституту здоров'я США, яка базувалася на методології даних доказової медицини (NIH Evidence-based Methodology Workshop), підтвердила: СПЯ – поширена ендокринна патологія з поліморфною етіологією, патогенезом. Визначено 4 фенотипи СПЯ (клінічні варіанти), що передбачають такі прояви:

- фенотип А (класичний): гіперандрогенія + ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- фенотип В (неповний класичний): гіперандрогенія + ановуляція;
- фенотип С (овуляторний): гіперандрогенія + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- фенотип D (неандрогенний): ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД).

Розподіл СПЯ за фенотипами, які негативно впливають не тільки на репродуктивну функцію, але й на стан вуглеводного та ліпідного обміну, функцію серцево-судинної системи, психічне здоров'я та ризик онкопатології протягом усього життя жінки та її потомства, може допомогти під час оцінювання рівня ризиків і профілю можливих супутніх порушень, для розроблення раціонального індивідуального плану обстеження й лікування пацієнтки [2,3,14,17,28]. Тому діагноз СПЯ вважають повним лише з урахуванням його клінічного варіанту за критеріями, що запропоновані NIH у 2012 р. [24,28].

Висновок засідання робочої групи – вважати назву СПЯ неприйнятною, оскільки вона звучує поняття про захворювання. У зв'язку з цим наголосили на необхідності визначити назву, що показувала б комплексні метаболічні, гіпоталамічні, гіпофізарні, яєчникові та надниркові розлади, котрі характеризують це захворювання.

У 2013 р. Американське товариство ендокринологів опублікувало інструкцію з діагностики та лікування СПЯ – *Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline* Diagnosis and Treatment. У ній також підтверджено актуальність Роттердамських критеріїв 2003 р., вперше запропоновано критерії СПЯ в різні вікові періоди, у перелік захворювань виключення додана акромегалія.

Європейське товариство ендокринологів у 2014 р. також опублікувало свою позицію з питань діагностики СПЯ – *The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology*, що також ґрунтується на Роттердамських критеріях 2003 р. Поряд з тим змінені критерії УЗД, розглянуті питання щодо визначення рівня антимюллерового гормону як діагностичного критерія СПЯ (після світової стандартизації лабораторного тестування цього гормону) [1,3,28].

В Україні у 2016 р. на підставі всіх міжнародних напрацювань вийшов Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією, враховуючи національні особливості [1,3].

У 2018 р. опубліковано *International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic*

ovary syndrome, який є результатом роботи 37 організацій із 71 країни світу [28]. Мета керівництва – всебічне, що засноване на доказовій медицині розроблення рекомендацій щодо діагностики, лікування та покращення життя жінок із синдромом полікістозних яєчників залежно не тільки від клінічних особливостей перебігу синдрому, але і від віку пацієнток [28,36,43]. Дисфункція в репродуктивній системі в разі СПЯ супроводжується порушеннями майже всіх органів і систем жінки, тому обґрунтовано цей синдром вважають мультисистемною проблемою, для корекції якого потрібен комплексний підхід [3,5,11,13,28]. У зв'язку з цим до роботи над керівництвом залучені такі фахівці, як педіатри, ендокринологи, гінекологи, репродуктологи, ендокринологи, кардіологи, дерматологи, психіатри, психологи, дієтологи, працівники первинної допомоги тощо.

Згідно з керівництвом, базою для встановлення діагнозу залишаються Роттердамські критерії. Також підтверджено актуальність визначення фенотипів, незважаючи на те, що природа та клінічні наслідки на цьому етапі залишаються незрозумілими, мають етнічні й вікові відмінності; визначено необхідність повідомлення про конкретні фенотипи в усіх дослідженнях [2,3,28].

Діагноз у дорослих встановлюють за наявності двох клінічних або біохімічних ознак гіперандрогенії, нерегулярного менструального циклу, потреби у виконанні УЗД немає, втім таке дослідження допомагає під час визначення повного фенотипу СПЯ [1,3,5,29]. Для уникнення гіпердіагностики, особливо в пацієнток підліткового віку, передбачені конкретні рекомендації [28,51]:

- УЗД не використовують для діагностики СПЯ в пацієнток у перші 8 років після менархе через високу частоту мультифолікулярності яєчників у підлітковому віці;
- у молодих жінок групи ризику для уточнення діагнозу потрібні повторне обстеження з повторним оцінюванням результатів, динамічне спостереження;
- у підлітків, які мають ознаки СПЯ, але не відповідають діагностичним критеріям, може бути визначений «підвищений ризик». Таким пацієнткам доцільне повторне оцінювання після повного статевого дозрівання або через 8 років після менархе. До цієї групи належать також пацієнтки з ознаками СПЯ, що визначені до вживання комбінованих оральних контрацептивів; жінки, в яких після статевої зрілості зберігаються особливості, характерні для підліткового віку; особи, які мали збільшення ваги в підлітковому віці.

За даними різних авторів, імовірність помилки під час діагностики СПЯ за результатами ультразвукового обстеження становить 18–47 %. З однаковою імовірністю можливі гіпер- і гіподіагностика ультразвукових ознак через складність інтерпретації ознак [17,28].

У постменопаузі діагноз СПЯ визначають за наявності в анамнезі багаторічної історії нерегулярних менструальних циклів і гіперандрогенії та/або якщо діагноз СПЯ був встановлений у репродуктивному віці. У разі виникнення ознак гіперандрогенії в постменопаузі, важкого їхнього прояву або погіршення перебігу гіперандрогенії, включаючи гірсутизм, треба виключити наявність андрогенсекретувальних пухлин і гіпертекозу яєчників [25,28,34,38,44].

Для підвищення точності діагностики й уникнення гіпердіагностики необхідне удосконалення діагностич-

них методів. Передусім потрібно зосередити увагу на клінічних даних, що дасть можливість обмежити показання для УЗД і використання простіших аналізів для виявлення біохімічної гіперандрогенемії [28].

У керівництві запропоновані протоколи УЗД, які включають мінімальні стандарти звітності: остання менструація, доступ обстеження (трансвагінальний, абдомінальний), ретельний підрахунок загальної кількості фолікулів в яєчнику розмірами 2–9 мм, три розміри та об'єм кожного яєчника, товщина та зовнішній вигляд ендометрію (оцінювання ендометрію може бути корисним для визначення його патології), інші патології яєчників і матки, а також кісти яєчників, жовте тіло, домінуючі фолікули 10 мм. Трансвагінальний ультразвуковий метод – кращий у діагностиці СПЯ в сексуально активних жінок і якщо цей метод прийнятний для пацієнтки [28].

Порогом для СПЯ є виявлення з використанням трансвагінальних датчиків 8 МГц понад 20 фолікулів на яєчнику, об'єм яєчника 10 мл, в якому немає кіст або домінуючих фолікулів.

У рекомендаціях підтверджено, що ключову роль у патогенезі синдрому відіграє гіперандрогенемія (ГА) та інсулінрезистентність (ІР) [1,3,23,24,28,35,51]. Наголошено також на необхідності диференційної діагностики ГА в разі СПЯ та ГА, що може виникнути при гіпоталамічному синдромі пубертатного та постпубертатного періодів, вродженій дисфункції кори наднирників, гіпотиреозі, гіперпролактинемії, ожирінні, стресі, анорексії, пухлинах гіпофізу (акромегалія, хвороба Кушинга) (вторинна ГА). Диференціюють також ідіопатичну ГА, що проявляється периферичними клінічними симптомами без порушень функції наднирників, розладів овуляції та полікістозних змін яєчників. Крім гіперандрогенних станів необхідне виключення захворювань щитоподібної залози (тиреотропного гормону), гіперпролактинемії (пролактину) та неklasичної вродженої форми гіперплазії надниркових залоз (17-гідроксипрогестерон), особливо як додаткове обстеження в разі аменореї, наявності важких клінічних ознак. Рекомендоване також виключення гіпонадотропного гіпогонадизму, хвороби Кушинга або пухлини, що продукує андрогени [3,28,51].

Для визначення інсулінрезистентності та метаболічних розладів необхідно виконувати тест на толерантність до інсуліну [3,6,18,28,29,39]. У керівництві зазначено, що через недостатню точність цей тест не можна вважати діагностичним критерієм СПЯ. Виявлена залежність клінічних особливостей СПЯ і, за рекомендаціями з менеджменту пацієнтів, від індексу маси тіла, що нині вивчено недостатньо [28].

Не є діагностичними критеріями також психологічні особливості та спосіб життя пацієнток із СПЯ. Втім у керівництві підкреслюють, що значення та оптимальні терміни оцінювання й діагностики СПЯ треба обговорювати з кожною пацієнткою, враховуючи психосоціальні, культурні фактори й уподобання жінки. Україн важливою для жінок є бесіда під час встановлення діагнозу, включаючи запевнення щодо потенціалу запобігання ускладненням, визначення репродуктивної функції та репродуктивних планів [1,3,19,21,26,28,48].

Оптимальний діагностичний алгоритм визначення діагнозу СПЯ передбачає з'ясування на першому етапі індексу вільного тестостерону (загальний тестостерон,

глобулін, що зв'язує статеві гормони, індекс вільного тестостерону). Найточнішу оцінку загального або вільного тестостерону при СПЯ отримують із застосуванням таких методик, як рідинна хроматографія – мас-спектрометрія (LCMS) / мас-спектрометрія та екстракція / хроматографія імуноферментних аналізів [1,3,28]. В Україні визначення концентрації вільного тестостерону в діагностичних лабораторіях переважно здійснюють методом імуноферментного аналізу, який, на відміну від методу рідинної хроматографії, є недостатньо точним [3]. Визначати рівень дигідротестостерону, ДГЕА-с варто, коли загальний або вільний тестостерон не підвищені, оскільки вони дають обмежену додаткову інформацію в діагностиці СПЯ. Виявлення біохімічної гіперандрогенії важливе в жінок, які використовують гормональні контрацептиви. Перед обстеженням рекомендують скасування ліків на три або більше місяців із рекомендацією негормональних методів контрацепції на цей період. Найкориснішим оцінювання біохімічного гіперандрогенізму є для встановлення діагнозу СПЯ та/або фенотипу, коли клінічні ознаки гіперандрогенії (як от гірсутизм) незрозумілі або відсутні. Для визначення ановуляції, навіть у разі регулярних менструальних циклів, рекомендують перевіряти рівень прогестерону в сироватці крові [28].

У рекомендаціях ESS відзначено також, що співвідношення лютеїнізувальний гормон (ЛГ) / фолікулостимулювальний гормон (ФСГ) не є діагностичним критерієм СПЯ. Високі циркуляційні рівні ЛГ і співвідношення ЛГ/ФСГ понад 2,5 визначають у майже 70 % жінок із СПЯ, але співвідношення менше ніж 2 – не критерій виключення цієї патології. Підвищений рівень антимюлерового гормону (>4,5 нг/мл) може бути корисним упродовж діагностики СПЯ, якщо немає можливості виконати якісне ультразвукове оцінювання морфології яєчників, але тільки рівень антимюлерового гормону недостатній для діагностики [3,28,30,31,53].

На другому етапі обстеження жінок із СПЯ має бути виключена патологія щитоподібної залози (визначення тиреотропного гормону, антитіл до тиреоглобуліну, антитіл до пероксидази), виконують УЗД, визначають наявність/відсутність гіперпролактинемії (пролактинінома), вродженої дисфункції кори наднирників (недостатність 21-гідроксилази), синдрому Іценка–Кушинга, акромегалії, вірилізуювальних пухлин.

На третьому етапі оцінюють глікемічний статус у всіх жінок, які хворі на СПЯ, з контролем надалі кожні 1–3 роки для своєчасного виявлення діабету. Визначають індекс НОМА, глікований гемоглобін, виконують пероральний тест на толерантність до глюкози, виявляють глюкозу у плазмі натще або НbA1c. У жінок із СПЯ та високим рівнем ризику розвитку цукрового діабету (включаючи ІМТ >25 кг/м², порушення рівня глюкози натще в анамнезі, порушення толерантності до глюкози або гестаційний діабет, сімейний анамнез цукрового діабету 2 типу, гіпертонія, належність до етнічної групи високого ризику) обов'язково рекомендують пероральний тест толерантності до глюкози. Оральний глюкозотолерантний тест (ОГТТ) слід пропонувати всім жінкам із СПЯ під час планування вагітності або лікування безпліддя, враховуючи високий ризик гіперглікемії та супутні захворювання впродовж вагітності. Якщо обстеження до вагітності

не виконували, ОГТТ треба рекомендувати на терміні <20 тижнів вагітності; всім жінкам, в яких діагностовано СПЯ, необхідно виконати тест на 24–28 тижні вагітності [9,18,26,28,29,39,41,46].

Підвищення маси тіла, ожиріння в жінок із СПЯ незалежно від віку – показання для оцінювання ліпідного профілю натще (холестерин, ліпопротеїди холестерину низької щільності, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, рівень тригліцеридів) [3–5,28,41,42]. Частота контролю надалі залежить від наявності гіперліпідемії та факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) (ожиріння, куріння сигарет, дисліпідемія, гіпертонія, порушення толерантності до глюкози та недостатня фізична активність). У всіх жінок, які хворі на СПЯ, слід вимірювати артеріальний тиск щороку або частіше залежно від ступеня ризику розвитку ССЗ [3,26,28,34,38].

За даними фахової літератури, ризик раку ендометрію у 2–6 разів вищий у жінок із СПЯ [3,25,28], й аденокарцинома становить понад 95 %, включаючи I та II типи [3,25,28], I тип виявляють частіше в разі розвитку СПЯ [3,20,25,28]. Рутинне обстеження щодо гіперплазії та раку ендометрію в разі СПЯ не гарантують своєчасну діагностику раку, але жінкам із СПЯ або СПЯ в анамнезі рекомендоване трансвагінальне УЗД та/або біопсія ендометрію при стійкому його потовщенні та/або наявності факторів ризику, включаючи тривалу аменорею, анормальні вагінальні кров'яні виділення або зайву вагу. Рутинний ультразвуковий скринінг товщини ендометрію в разі СПЯ не рекомендований [20,25,28]. Оптимальна профілактика гіперплазії та раку ендометрію невідома. Прагматичний підхід може включати терапію комбінованими оральними контрацептивами (КОК) або прогестинами в пацієток із циклами, що тривають понад 90 днів [1,3,28,35,47].

Після оцінювання лабораторних даних у менеджмент мають бути включені репродуктивні, метаболічні та психологічні особливості пацієнтки. Необхідні освіта, самовдосконалення, мультидисциплінарна допомога та упорядкування способу життя, особливо за наявності зайвої ваги для корекції або профілактики ожиріння [3,10,16,28,40,41,49]. Важливо виявляти депресивні та тривожні симптоми, оцінювати їх, корегувати, допомагати пацієнтці опанувати емоції, усвідомити інші впливи на емоційне самопочуття. Усім, хто має діагностований СПЯ, слід пропонувати регулярний моніторинг ваги. Моніторинг (за згодою пацієнтки) можна виконувати на кожному візиті або як мінімум кожні 6–12 місяців, із періодичністю, що запланована й узгоджена медичним працівником і пацієнткою [3,10,28,32,33,40,41,42,49].

За необхідності фармакологічного лікування тривожних, депресивних станів у разі СПЯ треба бути обережними, щоб уникнути нерационального лікування антидепресантами чи ансіолітиками. У пацієток, в яких розлади психічного здоров'я чітко зафіксовані та стійкі, або якщо спостерігають суїцидальні симптоми, лікування здійснюють за чинними клінічними рекомендаціями. Фактори, як-от ожиріння, безпліддя, гірсутизм, потребують розгляду разом із використанням гормональних препаратів у разі СПЯ, оскільки вони можуть самостійно посилювати депресію, симптоми тривоги та впливати на інші аспекти емоційного самопочуття [19,21,23,28].

Усім пацієнткам із СПЯ рекомендований здоровий спосіб життя, що включає здорове харчування та регулярну фізичну активність для регуляції маси тіла, гормональних показників [3,16,23,28,32,33,40]. Позитивно вважають втрату зниження на 5–10 % упродовж 6 місяців при надлишковій вазі; це може супроводжуватися істотними клінічними покращеннями [23,24,28,32,33,40].

Рекомендована фізична активність в обсязі [28]:

- у дорослих віком від 18 до 64 років – мінімум 150 хв/тиждень середньої інтенсивності фізичні навантаження або 75 хв/тиждень енергійної інтенсивності, або еквівалентна комбінація, включаючи активізацію м'язів 2 дні поспіль на тиждень;

- у підлітків – не менше ніж 60 хвилин фізичної активності середнього та інтенсивного ступеня на день, включаючи вправи, що зміцнюють м'язи та кістки, не рідше ніж тричі на тиждень.

Фармакологічне лікування призначають за показаннями, при безплідді.

Перед призначенням терапії необхідно обговорити з пацієнткою користь, побічні ефекти, протипоказання. КОК, метоформін у показаннях до застосування не мають СПЯ, однак їхнє використання здебільшого ґрунтується на доказах і є припустимим у багатьох країнах. Застосування цих препаратів зумовлює необхідність враховувати фактори ризику та виникнення ускладнень згідно з критеріями прийнятності методів контрацепції Всесвітньої організації охорони здоров'я [22,52].

Комбіновані оральні контрацептиви рекомендовані дорослим жінкам із СПЯ для лікування гіперандрогенемії та/або нерегулярних менструальних циклів [1,2,3,22,28,48,52].

У підлітків призначення КОК можливе тільки при встановленому діагнозі СПЯ, або в підлітків групи ризику, яким ще не встановлений діагноз, для лікування клінічної гіперандрогенії та/або нерегулярних менструальних циклів [8,22,24,28,43].

Специфічні типи КОК або дози прогестинів, естрогенів, їхні комбінації не застосовують для лікування СПЯ в дорослих і підлітків. Комбінація етинілоестрадіолу та ципротерону ацетату 35 мкг не є препаратом першої лінії в разі СПЯ через несприятливі наслідки, включаючи венозні ризики тромбоемболії [24,28,43].

Призначаючи КОК у дорослих і підлітків із СПЯ, необхідно враховувати, що різні види КОК мають подібну ефективність для лікування гірсутизму, і перевагу слід надавати низькодозованим препаратам; потрібно визначити специфічні фактори ризику СПЯ, як-от високий ІМТ, гіперліпідемію та гіпертонію [3–5,8,10,22,28,43,48,52].

За відсутності ефекту від дієти, зміни способу життя для корекції метаболічних порушень рекомендують додатково до КОК призначати метформін, у тому числі підліткам із СПЯ та ІМТ ≥ 25 кг/м². Найкориснішою такою комбінацією може бути при високому метаболічному ризику, зокрема за наявності факторів ризику діабету, порушення толерантності до глюкози [4,5,12,28,37,39,41].

Можливе призначення метформіну дорослим жінкам із СПЯ з ІМТ ≥ 25 кг/м² для лікування гормональних і метаболічних порушень, пацієнткам із високим метаболічним ризиком, включаючи фактори ризику діабету, порушення толерантності до глюкози або етнічні групи з високим ризиком [3,4,6,13,29,39,41,44]. Призначення

метформіну можливе і в підлітків із встановленим діагнозом СПЯ або з симптомами СПЯ до виявлення діагнозу [8,28,36,39,42,53].

Під час призначення метформіну варто враховувати несприятливі ефекти, включаючи шлунково-кишкові побічні ефекти, котрі, як правило, є дозозалежними; треба починати з низької дози 500 мг/д. із поступовим збільшенням дози через 1–2 тижні для мінімізації побічних ефектів [8,28,36,39,42,53].

У разі неефективності терапії КОК гірсутизму, андрогенної алопеції впродовж 6 місяців і більше як додаткові засоби можна призначати антиандрогени. Її також використовують за наявності протипоказань або у випадку поганої переносності КОК. Конкретні типи або дози антиандрогенів нині не можна рекомендувати [10,27,28,35,37,39,40].

У керівництві (2018 р.) для лікування СПЯ рекомендують інозитол (у будь-якій формі), хоча його слід вважати експериментальною терапією СПЯ з доказами ефективності, що надалі потребують досліджень [5,28]. Підставою до призначення інозитолу в разі СПЯ є його антиандрогенний ефект. Інозитол підвищує чутливість рецепторів клітин до інсуліну, а отже призводить до зниження інсуліну, глюкози; його можна застосовувати для корекції метаболічних розладів, ожиріння [1,5,7,28,39,45,50].

Для лікування СПЯ можливе застосування хірургічних методів, що мають незначні методологічні відмінності (електрокаутеризація, лазерне випаровування тощо) та майже однаково впливають на ендокринний профіль. Хірургічне лікування має нижчі ризики багатоплідної вагітності, але інші ризики потенційно вищі, ніж у разі застосування інших методів лікування. Тому роль хірургічних методів лікування СПЯ порівняно з іншими методами потребує уточнення [3,10,24,27,28].

Висновки

1. СПЯ – багатофакторна, генетично зумовлена патологія з ендокринними й метаболічними порушеннями, які визначають клінічну картину, морфологічні зміни яєчників.

2. Лікування залежить від віку, характеру та вираженості симптомів, репродуктивних планів. Своєчасна діагностика, профілактика, ранній початок терапії СПЯ можуть сприяти збереженню фертильного потенціалу, профілактиці гіперпластичних і неопластичних процесів ендометрію, пізніх ускладнень цього синдрому.

3. Незважаючи на безсумнівні успіхи в діагностиці та лікуванні СПЯ, необхідне удосконалення передусім лабораторних методів діагностики синдрому для точнішої диференційної діагностики від інших гіперандрогенних станів, розроблення досконаліших методів лікування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 10.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 27.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 15.06.2020

Відомості про авторів:

Авраменко Н. В., професор, зав. каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4403-2920](https://orcid.org/0000-0003-4403-2920)

Кабаченко О. В., канд. мед. наук, асистент каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8597-5362](https://orcid.org/0000-0002-8597-5362)

Барковський Д. Є., д-р мед. наук, професор каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6806-7485](https://orcid.org/0000-0002-6806-7485)

Серих К. В., старший лаборант каф. акушерства, гінекології та репродуктивної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1648-7530](https://orcid.org/0000-0003-1648-7530)

Information about authors:

Avramenko N. V., PhD, Dsc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Post-Graduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kabachenko O. V., MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Post-Graduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Barkovskiy D. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Post-Graduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Sierikh K. V., Senior Laboratory Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Post-Graduate Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Авраменко Н. В., профессор, зав. каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кабаченко Е. В., канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Барковский Д. Е., д-р мед. наук, профессор каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Серых Е. В., старший лаборант каф. акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список литературы

- [1] Дубоссарская З. М. Обсуждение нового подхода к менеджменту синдрома поликистозных яичников. *Здоровье женщины*. 2017. № 6. С. 45-48. <https://doi.org/10.15574/HW.2017.122.45>
- [2] Жук С. И., Гордийчук А. Б. СПКЯ: Фенотипы, висцеральное ожирение и персонализированный подход в назначении КОК. *Репродуктивная эндокринология*. 2018. № 2. С. 34-41. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.40.34-41>
- [3] Камінський В. В., Татарчук Т. Ф., Дубоссарська Ю. О. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 4. С. 19-31. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.30.19-31>
- [4] Калугіна Л. В., Юско Т. И. Мио-инозитол: терапевтические возможности и прегавидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников. Обзор литературы. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018. № 4. С. 40-45. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.40-45>
- [5] Семенова Г. Б. Эндокринные та обменно-метаболические нарушения в яичниках из синдромом поликистозных яичников и новые возможности их коррекции. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 6. С. 69-76. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.32.8-69-76>
- [6] Семенов Л. М., Юзвенко Т. В., Ларіна О. В. Особенности углеводного обмена у женщин раннего репродуктивного возраста из склерополикистозом яичников. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14. № 3. С. 229-234. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136417>
- [7] Татарчук Т. Ф., Калугіна Л. В. Перспективи використання інозитолів у корекції інсулінорезистентності у жінок із синдромом полікістозних

- яєчників. *Здоров'я України*. 2018. № 1 (Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія). С. 5-6. URL : <https://health-ua.com/article/36512-perspektivi-vikoristannya-nozitoliv-u-korekts-nsulnoretistentnost-u-zhnok-zs>
- [8] Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis / R. A. Al Khalifah et al. *Pediatrics*. 2016. Vol. 137. Issue 5. P. e20154089. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4089>
- [9] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes care*. 2017. Vol. 40. Suppl. 1. P. S4-S5. <https://doi.org/10.2337/dci17-S003>
- [10] The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance / A. H. Balen et al. *Human Reproduction Update*. 2016. Vol. 22. Issue 6. P. 687-708. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw025>
- [11] Baskind N. E., Balen A. H. Hypothalamic-pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016. Vol. 37. P. 80-97. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.005>
- [12] Bonnet F., Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017. Vol. 19. Issue 4. P. 473-481. <https://doi.org/10.1111/dom.12854>
- [13] Process evaluation of a pilot evidence-based Polycystic Ovary Syndrome clinic in the Torres Strait / J. Boyle et al. *The Australian Journal of Rural Health*. 2017. Vol. 25. Issue 3. P. 175-181. <https://doi.org/10.1111/ajr.12288>
- [14] The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / G. Bozdag et al. *Human Reproduction*. 2016. Vol. 31. Issue 12. P. 2841-2855. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
- [15] Perspectives on Polycystic Ovary Syndrome: Is Polycystic Ovary Syndrome Research Underfunded? / S. Brakta et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 102. Issue 12. P. 4421-4427. <https://doi.org/10.1210/nc.2017-01415>
- [16] Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome / L. Brennan et al. *Journal of Women's Health*. 2017. Vol. 26. Issue 8. P. 836-848. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.5792>
- [17] AMH measurement versus ovarian ultrasound in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in different phenotypes / E. Carmina, A. M. Campagna, F. Fruzzetti, R. A. Lobo. *Endocrine Practice*. 2016. Vol. 22. Issue 3. P. 287-293. <https://doi.org/10.4158/EP15903.0R>
- [18] Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies / S. Cassar et al. *Human Reproduction*. 2016. Vol. 31. Issue 11. P. 2619-2631. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew243>
- [19] Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort / C. E. Cesta et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2016. Vol. 73. P. 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.005>
- [20] Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility / V. Charalampakis et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016. Vol. 207. P. 220-226. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.10.001>
- [21] High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / L. G. Cooney, I. Lee, M. D. Sammel, A. Dokras. *Human Reproduction*. 2017. Vol. 32. Issue 5. P. 1075-1091. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex044>
- [22] Medical eligibility criteria for contraceptive use / ed. Sexual and reproductive health. 5th ed. World Health Organization, 2015. URL : <https://www.who.int/publications/iitem/9789241549158>
- [23] Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome / A. Dokras et al. *Fertility and Sterility*. 2018. Vol. 109. Issue 5. P. 888-899. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.038>
- [24] Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). 12 March 2012. *NICHD*. URL : <https://www.nichd.nih.gov/about/meetings/2012/120512>
- [25] Harris H. R., Terry K. L. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertility Research and Practice*. 2016. Vol. 2. P. 14. <https://doi.org/10.1186/s40738-016-0029-2>
- [26] Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: A Dutch multidisciplinary evidence-based guideline / K. Y. Heida et al. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2016. Vol. 23. Issue 17. P. 1863-1879. <https://doi.org/10.1177/2047487316659573>
- [27] Letrozole versus laparoscopic ovarian drilling in infertile women with PCOS resistant to clomiphene citrate / M. H. Ibrahim, M. Tawfic, M. M. Hassan, O. H. Sedky. *Middle East Fertility Society Journal*. 2017. Vol. 22. Issue 4. P. 251-254. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.02.003>
- [28] International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018 / Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome (CREPCOS), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), American Society of Reproductive Medicine (ASRM). *Monash University*, 2018. URL : <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline>
- [29] Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression / N. S. Kakoly et al. *Human Reproduction Update*. 2018. Vol. 24. Issue 4. P. 455-467. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
- [30] Anti-Müllerian Hormone in Obese Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome / J. Y. Kim et al. *Journal of Adolescent Health*. 2017. Vol. 60. Issue 3. P. 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.10.015>
- [31] Anti-Mullerian Hormone: an indicator for the severity of polycystic ovarian syndrome / A. Königer et al. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2014. Vol. 290. Issue 5. P. 1023-1030. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3317-2>
- [32] Optimizing preconception health in women of reproductive age / A. Y. Lang et al. *Minerva Ginecologica*. 2018. Vol. 70. Issue 1. P. 99-119. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04140-5>
- [33] Dietary intake, resting energy expenditure, and eating behavior in women with and without polycystic ovary syndrome / I. Larsson et al. *Clinical Nutrition*. 2016. Vol. 35. Issue 1. P. 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.02.006>
- [34] Common diseases as determinants of menopausal age / J. Li et al. *Human Reproduction*. 2016. Vol. 31. Issue 12. P. 2856-2864. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew264>
- [35] Androgen excess: Investigations and management. / D. Lizneva, L. Gavrilova-Jordan, W. Walker, R. Azziz. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016. Vol. 37. P. 98-118. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003>
- [36] Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents / E. Mead et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Vol. 11. Issue 11. P. CD012436. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012436>
- [37] Comparison of the effects of metformin, flutamide plus oral contraceptives, and simvastatin on the metabolic consequences of polycystic ovary syndrome / F. Mehrabian et al. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2016. Vol. 21. P. 7. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.177354>
- [38] Cardiovascular Disease and 10-Year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome / C. N. Merz et al. *Journal of Women's Health*. 2016. Vol. 25. Issue 9. P. 875-881. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5441>
- [39] Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility / L. C. Morley et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 11. Issue 11. P. CD003053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub6>
- [40] Eating Disorders: Recognition and Treatment. National Institute for Health and Care, 23 May 2017. *NICE*. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng69>
- [41] Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus-a prospective, population-based cohort study / M. M. Ollila et al. *Human Reproduction*. 2017. Vol. 32. Issue 2. P. 423-431. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew329>
- [42] Weight Gain and Dyslipidemia in Early Adulthood Associate With Polycystic Ovary Syndrome: Prospective Cohort Study / M. M. Ollila et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016. Vol. 101. Issue 2. P. 739-747. <https://doi.org/10.1210/nc.2015-3543>
- [43] The majority of irregular menstrual cycles in adolescence are ovulatory: results of a prospective study / A. S. Peña et al. *Archives of Disease in Childhood*. 2018. Vol. 103. Issue 3. P. 235-239. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312968>
- [44] Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study / P. Pinola et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015. Vol. 100. Issue 9. P. 3400-3407. <https://doi.org/10.1210/nc.2015-2123>
- [45] Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials / J. Pundir et al. *BJOG*. 2018. Vol. 125. Issue 3. P. 299-308. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14754>
- [46] Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome / K. H. Rubin et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017. Vol. 102. Issue 10. P. 3848-3857. <https://doi.org/10.1210/nc.2017-01354>
- [47] Gaps in knowledge in diagnosis and management of polycystic ovary syndrome / S. Saini et al. *Fertility and Sterility*. 2016. Vol. 106. Issue 3. P. e100. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.289>

- [48] Association of Hormonal Contraception With Depression / C. W. Skovlund, L. S. Mørch, L. V. Kessing, Ø. Lidegaard. *JAMA Psychiatry*. 2016. Vol. 73. Issue 11. P. 1154-1162. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>
- [49] Health-related quality of life in polycystic ovary syndrome patients: A systematic review / S. A. Taghavi et al. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2015. Vol. 13. Issue 8. P. 473-482.
- [50] Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials / V. Unfer et al. *International Journal of Endocrinology*. 2016. Vol. 2016. P. 1849162. <https://doi.org/10.1155/2016/1849162>
- [51] Is acne a sign of androgen excess disorder or not? / G. Uysal et al. *European Journal of Obstetrics & Gynecology, and Reproductive Biology*. 2017. Vol. 211. P. 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.054>
- [52] FSRH Clinical Guideline: Combined Hormonal Contraception (January 2019, Amended November 2020). FSRH Clinical Effectiveness Unit, 1 November 2020. FSRH. URL : <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>
- [53] Anti-Müllerian Hormone and Inhibin-A, but not Inhibin-B or Insulin-Like Peptide-3, may be Used as Surrogates in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Preliminary Results / A. Yetim et al. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2016. Vol. 8. Issue 3. P. 288-297. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3253>
- ### References
- [1] Doubossarskaya, Z. M. (2017) Obsuzhdenie novogo podkhoda k menezhmentu sindroma polikistoznykh yaichnikov [Discussion of new approach to the management of polycystic ovary syndrome]. *Zdorov'e zhenshchiny*, (6), 45-48. <https://doi.org/10.15574/HW.2017.122.45> [in Russian].
- [2] Zhuk S. I., & Gordiyuk, A. B. (2018). SPKYa: Fenotypy, vistseral'noe ozhirenie i personalizirovannyi podkhod v naznacheni KOK [PCOS: phenotypes, visceral obesity and a personalized approach in the prescription of COC]. *Reproductive Endocrinology*, (2), 34-41. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.40.34-41> [in Russian].
- [3] Kaminskyi, V. V., Tatarchuk, T. F., & Dubossarska, Y. O. (2016). Natsionalnyi konsensus shchodo vedennia patsientok iz hiperandroheniiu [National consensus on the management of patients with hyperandrogenism]. *Reproductive Endocrinology*, (4), 19-31. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.30.19-31> [in Ukrainian].
- [4] Kalugina, L. V., & Yusko, T. I. (2018). Mio-inozitol: terapevtycheskie vozmozhnosti i pregravidarnaya podgotovka pri sindrome polikistoznykh yaichnikov. Obzor literatury [Myo-inositol: therapeutic possibilities and pregravid preparation in women with pcos. Literature review]. *Reproductive Endocrinology*, (4), 40-45. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.40-45> [in Russian].
- [5] Semernyna, G. B. (2016). Endokrynni ta obminno-metabolichni porushennia v zhinko iz syndromom polikistoznykh yaiechnykyv i novi mozhlyvosti yikhnoi korektsii [Endocrine and metabolic disorders in women with polycystic ovary syndrome and new possibilities of their correction]. *Reproductive Endocrinology*, (6), 69-76. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.32.8-69-76> [in Ukrainian].
- [6] Semeniuk, L. M., Yuzvenko, T. Yu., & Larina, O. V. (2018). Osoblyvosti vuhlevodnoho obminu u zhinko rannoho reproduktyvnoho viku iz skleropolikistozom yaiechnykyv [Features of carbohydrate metabolism in women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome]. *International Journal of Endocrinology*, 14(3), 229-234. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.3.2018.136417> [in Ukrainian].
- [7] Tatarchuk, T. F., & Kaluhina, L. V. (2018). Perspektyvy vykorystannia inozytoliv u korektsii insulinorezistentnosti u zhinko iz syndromom polikistoznykh yaiechnykyv [Prospects for the use of inositols in the correction of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome]. *Zdorovia Ukrainy*, (1. Hinekolozhia, Akusherstvo, Reproduktolohia), 5-6. <https://health-ua.com/article/36512-perspektivi-vikoristannya-nozitoliv-u-korektsii-insulinorezistentnosti-u-zhnok-zs> [in Ukrainian].
- [8] Al Khalifah, R. A., Florez, I. D., Dennis, B., Thabane, L., & Bassilious, E. (2016). Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis. *Pediatrics*, 137(5), Article e20154089. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4089>
- [9] American Diabetes Association. (2017). Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes care*, 40(Suppl. 1), S4-S5. <https://doi.org/10.2337/dc17-S003>
- [10] Balen, A. H., Morley, L. C., Misso, M., Franks, S., Legro, R. S., Wijayarathne, C. N., Stener-Victorin, E., Fauser, B. C., Norman, R. J., & Teede, H. (2016). The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction Update*, 22(6), 687-708. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw025>
- [11] Baskind, N. E., & Balen, A. H. (2016). Hypothalamic-pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 37, 80-97. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.03.005>
- [12] Bonnet, F., & Scheen, A. (2017). Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 19(4), 473-481. <https://doi.org/10.1111/dom.12854>
- [13] Boyle, J., Hollands, G., Beck, S., Hampel, G., Wapau, H., Arnot, M., Browne, L., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2017). Process evaluation of a pilot evidence-based Polycystic Ovary Syndrome clinic in the Torres Strait. *The Australian Journal of Rural Health*, 25(3), 175-181. <https://doi.org/10.1111/ajr.12288>
- [14] Bozdag, G., Mumusoglu, S., Zengin, D., Karabulut, E., & Yildiz, B. O. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 31(12), 2841-2855. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
- [15] Brakta, S., Lizneva, D., Mykhalchenko, K., Imam, A., Walker, W., Diamond, M. P., & Azziz, R. (2017). Perspectives on Polycystic Ovary Syndrome: Is Polycystic Ovary Syndrome Research Underfunded? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(12), 4421-4427. <https://doi.org/10.1210/clinem.2017-01415>
- [16] Brennan, L., Teede, H., Skouteris, H., Linardon, J., Hill, B., & Moran, L. (2017). Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Women's Health*, 26(8), 836-848. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.5792>
- [17] Carmina, E., Campagna, A. M., Fruzzetti, F., & Lobo, R. A. (2016). AMH measurement versus ovarian ultrasound in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in different phenotypes. *Endocrine Practice*, 22(3), 287-293. <https://doi.org/10.4158/EP15903.OR>
- [18] Cassar, S., Misso, M. L., Hopkins, W. G., Shaw, C. S., Teede, H. J., & Stepto, N. K. (2016). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Human Reproduction*, 31(11), 2619-2631. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew243>
- [19] Cesta, C. E., Månsson, M., Palm, C., Lichtenstein, P., Iliadou, A. N., & Landén, M. (2016). Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology*, 73, 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.08.005>
- [20] Charalampakis, V., Tahrani, A. A., Helmy, A., Gupta, J. K., & Singhal, R. (2016). Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 207, 220-226. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.10.001>
- [21] Cooney, L. G., Lee, I., Sammel, M. D., & Dokras, A. (2017). High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 32(5), 1075-1091. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex044>
- [22] Sexual and reproductive health. (Ed.). (2015). *Medical eligibility criteria for contraceptive use* (5th ed.). World Health Organization. <https://www.who.int/publications/item/9789241549158>
- [23] Dokras, A., Stener-Victorin, E., Yildiz, B. O., Li, R., Ottey, S., Shah, D., Epperson, N., & Teede, H. (2018). Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 109(5), 888-899. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.038>
- [24] (2012, March 12). *Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)*. NICHD. <https://www.nichd.nih.gov/about/meetings/2012/120512>
- [25] Harris, H. R., & Terry, K. L. (2016). Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertility Research and Practice*, 2, Article 14. <https://doi.org/10.1186/s40738-016-0029-2>
- [26] Heida, K. Y., Bots, M. L., de Groot, C. J., van Dunné, F. M., Hammond, N. M., Hoek, A., Laven, J. S., Maas, A. H., Roeters van Lenep, J. E., Velthuis, B. K., & Franx, A. (2016). Cardiovascular risk management after reproductive and pregnancy-related disorders: A Dutch multidisciplinary evidence-based guideline. *European Journal of Preventive Cardiology*, 23(17), 1863-1879. <https://doi.org/10.1177/2047487316659573>
- [27] Ibrahim, M. H., Tawfic, M., Hassan, M. M., & Sedky, O. H. (2017). Letrozole versus laparoscopic ovarian drilling in infertile women with PCOS resistant to clomiphene citrate. *Middle East Fertility Society Journal*, 22(4), 251-254. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.02.003>
- [28] Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome (CREP-COS), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), & American Society of Reproductive Medicine (ASRM). (2018). *International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018*. Monash University. <https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/pcos/guideline>
- [29] Kakoly, N. S., Khomami, M. B., Joham, A. E., Cooray, S. D., Misso, M. L., Norman, R. J., Harrison, C. L., Ranasingha, S., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2018). Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Human Reproduction Update*, 24(4), 455-467. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>

- [30] Kim, J. Y., Tfyali, H., Michaliszyn, S. F., Lee, S., Nasr, A., & Arslanian, S. (2017). Anti-Müllerian Hormone in Obese Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Adolescent Health*, 60(3), 333-339. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.10.015>
- [31] Königer, A., Koch, L., Edimiris, P., Enekwe, A., Nagarajah, J., Kasimir-Bauer, S., Kimmig, R., Strowitzki, T., & Schmidt, B. (2014). Anti-Müllerian Hormone: an indicator for the severity of polycystic ovarian syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(5), 1023-1030. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3317-2>
- [32] Lang, A. Y., Boyle, J. A., Fitzgerald, G. L., Teede, H., Mazza, D., Moran, L. J., & Harrison, C. (2018). Optimizing preconception health in women of reproductive age. *Minerva Ginecologica*, 70(1), 99-119. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04140-5>
- [33] Larsson, I., Hulthén, L., Landén, M., Pålsson, E., Janson, P., & Stener-Victorin, E. (2016). Dietary intake, resting energy expenditure, and eating behavior in women with and without polycystic ovary syndrome. *Clinical Nutrition*, 35(1), 213-218. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.02.006>
- [34] Li, J., Eriksson, M., Czene, K., Hall, P., & Rodriguez-Wallberg, K. A. (2016). Common diseases as determinants of menopausal age. *Human Reproduction*, 31(12), 2856-2864. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew264>
- [35] Lizneva, D., Gavrilova-Jordan, L., Walker, W., & Azziz, R. (2016). Androgen excess: Investigations and management. Best practice & research. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 37, 98-118. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003>
- [36] Mead, E., Atkinson, G., Richter, B., Metzendorf, M. I., Baur, L., Finer, N., Corpeleijn, E., O'Malley, C., & Ells, L. J. (2016). Drug interventions for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), Article CD012436. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012436>
- [37] Mehrabian, F., Ghasemi-Tehrani, H., Mohamadkhani, M., Moeinoddini, M., & Karimzadeh, P. (2016). Comparison of the effects of metformin, flutamide plus oral contraceptives, and simvastatin on the metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Journal of Research in Medical Sciences*, 21, Article 7. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.177354>
- [38] Merz, C. N., Shaw, L. J., Azziz, R., Stanczyk, F. Z., Sopko, G., Braunstein, G. D., Kelsey, S. F., Kip, K. E., Cooper-DeHoff, R. M., Johnson, B. D., Vaccarino, V., Reis, S. E., Bittner, V., Hodgson, T. K., Rogers, W., & Pepine, C. J. (2016). Cardiovascular Disease and 10-Year Mortality in Postmenopausal Women with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Women's Health*, 25(9), 875-881. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5441>
- [39] Morley, L. C., Tang, T., Yasmin, E., Norman, R. J., & Balen, A. H. (2017). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11(11), Article CD003053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub6>
- [40] National Institute for Health and Care. (2017, May 23). *Eating Disorders: Recognition and Treatment*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng69>
- [41] Ollila, M. M., West, S., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Jokelainen, J., Auvinen, J., Puukka, K., Ruokonen, A., Järvelin, M. R., Tapanainen, J. S., Franks, S., Piltonen, T. T., & Morin-Papunen, L. C. (2017). Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Human Reproduction*, 32(2), 423-431. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew329>
- [42] Ollila, M. M., Piltonen, T., Puukka, K., Ruokonen, A., Järvelin, M. R., Tapanainen, J. S., Franks, S., & Morin-Papunen, L. C. (2016). Weight Gain and Dyslipidemia in Early Adulthood Associate With Polycystic Ovary Syndrome: Prospective Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(2), 739-747. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3543>
- [43] Peña, A. S., Doherty, D. A., Atkinson, H. C., Hickey, M., Norman, R. J., & Hart, R. (2018). The majority of irregular menstrual cycles in adolescence are ovulatory: results of a prospective study. *Archives of Disease in Childhood*, 103(3), 235-239. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312968>
- [44] Pinola, P., Piltonen, T. T., Puurunen, J., Vanky, E., Sundström-Poromaa, I., Stener-Victorin, E., Ruokonen, A., Puukka, K., Tapanainen, J. S., & Morin-Papunen, L. C. (2015). Androgen Profile Through Life in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nordic Multicenter Collaboration Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(9), 3400-3407. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2123>
- [45] Pundir, J., Psaroudakis, D., Savnur, P., Bhide, P., Sabatini, L., Teede, H., Coomarasamy, A., & Thangaratnam, S. (2018). Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG*, 125(3), 299-308. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14754>
- [46] Rubin, K. H., Glintborg, D., Nybo, M., Abrahamsen, B., & Andersen, M. (2017). Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(10), 3848-3857. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01354>
- [47] Saini, S., Gibson-Helm, M., Cooney, L., Teede, H., & Dokras, A. (2016). Gaps in knowledge in diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 106(3), Article e100. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.289>
- [48] Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V., & Lidegaard, Ø. (2016). Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*, 73(11), 1154-1162. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>
- [49] Taghavi, S. A., Bazarganipour, F., Montazeri, A., Kazemnejad, A., Chaman, R., & Khosravi, A. (2015). Health-related quality of life in polycystic ovary syndrome patients: A systematic review. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 13(8), 473-482.
- [50] Unfer, V., Nestler, J. E., Kamenov, Z. A., Prapas, N., & Facchinetti, F. (2016). Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Endocrinology*, 2016, Article 1849162. <https://doi.org/10.1155/2016/1849162>
- [51] Uysal, G., Sahin, Y., Unluhizarci, K., Ferahbas, A., Uludag, S. Z., Aygen, E., & Kelestimur, F. (2017). Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *European Journal of Obstetrics & Gynecology, and Reproductive Biology*, 211, 21-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.054>
- [52] FSRH Clinical Effectiveness Unit. (2020, November 1). *FSRH Clinical Guideline: Combined Hormonal Contraception (January 2019, Amended November 2020)*. FSRH. <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>
- [53] Yetim, A., Yetim, Ç., Baş, F., Erol, O. B., Çiğ, G., Uçar, A., & Darendeliler, F. (2016). Anti-Müllerian Hormone and Inhibin-A, but not Inhibin-B or Insulin-Like Peptide-3, may be Used as Surrogates in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents: Preliminary Results. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 8(3), 288-297. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3253>

Сучасні погляди на поширеність і перебіг геморагічного васкуліту Шенляйн–Геноха в дітей: огляд літератури

І. С. Лембрик^{ID}*^{A,E,F}, П. З. Буяк^{B,C,D}

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:
діти, геморагічний васкуліт, клініка.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 874-880

*E-mail:
zirusya01@gmail.com

Наведено відомості щодо поширеності, етіопатогенезу та клінічних особливостей геморагічного васкуліту в дитячому віці на підставі огляду фахової літератури.

Мета роботи – встановити частоту та характер перебігу васкуліту Шенляйн–Геноха на основі огляду літератури за останнє десятиліття.

Здійснили пошук у наукометричних системах Google Scholar, PubMed, CyberLeninka, Cochrane Database за 2015–2019 рр., використовуючи ключові слова: геморагічний васкуліт, IgA-асоційований васкуліт, гострі респіраторні інфекції, бактеріальні інфекції, етіологія та патогенез, клініка. Проаналізували також частоту патології в популяції за даними первинного звернення у стаціонар і поліклініку Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарні протягом 2015–2019 рр.

Висновки. Геморагічний васкуліт найпоширеніший у дитячому віці, його діагностують у майже 50,0 % випадків. У генезі захворювання тригерами частіше є інфекційні, генетичні та нез'ясовані досі чинники. Провідні ланки патогенезу – порушення глікозилування імуноглобуліну А, накопичення циркуляційних імунних комплексів із галактозодефіцитним IgA1, унаслідок чого виникає специфічне запалення та порушення реологічних властивостей крові з розвитком мікротромбозу. У клініці геморагічного васкуліту переважають пурпура, що пальпується, дифузний абдомінальний біль, накопичення IgA (підтверджене під час біопсії будь-якого органа); артрити чи артралгії; ураження нирок (гематурія і/чи протеїнурія). Наведені дані потребують уточнення та наступних клінічних, когортних проспективних досліджень.

Key words:
children,
hemorrhagic
vasculitis, clinical
pathology.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (6), 874-880

Modern views at the morbidity and course of Henoch–Schönlein purpura in children: a literature review

I. S. Lembryk, P. Z. Buiak

The article presents data on the prevalence, etiology, pathogenesis and clinical features of hemorrhagic vasculitis in children, based on the modern scientific literature.

The aim of the study was to establish frequency and features of Henoch–Schönlein purpura course in children over the past decade.

Materials and methods. Scientific and metric systems Google Scholar, PubMed, CyberLeninka, Cochrane database for the period of 2015–2019 were searched, using the keywords “hemorrhagic vasculitis”, “IgA-associated vasculitis”, “acute respiratory infections”, “bacterial infections”, “etiology and pathogenesis”, “clinics”. The frequency of the disease in the population was also analyzed, according to the data of the initial presentation at the inpatient and polyclinic of the Ivano-Frankivsk Regional Children’s Clinical Hospital of the Ivano-Frankivsk Regional Council, for the period between 2015 and 2019 respectively.

Conclusion. It was established that hemorrhagic vasculitis is the most common in childhood, and is diagnosed approximately in 50 % of cases. The disease is triggered mostly by the genetic, infectious and non-identified factors. The authors have distinguished such pathogenic links as glycosylation disorders of immunoglobulin A, the accumulation of circulating immune complexes, resulting in specific inflammation and blood clotting disorders with subsequent development of thrombosis. There are following clinical findings for hemorrhagic vasculitis: palpable purpura, diffuse abdominal pain, accumulation of IgA (confirmed by biopsy of any organ); arthritis or arthralgia; kidney damage (hematuria and/or proteinuria). These data need to be clarified, and further clinical, cohort, and prospective studies should be conducted.

Ключевые слова:
дети,
геморрагический
васкулит,
клиника.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 874-880

Современные представления о распространенности и течении геморагического васкулита Шенляйн–Геноха у детей: обзор литературы

И. С. Лембрик, П. З. Буяк

Представлены данные о распространенности, этиопатогенезе и клинических особенностях геморагического васкулита в детском возрасте на основании обзора данных научной литературы.

Цель работы – установить частоту и характер течения васкулита Шенляйн–Геноха на основе обзора научной литературы за последнее десятилетие.

Проведен поиск в наукометрических системах Google Scholar, PubMed, CyberLeninka, Cochrane Database за 2015–2019 гг. с использованием ключевых слов: геморагический васкулит, IgA-ассоциированный васкулит, острые респираторные инфекции, бактериальные инфекции, этиология и патогенез, клиника. Проанализирована частота патологии в популяции

по даним первичного звернення в стаціонар і поліклініку Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарни за період з 2015 по 2019 р.

Висновки. Геморагічний васкуліт найбільш поширений в дитячому віці, його діагностують у приблизно 50 % випадків. В генезі захворювання тригерами частіше є інфекційні, генетичні та невідомі фактори. Ведучі ланки патогенезу – порушення глікозилювання імуноглобуліну А, накоплення циркулюючих імунних комплексів, внаслідок чого виникає специфічне запалення та порушення реологічних властивостей крові з наступним розвитком тромбозу. В клініці геморагічного васкуліту переважають пальпуруема пурпура, дифузна абдомінальна біль, накоплення ІgА (підтвержене при біопсії будь-якого органу), артрити або артралгії, ураження нирок (гематурія і/або протеїнурія). Представлені дані потребують уточнення та проведення подальших клінічних, когортних проспективних досліджень.

Геморагічний васкуліт (ГВ, інша назва – капіляротоксикоз, пурпура Шенляйн–Геноха (ПШГ), ІgА-асоційований васкуліт, анафілактоїдна пурпура; МКХ Х перегляду – D 69.0) належить до найпоширеніших патологій у дитячому віці [2,6,18,28].

Пурпуру Шенляйн–Геноха класифікують у групу так званих лейкоцитокластичних некротизуючих васкулітів, що перебігає з ураженням судин дрібного калібру (капілярів, артеріол і венул) та відкладенням ІgА-асоційованих імунних комплексів у мезангії нирок та ендотелії судин [3,7,28].

За різними даними, частота захворювання в популяції становить 3,0–26,7 або ж 10,0–30,0 випадку на 100 000 осіб віком до 17 років [2,3,14,23,28,31]. Майже 75 % дітей із ПШГ молодші за 8 років, середній вік пацієнтів із геморагічним васкулітом становить 4–6 років, а пік захворюваності припадає на 5 років [2,3,9,13,28]. За статистикою, частіше хворіють хлопчики (1,2–1,5:1,0) [9,13,16,24,28,34]. Відомості щодо поширеності патології в Україні загалом та Івано-Франківській області зокрема потребують уточнення.

Оскільки етіологія ПШГ залишається з'ясованою не до кінця, як тригери аутоімунного процесу вивчають низку інфекційних агентів: вірусів, бактерій і найпростіших [3,19,24,30].

Чимало дослідників безпідставно стверджують про генетично детерміновану схильність дитячого організму до ПШГ [28]. Відомо, що HLA-B34 і HLA-DRB1*01 алелі нерідко асоціюються з цим захворюванням [25,28].

У новітній науковій літературі також активно обговорюють ключову роль імуноглобуліну А (ІgА) в патогенезі геморагічного васкуліту [28]. Вивчають не тільки його підвищену концентрацію в сироватці крові, але й аномальний синтез [25,27].

Наведені факти зумовлюють актуальність вивчення порушеної проблеми.

Мета роботи

Встановити частоту та характер перебігу васкуліту Шенляйн–Геноха на підставі огляду літератури за останнє десятиліття.

Здійснили пошук у науково-метричних системах Google Scholar, PubMed, CyberLeninka, Cochrane Database за 2015–2019 рр., використовуючи ключові слова: геморагічний васкуліт, ІgА-асоційований васкуліт, гострі респіраторні інфекції, бактеріальні інфекції, етіологія та патогенез, клініка. Проаналізували також частоту патології за даними первинного звернення у стаціонар і поліклініку Івано-Франківської обласної дитячої клінічної лікарни Івано-Франківської обласної ради за період 2015–2019 рр.

За результатами численних досліджень, епідеміологія геморагічного васкуліту суттєво відрізняється географічно та кліматично, а також має відмінності залежно від віку та статі [28]. Так, доволі поширеним це захворювання є в Південній Кореї (55,9 випадку на 100 000 дітей) і Великій Британії (20,4 випадку на 100 000 населення) [18,23,28]. У США та Франції частота пурпури Шенляйн–Геноха становить приблизно 14–16 випадків на 100 000 дитячого населення за рік [14,31]. У країнах Далекого Сходу, як-от Саудівській Аравії, цей показник щорічно становить 6,7–8,5 випадку на 100 000 дитячого населення. Втім ці дані, на думку спеціалістів, не показують реальну картину, оскільки реально є заниженими [11,13,23]. На півночі Європи, а саме в Норвегії, поширеність геморагічного васкуліту, за результатами поодиноких клінічних досліджень, – одна з найнижчих – 3,3 випадку в перерахунку на 1000 жителів [14,28].

Опубліковано звіт про результати біопсії нирок, яку виконували у клінічному госпіталі регіону Далмація (Хорватія) протягом 10 років (з 1995 до 2005 р.). Він засвідчив, що 10,8 % випадків морфологічно підтвердженого діагнозу гломерулонефриту пов'язані саме з васкулітом Шенляйн–Геноха [15,16,28]. Однак такі дані навряд чи потрапили в загальну статистику, а отже можуть бути висвітленими не в повному обсязі.

Щодо України, то захворюваність на ПШГ, за різними даними, коливається в межах 10–20 випадків на 100 000 дитячого населення [3,4]. Аналіз доступних даних щодо поширеності патології в Івано-Франківській області наведений на *рис. 1*.

За даними, що наведені на діаграмі, захворюваність на ПШГ в Івано-Франківській області за останні 5 років – у межах середньостатистичних даних у країні (8–12 випадків на 100 000 дитячого населення), відзначають навіть незначну тенденцію до зростання.

Через обмежений доступ до статистичних даних і відсутність детальних аналітичних звітів щодо цієї нозології, результати, що отримали, потребують доопрацювання.

Етіологія. За даними фахової літератури, геморагічний васкуліт – поліетіологічне захворювання зі складними патогенетичними механізмами, що перебігають із безпосереднім залученням ендотелію в патологічний процес [4,5]. За даними науковців, порушення функції ендотелію є необхідним компонентом патогенезу будь-якого серцево-судинного, хронічного запального та аутоімунного захворювання [4]. Виконуючи велику кількість функцій, як-от судинно-рухова, антитромбоцитарна, антикоагулянтна, тромболітична, протизапальна, антиоксидантна й антипроліферативна, судинний

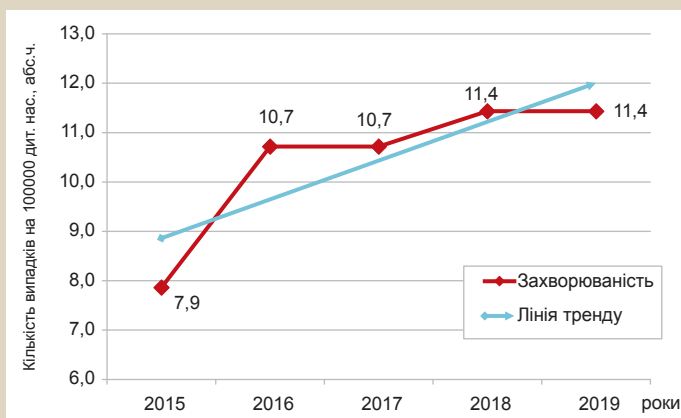


Рис. 1. Захворюваність дитячого населення на геморагічний васкуліт в Івано-Франківській області за останні 5 років.

ендотелій є об'єктом вивчення багатьох дослідників і клініцистів [5]. Однак дослідження з цього питання є поодинокими [4,5].

Потенційними тригерами хвороби можуть бути інфекційні збудники (β -гемолітичний стрептокок групи А, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bartonella henselae*, *Yersinia enterocolitica*), віруси (гепатитів, вітряної віспи, краснухи); паразити; алергени (укуси комах, харчові алергени, лікарські засоби); рідше – травми, переохолодження або перегрів, порушення календаря щеплення тощо [2,3,14,18,24,25,30,32].

Аналізуючи відомості, що опубліковані останніми роками, виявили одне з досліджень китайських учених, котре орієнтоване на порівняно невелику вибірку хворих ($n = 109$). За їхніми даними, ПШГ здебільшого реєстрували у хлопчиків віком від 5 до 9 років. Пік розвитку патології у представників чоловічої статі припадав саме на 9 років. Незначна перевага дівчаток серед пацієнтів із ПШГ, за висновками вчених, визначена тільки у віці 7 років [24]. За результатами дослідження, чинники ризику розвитку захворювання: гострі респіраторні інфекційні фактори (51,4 %), невідомі причини (31,1 %), укуси комах (8,3 %), харчова алергія та кишкові інфекції (по 4,6 %). Щодо сезонності, то за результатами цього дослідження, геморагічний васкуліт діагностували переважно взимку (46,8 %) та влітку (20,2 %). Це зумовлено, на наш погляд, особливостями регіону, який вивчали [24].

Попередні епізоди гострої респіраторної вірусної інфекції, безпосередньо пов'язані з геморагічним васкулітом, реєструють здебільшого у країнах Близького Сходу: Йорданії, Кувейті, Саудівській Аравії, Катарі та Бахреїні. Але досліджень із цієї теми обмаль [11,13,22,23,26].

Зв'язок ПШГ та інфекційних чинників (респіраторно-синцитіального вірусу, норовірусу та вірусу грипу) виявлено у великому кореляційному дослідженні, яке виконали в Південній Кореї за участю понад 16 000 дітей з IgA-асоційованим васкулітом на підставі вивчення мікробіоценозу вуха, рото- та носогорла [33].

Дослідження вчених із Тайваню, що виконане на відносно невеликій вибірці пацієнтів ($n = 40$), стосується взаємозв'язку перших симптомів ПШГ і наявності локусів стрептококової інфекції (встановлено у 36 % випадків). За результатами дослідження, у 70 % хворих є ознаки

карієсу, 53 % – пародонтиту, 48 % – риносинуситу, симптоми гнійного отиту виявили в 13 % хворих на ПШГ, а тонзиліту – в 10 % [35].

В іншому проспективному дослідженні, які здійснив колектив китайських учених, у 1200 дітей із геморагічним васкулітом у генезі захворювання виявили провідну роль стрептококової інфекції [21].

В оглядовому дослідженні безпечності ліків і вакцин, що виконане в Італії, вивчали ймовірність розвитку ПШГ унаслідок уведення вакцини проти кору, краснухи, паротиту. У цьому дослідженні показано високий потенційний ризик розвитку геморагічного васкуліту (OR 3,4, 95 %, CI: 1,2–10,0), що пов'язаний з її застосуванням [24].

Велике мультицентрове дослідження з цього питання, що виконане нещодавно в Європі, спонукає до дискусії [14,25].

Аналіз даних, стратифікованих за кластерами: сезон, початок васкуліту, інфекція, вік, стать, тип і кількість доз вакцин, які дитина отримала, – не показав значущий зв'язок між розвитком геморагічного васкуліту та інфекцією. Це означає, що вакцинація не має суттєвого впливу на етіопатогенез геморагічного васкуліту в дитячому віці, хоч і не відкидається повністю [28].

Цікаво також, що носії гена сімейної середземноморської лихоманки (ССЛ) мають спільну клініку з ПШГ принаймні у 3,9–5,0 % випадків. Виявили, що пурпура Шенляйн–Геноха виникає у 7,2 % пацієнтів із ССЛ [28].

У цьому контексті виявили сезонні коливання частоти випадків ГВ у дитячій популяції (осінньо-зимовий період), що, ймовірно, пов'язане з гострою респіраторною інфекцією (у 50 % випадків). Іноді, щоправда, трапляються літні загострення хвороби на тлі рота-, адено- та ентеровірусної інфекції тощо [21]. Щодо цього в наукових джерелах наведено суперечливі дані. Аналіз, що виконаний корейськими вченими, показав відсутність прямого зв'язку між випадками ГВ і респіраторною і/або ентеровірусною інфекціями попри відносну частоту патології в популяції та ґрунтовні дослідження на рівні окремих шпиталів, науково-дослідних центрів країни [23].

Відомості сучасної фахової літератури підкреслюють потенційне значення генетичних чинників у розвитку ГВ [18,20,22,25,27].

Низка досліджень на геномному рівні показали вплив мутацій і на схильність до ПШГ, і на реалізацію клінічних проявів захворювання, зокрема нефриту (в аспекті відтермінованих і тяжких наслідків недуги). 3-поміж специфічних генів, які могли б мати опосередковане значення в разі розвитку ГВ: певні алелі комплексу гістосумісності (HLA), ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS), ангіотензин-перетворюючий фермент (ACE), інтерлейкін 8, моноцитарний хемотаксичний протеїн-1 (MCP-1), трансформуючий фактор росту (TGF) [27].

Виявлено, що ACE, IL8, та HLA-B*35 генів асоційовані, наприклад, з дещо несприятливішим перебігом нефриту [27,28].

У пошуковій системі MEDLINE виявили 45 досліджень щодо взаємозв'язку поліморфізму в 39 генах із розвитком ПШГ і ступенем його тяжкості. Більшість із цих генів, на думку дослідників, беруть участь в імунологічних та/або запальних реакціях або ж здійсненні вазомоторної регуляції. Однак результати вивчення такого взаємозв'язку здебільшого негативні.

Перспективною є асоціація HLA-DRB1 01, 07 та 11 зі сприйнятливістю до ПШГ. Відношення шансів для трьох локусів, значущі для розвитку та ступеня тяжкості недуги: HLA-DRB1 01 (OR = 1,805, 95 % ДІ 1,259–2,588; $p = 0,0012$); HLA-DRB1 07 (OR = 0,671, 95 % ДІ 0,469–0,961; $p = 0,058$); HLA-DRB1 11 (OR = 2,001, 95 % ДІ 1,50–2,67; $p = 0,027$). Генетична регуляція ендотеліальної функції: поліморфізм у певних генах, що кодують компоненти ренін-ангіотензинової системи (RAS), ендотеліальні синтази оксиду азоту, MCM-1 і судинний ендотеліальний фактор росту – також можуть впливати на розвиток захворювання. Крім того, MEFV, мутації якого спричиняють сімейну середземноморську лихоманку, може бути важливим геном-кандидатом для розвитку ПШГ. Дослідники підсумовують, що необхідні подальші проспективні дослідження взаємозв'язку між генетичними поліморфізмами та геморагічним васкулітом. Актуальні також альтернативні підходи, як-от дослідження асоціації, що пов'язана з геном, необхідні для виявлення генетичних ризиків захворювання.

Опубліковані відомості про виявлення геморагічного васкуліту в монозиготних близнюків, але інформації недостатньо навіть для попередніх висновків [28]. Як уважають учені, цей патологічний стан викликаний не спорадичною генетичною мутацією, а радше комбінацією індивідуальної чутливості до хвороби та чинників ризику, які провокують початок захворювання та прояви її ступенів тяжкості [28].

Патогенез геморагічного васкуліту в дитячому віці. У патогенезі ГВ провідну роль відіграє аномальне глікозилювання імуноглобуліну А (IgA), зокрема йдеться про один із двох субкласів – IgA1 і IgA2, на який припадає 80–90 % усього сироваткового імуноглобуліну А [12,27].

Точно невідомо, чому так відбувається, втім вважають, що порушується структура самого імуноглобуліну в шарнірній зоні, за що відповідають певні, невідомі поки, гени. Ця зона сама набуває антигенні властивості й індукує автоімунну гуморальну відповідь [28]. Єдине, про що можна стверджувати: етіологічні фактори або їхня комбінація стимулюють утворення специфічних циркуляційних імунних комплексів та активованих компонентів системи комплементу, які запускають каскад автоімунних реакцій [28].

Як відомо, імунні комплекси містять переважно IgA1, а галактозо-дефіцитні варіанти точно поширеніші в пацієнтів із ПШГ. Невідомо однак, чи це тимчасове явище і чи відбувається тільки в періоді загострення хвороби [3,27,29].

У разі переважання антигенів чи недостатнього утворення антитіл, ЦІК відкладаються, спричиняючи місцеве специфічне запалення тканин [3,5,6,28]. Це призводить до вторинної активації білків системи комплементу у класичний спосіб, викликаючи ураження судинної стінки, відкладення IgA, порушення реологічних властивостей крові та зрештою появу розладів мікроциркуляції. Гіперкоагуляція призводить до тромбозу дрібних судин, некрозу чи деструкції, що клінічно проявляється геморагічним синдромом [3,5,6,28].

Наприклад, у нирках рецептор трансферину, який зв'язує галактозодефіцитний IgA1, експресується на мезенгіальних клітинах і посилює проліферацію клітин,

активацію комплементу, вивільнення цитокінів і синтез позаклітинного матриксу. Досі не з'ясували, чи патофізіологія ПШГ повністю залежить від синтезу аномального IgA, чи від окремих відхилень у різних ділянках структури галактозо-дефіцитного імуноглобуліну, які власне репрезентують фенотипові відмінності у разі розвитку цієї патології [27].

Отже, етіологічні чинники та патогенетичні ланки захворювання, що пов'язані з субкласами імуноглобуліну А при геморагічному васкуліті лише починають досліджувати.

Клініка захворювання. Середній вік пацієнтів із ПШГ становить 4–6 років [14,20]. За результатами окремих досліджень, майже 75 % дітей із ГВ молодші за 8 років, а пік захворюваності на геморагічний васкуліт припадає на 5 років. Дослідники зробили висновок: чим молодша дитина, тим важчий перебіг захворювання та частіші випадки призначення стероїдної терапії [14,23,28,34].

Майже всі наукові джерела стверджують про невелику перевагу хлопчиків над дівчатками – від 1,2:1,0 [14,20,28].

В окремих роботах показано зв'язок між ГВ Шенляйн–Геноха та IgA нефропатією, або хворобою Берже. Для захворювань спільний не до кінця зрозумілий патогенез, що призводить до синтезу аномальних молекул IgA, але різний характер перебігу (поліорганний у разі геморагічного васкуліту) [6,7,13,15,16,28].

Загалом пурпура Шенляйн–Геноха в 95 % випадків маніфестує зі шкірних симптомів, які часом визначають ускладнений перебіг патології [28,34]. Може виникати триада класичних симптомів, що вражає органи травлення, кістково-м'язову систему, нирки. Рідше в патологічний процес залучаються органи дихання та нервова система [35].

Шкірна форма ПШГ характеризується появою симетричного еритематозного петехіального висипу, передусім на сідницях і нижніх кінцівках. Висип часто поліморфний – від синців, самої пурпури до некротичних уражень і булл [28,34,35]. Ділянки пурпури зазвичай пальпуються, а висип може поширюватися на верхні кінцівки, рідше – на тулуб [8,10,32]. Набряк шкіри локалізується, як правило, навколо уражень пурпурою. У край рідко висип локалізується на обличчі, тільки у важких випадках, ніколи не виникає ізольовано [8,10,32].

Ушкодження кістково-м'язового апарату. У періоді загострення в 70–90 % пацієнтів визначають ураження суглобового апарату за типом артралгій чи артриту. Останній діагностують із частотою 61–64 % випадків, перебігає за олігоартритичним варіантом та уражає передусім колінні, ліктьові суглоби та зап'ястки. Артрит при цьому має непостійний характер, не призводить до ускладнень (наприклад, ерозивних змін у суглобах чи скутості в рухах) [28].

Ураження шлунково-кишкового тракту можуть виникати раніше, ніж шкірні, на декілька днів (в середньому на тиждень), що призводить до чималої частки помилок у діагнозі. У 72 % випадків пацієнти скаржаться на колькоподібний біль у животі, що схожий з абдомінальною ангіною [1,30]. Згодом можуть приєднатися мелена та гематоемезис (блювання кров'ю), які вкрай тяжкі й життєво небезпечні. Асимптомна поява крові

в калі доволі часта, її виявляють у 22 % пацієнтів без попереднього ураження ШКТ.

Ураження нирок. Нефрит у пацієнтів із пурпурою Шенляйн–Геноха зазвичай малосимптомний [17,24]. Діагностують у 40–50 % пацієнтів, більшість із них мають, на думку вчених, відносно легкий перебіг і задовільний прогноз [17,24].

Мікроскопічну гематурію визначають найчастіше під час загального аналізу сечі. Макроскопічна гематурія має короткочасний характер, її діагностують у гострому періоді хвороби [15,23,35].

Інші дослідники вважають, що власне ниркові ураження є найважчими у разі ПШГ, оскільки пов'язані з тривалішим періодом захворювання та смертністю в дитячому та дорослому віці відповідно. Припускають, що тяжкий IgA-асоційований нефрит має серйозніші екстрауренальні симптоми в періоді загострення [23,35].

Інші ураження при геморагічному васкуліті. Ураження яєчок діагностують у 14 % хлопчиків, воно маніфестує з болю, набряку та потребує консультації дитячого хірурга, щоб виключити перекурут [28].

Вікові особливості пурпури Шенляйн–Геноха в дітей і дорослих. Частина досліджень останнім часом присвячують особливостям епідеміології та клінічного перебігу захворювання в дорослих порівняно з дітьми. Так, частота геморагічного васкуліту в дорослих становить 1/10 усіх випадків дорослого віку, дорівнює 13–14 випадків на 1 000 000 дорослих за рік [9,22].

У деяких проспективних дослідженнях відзначають, що середній вік дорослих хворих на ГВ становить 50 років. Чоловіки та жінки хворіють на ПШГ з однаковою частотою. Виявили незначні сезонні коливання захворюваності, але інфекційні чинники не так часто є тригерами цього захворювання порівняно з дітьми [22,24].

Деякі вчені стверджують: ГВ у дорослих має істотно тяжчий перебіг, ніж у дітей. Так, нефрит діагностують у 50–80 % дорослих і лише у 20–40 % дітей. У 10–20 % пацієнтів із геморагічним васкулітом віком після 18 років виявляють кінцеву стадію хронічної хвороби нирок, а в дітей – 1 % [9,22].

Висновки

1. Отже, ґрунтовний аналіз доступних наукових праць щодо поширеності та особливостей перебігу геморагічного васкуліту Шенляйн–Геноха в дітей показав низку проблем, які потребують продовження досліджень.

2. По-перше, частота та поширеність геморагічного васкуліту в дітей і дорослих суттєво різняться залежно від клімато-географічного розташування окремих країн, сезонних, гендерних і вікових особливостей. Так, найбільше досліджень, присвячених епідеміології захворювання, здійснили у країнах Європи та Далекого Сходу. Доволі висока частота патології визначена в Південній Кореї – 55,9 на 100 000 дітей і Великої Британії – 20,4 випадку на 100 000 дитячого населення. Щодо України, то частота випадків геморагічного васкуліту Шенляйн–Геноха становила 10–20, а в Івано-Франківській області – 8–12 випадків на 100 000 дитячого населення. Середній вік пацієнтів – 4–6 років із піком у 5 років. Більшість досліджень показали невірогідне

переважання хлопчиків (1,2–1,5:1,0). Як відомо, васкуліт Шенляйн–Геноха виникає протягом року, однак частіше в осінньо-зимовий період, окремі загострення діагностують улітку.

3. По-друге, вкрай мало проспективних досліджень, що пов'язані з дослідженням впливу інфекційних чинників на генез васкуліту. Найбільш вивченою в цьому контексті є роль бета-гемолітичного стрептококу групи А. Нині тільки в невеликій кількості дітей із цією патологією така кореляція підтверджена клінічно й параклінічно.

4. Попри численні дослідження, що описані в англійській фаховій літературі останніх років, можна стверджувати: етіопатогенез васкуліту залишається з'ясованим не до кінця. У доступній науковій літературі не виявили досліджень, в яких було б визначено провідну роль якогось збудника чи зовнішнього фактора в генезі геморагічного васкуліту. Підсумовуючи, зазначимо, що цьому заважає відсутність у низці країн електронних баз даних пацієнтів, а в разі їхньої наявності недостатньо інформації для здійснення масштабних когортних досліджень.

5. По-третє, за це десятиліття суттєво змінилися підходи до верифікації діагнозу, адже є багато критеріїв і робочих класифікацій, що рекомендовані міжнародними ґайдлайнами. Аналіз фахової літератури показав, що серед клінічних проявів геморагічного васкуліту в дитячому віці найчастішими й загальнообов'язковими мають бути пурпура, що пальпується, дифузний абдомінальний біль, депозити імуноглобуліну А в різних органах і системах, артралгії або артрити.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 31.03.2020

Після доопрацювання / Revised: 09.04.2020

Прийнято до друку / Accepted: 12.05.2020

Відомості про авторів:

Лембрик І. С., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0001-7584-7407](https://orcid.org/0000-0001-7584-7407)

Буяк П. З., асистент каф. педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Lembryk I. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.
Buiak P. Z., Assistant of the Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Лембрик И. С., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Буяк П. З., ассистент каф. педиатрии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Геморрагический васкулит, осложненный тонко-толстокишечной инвагинацией, у ребенка 5 лет / Р. Г. Артамонов и др. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. Т. 60. № 2. С. 92-94.
- [2] Боярчук О. Р., Сагаль І. Р. Геморагічний (IgA-) васкуліт у дітей: сучасний погляд на проблему. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 7-8. С. 25-29.

- [3] Марушко Т. В., Корнева В. В., Кульчицька Є. Б. Геморагічний васкуліт у дітей: особливості діагностики та лікування на сучасному етапі. *Дитячий лікар*. 2019. № 1. С. 16-22.
- [4] Одинець Ю. В., Яворович М. В. Ендотеліальна дисфункція як діагностично-прогностичний критерій перебігу геморагічного васкуліту в дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 1. С. 61-63.
- [5] Одинець Ю. В., Яворович М. В. Ультразвукові та біохімічні показники дисфункції ендотелію при геморагічному васкуліті у дітей. *Здоров'я ребенка*. 2016. № 2. С. 16-20. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.2.70.2016.73792>
- [6] Системний некротизуючий васкуліт у дітей / О. А. Ошлянська та ін. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 2. С. 79-86.
- [7] Складний диференціальний діагноз геморагічного васкуліту у практиці лікаря загальної практики-сімейної медицини: власні клінічні спостереження та дані літератури / А. М. Пілецький та ін. *Семейная медицина*. 2019. № 2. С. 49-53.
- [8] Проценко Г. О., Качур В. В. Ізольований шкірний васкуліт: проблема на межі спеціальностей. *Український ревматологічний журнал*. 2016. № 3. С. 59-65.
- [9] Эволюция ювенильной пурпуры Шенлайна-Геноха / О. Е. Чернышова и др. *Здоровье ребенка*. 2016. № 7. С. 85-89. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86730>
- [10] Яременко О. Б., Петелицька Л. Б. Дерматологічні прояви системних васкулітів. *Практикуючий лікар*. 2014. № 3. С. 60-66.
- [11] Alharthi A. A. Henoch-Schonlein Purpura in Saudi Arabia: A Retrospective Study of 27 Children in Taif Region. *Current Pediatric Research*. 2016. Vol. 20. Issue 1&2. P. 126-131. URL : <https://www.alliedacademies.org/articles/henochschonlein-purpura-in-saudi-arabia-a-retrospective-study-of-27-children-in-taif-region.html>
- [12] Aleyd E., Heineke M. H., van Egmond M. The era of the immunoglobulin A Fc receptor FcαRI; its function and potential as target in disease. *Immunological Reviews*. 2015. Vol. 268. Issue 1. P. 123-138. <https://doi.org/10.1111/immr.12337>
- [13] Bukhari E. M., Al-Sofyani K. A., Muzaffer M. A. Spectrum of Henoch-Schonlein Purpura in Children: A Single-Center Experience from Western Province of Saudi Arabia. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*. 2015. Vol. 5. Issue 1. P. 17-22. <https://doi.org/10.4236/ojra.2015.51004>
- [14] Relapses in patients with Henoch-Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center / V. Calvo-Río et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95. Issue 28. P. e4217. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004217>
- [15] Davin J. C., Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nature Reviews Nephrology*. 2014. Vol. 10. Issue 10. P. 563-573. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.126>
- [16] Clinical outcomes in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis without crescents / J. D. Delbet et al. *Pediatric Nephrology*. 2017. Vol. 32. Issue 7. P. 1193-1199. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3604-9>
- [17] Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP) / D. Hahn, E. M. Hodson, N. S. Willis, J. C. Craig. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. Issue 8. P. CD005128. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005128.pub3>
- [18] Yang H. R. What We Know about Henoch-Schönlein Purpura in Children up to Date? *Journal of Korean Medical Science*. 2018. Vol. 33. Issue 25. P. e199. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e199>
- [19] Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases / H. H. Hwang, I. S. Lim, B. S. Choi, D. Y. Yi. *Medicine*. 2018. Vol. 97. Issue 36. P. e12217. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012217>
- [20] Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schönlein purpura / R. Ghrahani, M. A. Lediqa, G. Sapartini, B. Setiabudiawan. *Asia Pacific Allergy*. 2014. Vol. 4. Issue 1. P. 42-47. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2014.4.1.42>
- [21] Association of the infectious triggers with childhood Henoch-Schonlein purpura in Anhui province, China / J. J. Wang et al. *Journal of Infection and Public Health*. 2020. Vol. 13. Issue 1. P. 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.004>
- [22] Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura / Y. Kang et al. *Journal of Korean Medical Science*. 2014. Vol. 29. Issue 2. P. 198-203. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.2.198>
- [23] Henoch-Schonlein Purpura in Children Hospitalized at a Tertiary Hospital during 2004-2015 in Korea: Epidemiology and Clinical Management / Y. H. Lee, Y. B. Kim, J. W. Koo, J. Y. Chung. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. 2016. Vol. 19. Issue 3. P. 175-185. <https://doi.org/10.5223/pghn.2016.19.3.175>
- [24] Incidence and risk factors for recurrent Henoch-Schönlein purpura in children from a 16-year nationwide database / W. T. Lei et al. *Pediatric Rheumatology*. 2018. Vol. 16. Issue 1. P. 25. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0247-8>
- [25] Association of HLA-B*41:02 with Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) in Spanish individuals irrespective of the HLA-DRB1 status / R. López-Mejías et al. *Arthritis Research & Therapy*. 2015. Vol. 17. Issue 1. P. 102. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0622-5>
- [26] Jokar M., Mirfeizi Z. Epidemiology of Vasculitides in Khorasan Province, Iran. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2015. Vol. 40. Issue 4. P. 362-366.
- [27] New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy / J. Novak et al. *Kidney Diseases*. 2015. Vol. 1. Issue 1. P. 8-18. <https://doi.org/10.1159/000382134>
- [28] Oni L., Sampath S. Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)-Advances and Knowledge Gaps. *Frontiers in Pediatrics*. 2019. Vol. 7. P. 257. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00257>
- [29] Henoch-Schönlein Purpura in Children: Retrospective evaluation of 53 cases / S. Özer et al. *Journal of Contemporary Medicine*. 2015. Vol. 5. P. 152-156.
- [30] Henoch-Schonlein purpura without typical lesions, presenting with gastrointestinal manifestations and kidney involvement following influenza – A case report / C. W. Park et al. *JPMA, The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2016. Vol. 66. Issue 10. P. 1339-1342.
- [31] Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study / M. Piram et al. *Rheumatology*. 2017. Vol. 56. Issue 8. P. 1358-1366. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex158>
- [32] IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) / J. A. Farhadian et al. *Dermatology Online Journal*. 2015. Vol. 21. Issue 12. P. 13030/q72p3m3q2.
- [33] Ten-year Nationwide Population-based Survey on the Characteristics of Children with Henoch-Schönlein Purpura in Korea / J. O. Shim et al. *Journal of Korean Medical Science*. 2018. Vol. 33. Issue 25. P. e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e174>
- [34] Su H. W., Chen C. Y., Chiou Y. H. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura: a case report and review of the literature. *BMC Pediatrics*. 2018. Vol. 18. Issue 1. P. 157. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1117-8>
- [35] Atopic Dermatitis and Association of Risk for Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) and Renal Involvement Among Children: Results From a Population-Based Cohort Study in Taiwan / C. C. Wei et al. *Medicine*. 2016. Vol. 95. Issue 3. P. e2586. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002586>

References

- [1] Artamonov, R. G., Paunova, S. S., Glazunova, L. V., Polyakov, M. V., Kirillina, S. A., Busova, E. S., Gammel, E. N., & Timina, Ya. D. (2015). Gemorragicheskiei vaskulit, oslozhnennyyi tonko-tolstokishhechnoi invaginatsiei, u rebenka 5 let [Henoch's disease complicated by intestinal intussusception in a 5-year-old child]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 60(2), 92-94. [in Russian].
- [2] Boiarчук, O. R., & Sahal, I. R. (2017). Hemorahichnyi (IgA-) vaskulit u ditei: suchasnyi pohliad na problemu [Henoch – Schonlein purpura (IgA-vasculitis) in children: modern approach to the problem]. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, (7-8), 25-29. [in Ukrainian].
- [3] Marushko, T. V., Kornieva, V. V., & Kulchytska, E. B. (2019). Hemorahichnyi vaskulit u ditei: osoblyvosti diahnostyky ta likuvannia na suchasnomu etapi [Anaphylactoid purpura in children: modern concepts of the diagnosis and treatment]. *Dytiachyi likar*, (1), 16-22. [in Ukrainian].
- [4] Odynets, Yu. V., & Yavorovych, M. V. (2015). Endotelialna dysfunksiia yak diahnostychno-prohnostychnyi kryterii perebihu hemorahichnoho vaskulitu v ditei [Endothelial dysfunction as a diagnostic and prognosis criterion of hemorrhagic vasculitis course in children]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekologii*, (1), 61-63. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2015.1.4673> [in Ukrainian].
- [5] Odynets, Yu. V., & Yavorovych, M. V. (2016). Ultrazvukovi ta biokhimichni pokaznyky dysfunksii endoteliiu pry hemorahichnomu vaskuliti u ditei [Ultrasound and biochemical indices of endothelial dysfunction at hemorrhagic vasculitis in children]. *Zdorov'e rebenka*, (2), 16-20. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.2.70.2016.73792> [in Ukrainian].
- [6] Oshlyanska, E. A., Oknotnikova, E. N., Slepova, L. F., Baevska, I. O., Marchuk, O. I., Vinnichuk, L. L., Krat, V. V., & Artsimovich, A. H. (2017). Systemnyi nekrotizuiuchy vaskulit u ditei [Systemic necrotizing vasculitis in children]. *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, (2), 79-86. [in Ukrainian].
- [7] Piletskii, A. M., Snigir, N. V., Rudichenko, V. M., Kryvets, V. O., & Maslij, M. G. (2019). Skladnyi dyferentsiinyi diahnoz hemorahichnoho vaskulitu u praktysii likaria zahalnoi praktyky-simeinoi medytsyny: vlasni klinichni sposterezhennia ta dani literatury [Difficult differential diagnosis of hemorrhagic vasculitis in the practice of general physician-family practitioner: own clinical observations and literature data]. *Semeyna meditsina*, (2), 49-53. [in Ukrainian].
- [8] Protsenko, G. A., & Kachur, V. V. (2016). Izolovanyi shkirnyi vaskulit: problema na mezhi spetsialnostie [Isolated cutaneous vasculitis: prob-

- lems at the border of specialties]. *Ukrainskyi revmatolohichnyi zhurnal*, (3), 59-65 [in Ukrainian].
- [9] Chernyshova, O. E., Gerasymenko, V. V., Yegudina, E. D., Syniachenko, O. V., & Ermolaeva, M. V. (2016). Evolyutsiya juvenil'noi purpury Shenlaina-Genokha [The evolution of juvenile Schönlein-Henoch purpura]. *Zdorov'e rebenka*, (7), 85-89. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86730> [in Russian].
- [10] Iaremko, O. B., & Petelytska, L. B. (2014). Dermatolohichni proiavy systemnykh vaskulitiv [Dermatological manifestations of systemic vasculitides]. *Praktykuiuchy likar*, (3), 60-66. [in Ukrainian].
- [11] Alharthi, A. A. (2016). Henoch-Schonlein Purpura in Saudi Arabia: A Retrospective Study of 27 Children in Taif Region. *Current Pediatric Research*, 20(1&2), 126-131. <https://www.alliedacademies.org/articles/henochschonlein-purpura-in-saudi-arabia-a-retrospective-study-of-27-children-in-taif-region.html>
- [12] Aleyd, E., Heineke, M. H., & van Egmond, M. (2015). The era of the immunoglobulin A Fc receptor FcαRI; its function and potential as target in disease. *Immunological Reviews*, 268(1), 123-138. <https://doi.org/10.1111/imr.12337>
- [13] Bukhari, E. M., Al-Sofyani, K. A., & Muzaffer, M. A. (2015). Spectrum of Henoch-Schonlein Purpura in Children: A Single-Center Experience from Western Province of Saudi Arabia. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*, 5(1), 17-22. <https://doi.org/10.4236/ojra.2015.51004>
- [14] Calvo-Río, V., Hernández, J. L., Ortiz-Sanjuán, F., Loricera, J., Palmou-Fontana, N., González-Vela, M. C., González-Lamuño, D., González-López, M. A., Armesto, S., Blanco, R., & González-Gay, M. A. (2016). Relapses in patients with Henoch-Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center. *Medicine*, 95(28), Article e4217. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004217>
- [15] Davin, J. C., & Coppo, R. (2014). Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Nature Reviews Nephrology*, 10(10), 563-573. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.126>
- [16] Delbet, J. D., Hogan, J., Aoun, B., Stoica, I., Salomon, R., Decramer, S., Brocheriou, I., Deschênes, G., & Ulinski, T. (2017). Clinical outcomes in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis without crescents. *Pediatric Nephrology*, 32(7), 1193-1199. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3604-9>
- [17] Hahn, D., Hodson, E. M., Willis, N. S., & Craig, J. C. (2015). Interventions for preventing and treating kidney disease in Henoch-Schönlein Purpura (HSP). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), Article CD005128. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005128.pub3>
- [18] Yang, H. R. (2018). What We Know about Henoch-Schönlein Purpura in Children up to Date? *Journal of Korean Medical Science*, 33(25), Article e199. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e199>
- [19] Hwang, H. H., Lim, I. S., Choi, B. S., & Yi, D. Y. (2018). Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch-Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. *Medicine*, 97(36), Article e12217. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012217>
- [20] Ghrahani, R., Ledika, M. A., Sapartini, G., & Setiabudiawan, B. (2014). Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Asia Pacific Allergy*, 4(1), 42-47. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2014.4.1.42>
- [21] Wang, J. J., Xu, Y., Liu, F. F., Wu, Y., Samadli, S., Wu, Y. F., Luo, H. H., Zhang, D. D., & Hu, P. (2020). Association of the infectious triggers with childhood Henoch-Schonlein purpura in Anhui province, China. *Journal of Infection and Public Health*, 13(1), 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.004>
- [22] Kang, Y., Park, J. S., Ha, Y. J., Kang, M. I., Park, H. J., Lee, S. W., Lee, S. K., & Park, Y. B. (2014). Differences in clinical manifestations and outcomes between adult and child patients with Henoch-Schönlein purpura. *Journal of Korean Medical Science*, 29(2), 198-203. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.2.198>
- [23] Lee, Y. H., Kim, Y. B., Koo, J. W., & Chung, J. Y. (2016). Henoch-Schonlein Purpura in Children Hospitalized at a Tertiary Hospital during 2004-2015 in Korea: Epidemiology and Clinical Management. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 19(3), 175-185. <https://doi.org/10.5223/pghn.2016.19.3.175>
- [24] Lei, W. T., Tsai, P. L., Chu, S. H., Kao, Y. H., Lin, C. Y., Fang, L. C., Shyur, S. D., Lin, Y. W., & Wu, S. I. (2018). Incidence and risk factors for recurrent Henoch-Schönlein purpura in children from a 16-year nationwide database. *Pediatric Rheumatology*, 16(1), Article 25. <https://doi.org/10.1186/s12969-018-0247-8>
- [25] López-Mejías, R., Genre, F., Pérez, B. S., Castañeda, S., Ortego-Centeno, N., Llorca, J., Ubilla, B., Remuzgo-Martínez, S., Mijares, V., Pina, T., Calvo-Río, V., Márquez, A., Miranda-Filloo, J. A., Parejo, A. N., Conde-Jaldón, M., Ortiz-Fernández, L., Argila, D., Aragües, M., Rubio, E., Luque, M. L., ... González-Gay, M. A. (2015). Association of HLA-B*41:02 with Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) in Spanish individuals irrespective of the HLA-DRB1 status. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), Article 102. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0622-5>
- [26] Jokar, M., & Mirfeizi, Z. (2015). Epidemiology of Vasculitides in Khorasan Province, Iran. *Iranian Journal of Medical Sciences*, 40(4), 362-366.
- [27] Novak, J., Rizk, D., Takahashi, K., Zhang, X., Bian, Q., Ueda, H., Ueda, Y., Reily, C., Lai, L. Y., Hao, C., Novak, L., Huang, Z. Q., Renfrow, M. B., Suzuki, H., & Julian, B. A. (2015). New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Kidney Diseases*, 1(1), 8-18. <https://doi.org/10.1159/000382134>
- [28] Oni, L., & Sampath, S. (2019). Childhood IgA Vasculitis (Henoch Schonlein Purpura)-Advances and Knowledge Gaps. *Frontiers in Pediatrics*, 7, Article 257. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00257>
- [29] Özer, S., Kasap, T., Yılmaz, R., Sönmezgöz, E., & Ünüvar, Ş. (2015). Henoch-Schönlein Purpura in Children: Retrospective evaluation of 53 cases. *Journal of Contemporary Medicine*, 5, 152-156.
- [30] Park, C. W., Lim, I. S., Yun, S. W., Chae, S. A., Lee, N. M., & Yi, D. Y. (2016). Henoch-Schonlein purpura without typical lesions, presenting with gastrointestinal manifestations and kidney involvement following influenza – A case report. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 66(10), 1339-1342.
- [31] Piram, M., Maldini, C., Biscardi, S., De Suremain, N., Orzechowski, C., Georget, E., Regnard, D., Koné-Paut, I., & Mahr, A. (2017). Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture-recapture analysis: a population-based study. *Rheumatology*, 56(8), 1358-1366. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex158>
- [32] Farhadian, J. A., Castilla, C., Shvartsbeyn, M., Meehan, S. A., Neimann, A., & Pomeranz, M. K. (2015). IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Dermatology Online Journal*, 21(12), Article 13030/qt72p3m3q2.
- [33] Shim, J. O., Han, K., Park, S., Kim, G. H., Ko, J. S., & Chung, J. Y. (2018). Ten-year Nationwide Population-based Survey on the Characteristics of Children with Henoch-Schönlein Purpura in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 33(25), Article e174. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e174>
- [34] Su, H. W., Chen, C. Y., & Chiou, Y. H. (2018). Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schönlein purpura: a case report and review of the literature. *BMC Pediatrics*, 18(1), Article 157. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1117-8>
- [35] Wei, C. C., Lin, C. L., Shen, T. C., Li, T. C., & Chen, A. C. (2016). Atopic Dermatitis and Association of Risk for Henoch-Schönlein Purpura (IgA Vasculitis) and Renal Involvement Among Children: Results From a Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Medicine*, 95(3), Article e2586. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002586>

Шваннома шлунка (клінічний випадок)

С. М. Завгородній^{id A,E,F}, М. Б. Данилюк^{id *A,B,C,D}, М. А. Кубрак^{id B,C,D}, М. Ф. Щуров^{C,D}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

У статті описано клінічний випадок рідкісної доброякісної пухлини – шванноми шлунка.

Пацієнтка госпіталізована для планового оперативного втручання з приводу жовчокам'яної хвороби, інтраопераційно виявили пухлинне утворення. Операцію припинили для якіснішого обстеження хворої. Після дообстеження виконали радикальне лікування – пілорозберігальну резекцію шлунка. Гістологічне дослідження не дало вірогідної відповіді про структуру пухлини, що зумовило необхідність імуногістохімічної діагностики. За її результатами, клітини пухлини позитивні на виментин, білок S-100 і SOX-10, слабо позитивні на CD34. Усі клітини пухлини негативні на десмін, гладеньком'язовий актин, CD117/c-kit, Dog1, загальні цитокератини. Такий імунофенотип відповідає гастроінтестинальній шванномі.

Ключові слова:

шваннома шлунку, імуногістохімічне дослідження.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 881-884

*E-mail: em_de@ukr.net

Gastric schwannoma (a case report)

S. M. Zavorodnii, M. B. Danyliuk, M. A. Kubrak, M. F. Shchurov

The article describes a clinical case of a rare benign tumor of the stomach – schwannoma.

A patient was hospitalized for surgical treatment of cholelithiasis, but a tumor-like mass in the stomach was found intraoperatively. The surgery was stopped for meticulous examination of the patient. After further examination, radical treatment was performed – pylorus-preserving stomach resection. Histological examination did not reveal sufficient findings regarding the tumor structure, which required immunohistochemical diagnostics with the following results: the tumor cells showed positive staining for vimentin, protein S-100 and SOX-10, weak positive for CD34, but no staining for desmin, smooth muscle actin, CD117/c-kit, Dog1, pan-cytokeratin. The identified immunophenotype was indicative of gastrointestinal schwannoma.

Key words:

stomach, immuno-histochemistry.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (6), 881-884

Шваннома желудка (клинический случай)

С. Н. Завгородний, М. Б. Данилюк, М. А. Кубрак, Н. Ф. Щуров

В статье описан клинический случай редкостной доброкачественной опухоли – шванномы желудка.

Пациентка госпитализирована для планового оперативного лечения желчекаменной болезни, но интраоперационно обнаружили опухолевидное образование желудка. Операция остановлена для более качественного обследования больной. После дообследования провели радикальное лечение – пилоросохраняющую резекцию желудка. Гистологическое исследование не дало полноценного ответа о структуре опухоли, что обусловило необходимость иммуногистохимической диагностики. По ее результатам, клетки опухоли положительные на виментин, белок S-100 и SOX-10, слабо положительные на CD34. Все клетки опухоли негативны на десмин, гладкомышечный актин, CD117/c-kit, Dog1, общие цитокератины. Указанный иммунофенотип соответствует гастроинтестинальной шванномі.

Ключевые слова:

шваннома желудка, иммуногистохимическое исследование.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 881-884

Шваннома – пухлина, що розвивається з леммоцитів (шваннівських клітин), які утворюють власну оболонку аксона. Вперше пухлина описана Н. Verocay на початку ХХ століття [1].

Шваннома шлунка – дуже рідкісне захворювання. Серед усіх пухлинних захворювань на частку доброякісних припадає всього 0,5–5,0 %, частка шванном становить не більше ніж 0,2 % всіх пухлин шлунка, до 4,0 % з-поміж усіх доброякісних новоутворень. Утім серед усіх органів шлунково-кишкового тракту шванному найчастіше виявляють у ділянці шлунка, рідше – в ділянці товстого кишківника, як виняток – в ділянці тонкої кишки [1–3].

Найчастіша локалізація пухлини – на задній стінці тіла й антрального відділу шлунка. Ця пухлина частіше розвивається в жінок віком понад 60 років. Специфічної клінічної симптоматики немає; такі симптоми, як біль,

дискомфорт в епігастрії та нудота, визначають у менше ніж 50,0 % випадків. При екзофітному розвитку ця пухлина безсимптомно може досягати чималих розмірів, зазвичай її виявляють випадково під час обстеження або інтраопераційно.

За даними різних авторів, наголошують на складності діагностики цієї пухлини. Найефективнішим методом нині є комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія черевної порожнини, ультразвукове сканування (УЗС). Фіброгастроудоденоскопія (ФГДС) у низці випадків – неефективний метод діагностики, оскільки здебільшого слизова оболонка шлунка інтактна. Ще одна особливість діагностики – складність встановлення остаточного морфологічного діагнозу. Зазвичай необхідне імуногістохімічне дослідження для диференціювання з іншими неепітеліальними пухлинами та для встановлення остаточного гістологічного висновку [1,4].

Клінічний випадок

Пацієнтка Н., 62 роки, госпіталізована 03.02.2020 р. у клініку ТОВ «Візус» для планового оперативного втручання з діагнозом жовчкама'яна хвороба (ЖКХ), хронічний холецистит.

На догоспітальному етапі обстежена в обсязі: УЗС черевної порожнини (висновок – ЖКХ, хронічний холецистит, дифузні зміни підшлункової залози за типом хронічного панкреатиту), ФГДС (атрофічний гастрит, дуоденіт), рентгенографія грудної клітки (на момент огляду – без патології). За даними загальноклінічного та біохімічного аналізів крові відхилень від норми не виявили.

Під комбінованою інгаляційною анестезією зі штучною вентиляцією легень 03.02.2020 р. пацієнтці розпочали оперативне втручання, виконали стандартний доступ для відеотроакара над пупком, наклали пневмоперитонеум. Здійснили ревізію черевної порожнини. Під час огляду визначили, що печінка не збільшена, візуалізували жовчний міхур, не збільшений у розмірах, без ознак гострого запалення. Протягом огляду в ділянці тіла шлунка по малій кривизні виявили пухлиноподібне утворення екзофітного характеру росту, розміром до 60,0 мм на 40,0 мм, світло-жовтого кольору з чіткими контурами. Збільшені лімфовузли візуально не визначили. Враховуючи інтраопераційну знахідку, необхідність дообстеження для визначення обсягу оперативного втручання, операцію вирішили зупинити.

Післяопераційний період – без ускладнень. З пацієнткою провели бесіду з приводу знахідки та необхідності дообстеження для виконання радикального оперативного лікування. Хвору виписали 04.02.2020 р. з рекомендаціями щодо обсягу обстежень.

Повторно пацієнтку госпіталізували у клініку ТОВ «Візус» 03.03.2020 р. На догоспітальному етапі виконали КТ органів черевної порожнини: КТ-ознаки об'ємного ураження шлунка. По малій кривизні визначили вогнище м'якотканинної щільності, неправильної форми, розмірами 59,0 мм на 49,0 мм. Пухлина активно накопичує контраст.

Визначили поодинокі перигастральні лімфовузли по малій кривизні 7,0 мм, 6,0 мм і 12,0 мм на 10,0 мм. Діагностували ЖКХ, калькульозний холецистит, хронічний панкреатит. Ознаки вторинного ураження паренхіматозних органів не виявили. ФГДС: підслизове утворення середньої третини шлунка, (GIST?). Взята біопсія: фрагмент поліпу фундальних залоз шлунка з кістозною трансформацією та формуванням вираженої (+++) фолікулоподібної лімфомакрофагальної запальної інфільтрації в межах власної слизової (лімфоїдний псевдополіп).

Під комбінованою інгаляційною анестезією зі штучною вентиляцією легень 03.03.2020 р. виконали оперативне втручання. Інтраопераційно виявили: в середній третині тіла шлунка по малій кривизні щільне утворення розмірами до 60,0 мм на 40,0 мм; пухлина має чіткі контури, горбкувату поверхню. Оглянули регіонарні лімфатичні вузли, виявили лише один збільшений вузол по малій кривизні шлунка в ділянці новоутворення. Враховуючи результати обстежень та інтраопераційного огляду, хворій виконали пілорозберігальну резекцію шлунка за Макі–Шалімовим із лімфодисекцією по малій

кривизні та холецистектомію, для контролю встановили один дренаж у черевну порожнину.

Макроскопічний опис препарату: в ділянці середньої третини шлунка по малій кривизні – екзофітна пухлина з чіткими межами та вираженою капсулою, щільної консистенції, на перетині світло-жовтого кольору, однорідної структури без кальцинатів і некрозів. Визначили проростання всієї товщі стінки шлунка до слизової оболонки (рис. 1, 2).

Післяопераційний період – без ускладнень. Пацієнтці призначили збалансовану інфузійну терапію, антибіотикопрофілактику, стимуляцію перистальтики, знеболення – препарати декскетопрофену. Хвору виписали зі стаціонара на 5 добу післяопераційного періоду в задовільному стані. Шви зняли амбулаторно на 9 добу.

Гістологічний висновок отримали 11.03.2020 р.: зріпа веретенноклітинна пухлина стінки шлунка; необхідна імуногістохімічна верифікація; хронічний холецистит поза загостренням.

Мікроскопічний опис: у препараті – шматок стінки шлунка фундального типу, де в підслизовому шарі наявне вузлове утворення з чіткими межами, що складається з хаотично розташованих подовжених веретенноподібних клітин; клітинні утворення без ознак атипії, некроз клітин відсутній. Така будова утворення відповідає зрілій веретенноклітинній пухлині мезенхімального походження. У препаратах жирової клітковини лімфатичні вузли без особливостей гістологічної будови.

Імуногістохімічне дослідження від 24.03.2020 р.:

1. Cytokeratin (DAKO, клон AE1/AE3) – негативне забарвлення клітин пухлини;
2. CD34 Class II (DAKO, клон QBEnd 10) – слабе гетерогенне забарвлення клітин пухлини, позитивна реакція у стінці судин;
3. S100 (DAKO, поліклональний) – яскраве позитивне забарвлення клітин пухлини;
4. CD117/c-kit (Diagnostic BioSystems, поліклональний) – негативне забарвлення клітин пухлини, позитивна реакція у стінці судин;
5. Desmin (Diagnostic BioSystems, поліклональний) – негативне забарвлення клітин пухлини, позитивна реакція у стінці судин;
6. Actin Alpha SM (Diagnostic BioSystems, клон 1A4) – негативне забарвлення клітин пухлини, позитивна реакція у стінці судин;
7. Dog1 – негативне забарвлення клітин пухлини;
8. Rabbit anti-human SOX-10 Monoclonal Antibody (Clone EP268) – позитивне ядерне забарвлення клітин пухлини.

Для визначення гістогенезу утворення виконали імуногістохімічне дослідження. За його результатами, клітини пухлини позитивні на віментин, білок S-100 та SOX-10, слабкопозитивні на CD34. Усі клітини пухлини негативні на десмін, гладеньком'язовий актин, CD117/c-kit, Dog1, загальні цитокератини. Такий імунофенотип відповідає гастроінтестинальній шванномі, виключає ймовірну гастроінтестинальну стромальну пухлину та інші морфологічно схожі пухлини. Висновок: морфологічна будова пухлини шлунка та імунофенотип її клітин відповідають шванномі (код ICD-O – 9560/0).

Пацієнтку оглянули через 1 місяць після оперативного втручання: загальний стан задовільний, скарг немає.

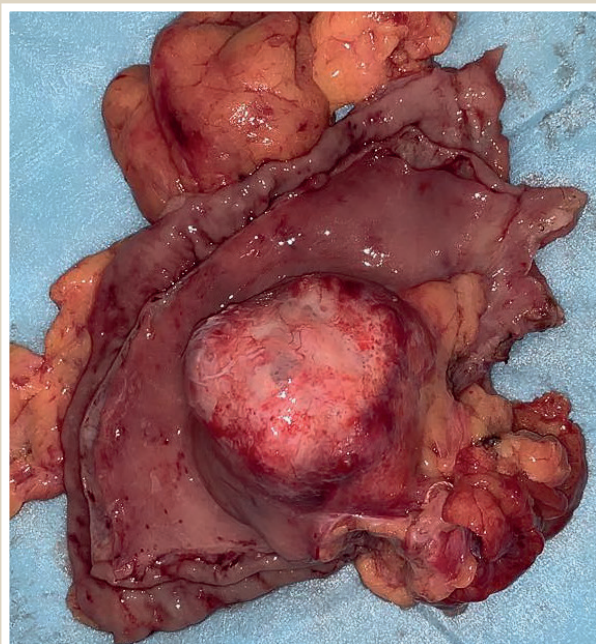


Рис. 1. Макропрепарат: вигляд пухлини ззовні.



Рис. 2. Макропрепарат: пухлина на перетині.

Виконали ФГДС: стан після оперативного втручання, гастро-гастроанастомоз, деформації шлунка немає, ознаки гастриту. Рентген-контрастне обстеження шлунка: пасаж задовільний, гастростаз не виявлений.

Висновки

1. Описано клінічний випадок інтраопераційної діагностики безсимптомної рідкісної доброякісної пухлини шлунка. Скасування запланованого оперативного втручання та дообстеження хворої дали змогу адекватно обрати тактику та обсяг операції – здійснити малотравматичне лікування без порушення анатомічної структури шлунка.

2. Патоморфологічна верифікація діагнозу доволі складна внаслідок схожості шванноми з гастроінтестинальними пухлинами шлунка. Під час диференційної діагностики найважливішу роль відіграє імуногістохімічне дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 06.05.2020

Після доопрацювання / Revised: 25.05.2020

Прийнято до друку / Accepted: 21.06.2020

Відомості про авторів:

Завгородній С. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3082-3406](https://orcid.org/0000-0003-3082-3406)

Данилюк М. Б., асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4515-7522](https://orcid.org/0000-0003-4515-7522)

Кубрак М. А., асистент каф. загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-4051-9336](https://orcid.org/0000-0003-4051-9336)

Щуров М. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Zavhorodnii S. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Danyliuk M. B., MD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kubrak M. A., MD, Assistant of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shchurov M. F., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Oncology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Завгородний С. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Данилюк М. Б., ассистент каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Кубрак М. А., ассистент каф. общей хирургии и последипломного хирургического образования, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Щуров Н. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. онкологии и онкохирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список литературы

- [1] Шваннома желудка / В. Ю. Скоропад и др. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2016. Т. 5. № 1. С. 63-65. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165163-65>
- [2] Appendicular schwannoma presenting as vague abdominal pain. / A. M. Alshamrani, R. A. Sairafi, A. M. Alzahrani, M. Abdel-Raheem. *Journal*

- of *Surgical Case Reports*. 2018. Vol. 2018. Issue 7. P. rjy149. <https://doi.org/10.1093/jscrijy149>
- [3] Schwannoma of the colon: A case report and review of the literature / W.-B. Wang et al. *Oncology Letters*. 2016. Vol. 11. Issue 4. P. 2580-2582. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4271>
- [4] Endosonographic Features of Gastric Schwannoma: A Single Center Experience / J. M. Yoon et al. *Clinical Endoscopy*. 2016. Vol. 49. Issue 6. P. 548-554. <https://doi.org/10.5946/ce.2015.115>

References

- [1] Skoropad, V. Yu., Mozerov, S. A., Dvinskikh, N. Yu., Dementiev, A. V., & Karpov, A. A. (2016). Shvannoma zheludka [Gastric schwannoma]. *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*, 5(1), 63-65. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165163-65> [in Russian].
- [2] Alshamrani, A. M., Sairafi, R. A., Alzahrani, A. M., & Abdel-Raheem, M. (2018). Appendicular schwannoma presenting as vague abdominal pain. *Journal of Surgical Case Reports*, 2018(7), Article rjy149. <https://doi.org/10.1093/jscrijy149>
- [3] Wang, W. -B., Chen, W. -B., Lin, J. -J., Xu, J. -H., Wang, J. -H., & Sheng, Q. -S. (2016). Schwannoma of the colon: A case report and review of the literature. *Oncology Letters*, 11(4), 2580-2582. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4271>
- [4] Yoon, J. M., Kim, G. H., Park, D. Y., Shin, N. R., Ahn, S., Park, C. H., Lee, J. S., Lee, K. J., Lee, B. E., & Song, G. A. (2016). Endosonographic Features of Gastric Schwannoma: A Single Center Experience. *Clinical Endoscopy*, 49(6), 548-554. <https://doi.org/10.5946/ce.2015.115>

Verrucous leukoplakia of the red border caused by the use of IQOS heated tobacco product (a case report)

H. I. Makurina^{ID}*^{A,F}, O. I. Makarchuk^{ID}^E, I. P. Dmytrenko^{ID}^C, A. V. Holovkin^{ID}^B,
I. A. Sokolovska^{ID}^G, A. S. Chornenka^{ID}^D

Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Aim. To analyze possibility of development and describe the clinical case of the red border verrucous leukoplakia caused by the use of IQOS heated tobacco product and HEETS sticks and propose personalized clinical, diagnostic and therapeutic algorithm of a patient management.

Materials and methods. Based on own observation, this article describes a clinical case of verrucous leukoplakia of the red border arising in a patient who used IQOS heated tobacco product and HEETS sticks. Clinical, laboratory, instrumental examination and treatment were performed on the basis of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the course of Dermatovenereology and Aesthetic Medicine of the Postgraduate Education Faculty of Zaporizhzhia State Medical University.

Results. The plaque-type verrucous leukoplakia of the red border was diagnosed based on clinical examination of the patient and diagnosis verification by means of laboratory examination and dermatoscopy. Considering the possible traumatic lesion, a high probability of the disease recurrence, patient's refusal of surgical treatment methods, the topical therapy for affected area with the use of combined drug containing glucocorticosteroid, antibacterial and antimycotic components was prescribed for 1 month followed by long-term therapy using 1 % pimecrolimus cream.

Conclusions. Based on the literature analysis, it was found out that IQOS heated tobacco product and HEETS sticks can promote the development of such manifestations of oxidative stress and endothelial dysfunction as inflammation, infection, fibrosis, oncologic pathology and become one of initiating agents for the occurrence of red border verrucous leukoplakia. The use of topical glucocorticosteroids combined with topical inhibitors of calcineurin can be proposed as an alternative to surgical methods of treatment for leukoplakia and it requires more detailed study.

Key words:

verrucous leukoplakia, precancerous conditions, IQOS, HEETS.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (6), 885-890

*E-mail:
makurinagalina1@gmail.com

Верукозна лейкоплакія червоної облямівки губ на тлі використання системи нагрівання тютюну IQOS (клінічний випадок)

Г. І. Макурина, О. І. Макачук, І. П. Дмитренко, А. С. Головкін, І. А. Соколовська, А. С. Чорненка

Мета роботи – проаналізувати можливість розвитку та описати клінічний випадок верукозної лейкоплакії червоної облямівки губ на тлі використання системи нагрівання тютюну IQOS і стіків HEETS; запропонувати персоніфікований клініко-діагностичний і терапевтичний алгоритм ведення пацієнта.

Матеріали та методи. Описали власне спостереження клінічного випадку хворої на верукозну лейкоплакію червоної облямівки нижньої губи, що розвинулася на тлі куріння з використанням системи нагрівання тютюну IQOS і стіків HEETS. Клінічне, лабораторне, інструментальне обстеження та лікування виконали на базі кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету.

Результати. На підставі клінічного обстеження пацієнта та верифікації діагнозу за допомогою лабораторного дослідження, дерматоскопії встановили діагноз верукозної лейкоплакії червоної облямівки нижньої губи, бляшкового типу. Враховуючи можливу травматизацію, високу ймовірність рецидиву захворювання, відмову пацієнтки від хірургічних методів лікування, призначили топічну терапію вогнища ураження з використанням комбінованого препарату, який містить глюкокортикостероїдний, антибактеріальний та антимікотичний компоненти, протягом 1 місяця з наступною тривалою терапією 1 % кремом пімеколімусу.

Висновки. За даними фахової літератури, система нагрівання тютюну IQOS і стіки HEETS можуть спричинити розвиток таких проявів окисного стресу й ендотеліальної дисфункції, як запалення, інфекція, фіброз, онкологічна патологія, а також стати одним із факторів виникнення лейкоплакії червоної облямівки губ. Застосування топічних глюкокортикостероїдів у поєднанні з топічними інгібіторами кальцієвину може бути альтернативою хірургічним методам терапії лейкоплакії.

Ключові слова:

верукозна лейкоплакія, передракові захворювання, IQOS, HEETS.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 6(123).
С. 885-890

Верукозная лейкоплакия красной каймы губ на фоне использования системы нагрева табака IQOS (клинический случай)

Г. И. Макурина, А. И. Макачук, И. П. Дмитренко, А. В. Головкин, И. А. Соколовская, А. С. Чёрненко

Цель работы – проанализировать возможность развития и описать клинический случай верукозной лейкоплакии красной каймы губ на фоне использования системы нагревания табака IQOS и стиков HEETS; предложить персонифицированный клинико-диагностический и терапевтический алгоритм ведения пациента.

Ключевые слова:

веррукозная лейкоплакия, предраковые заболевания, IQOS, HEETS.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 6(123). С. 885-890

Материалы и методы. Описано собственное наблюдение клинического случая больной веррукозной лейкоплакией красной каймы нижней губы, которая развилась на фоне курения с использованием системы нагрева табака IQOS и стиков HEETS. Клиническое, лабораторное, инструментальное обследование и лечение проведены на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины факультета последипломного образования Запорожского государственного медицинского университета.

Результаты. На основе клинического обследования пациента и верификации диагноза с помощью лабораторного обследования, дерматоскопии установлен диагноз веррукозной лейкоплакии красной каймы нижней губы, бляшечного типа. Учитывая возможную травматизацию, высокую вероятность рецидива заболевания, отказ пациентки от хирургических методов лечения, назначена топическая терапия очага поражения с использованием комбинированного препарата, содержащего глюкокортикостероидный, антибактериальный и антимикотический компоненты, в течение 1 месяца с последующей длительной терапией 1 % кремом пимекролимуса.

Выводы. По данным специализированной литературы, система нагрева табака IQOS и стики HEETS могут способствовать развитию таких проявлений окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, как воспаление, инфекция, фиброз, онкологическая патология, а также стать одним из факторов возникновения лейкоплакии красной каймы губ. Применение топических глюкокортикостероидов в сочетании с топическими ингибиторами кальциневрина может быть альтернативой хирургическим методам терапии лейкоплакии.

In recent years, Heat-Not-Burn tobacco products are actively used as an alternative to traditional tobacco smoking. IQOS (I Quit Ordinary Smoking) – is a new heating system of purified tobacco. It was developed by Phillip Morris International (PMI) in 2014. As declared by the manufacturer (PMI), IQOS heats specially prepared tobacco mixture below 350 °C such that an aerosol is produced instead of burning it with no fire and less smoke. This heated tobacco product works with three main components: tobacco stick (called HEETS or a HeatStick), IQOS holder and a charger. A user inserts the tobacco stick into the holder and the tobacco is heated with an electronic heating blade [1,2].

Using IQOS tobacco heating system (THS) gives no fire and less smoke as declared by the manufacturer, eliminating the undesirable effects of traditional tobacco products by reducing the levels of toxic chemicals. However, the heating temperature is sufficient for occurrence of pyrolytic reactions in aerosol, which is produced during the product use. Toxic substances (thermal decomposition products of propylene glycol, glycerin etc.), namely formaldehyde, acrolein, phenol, acetaldehyde, diacetyl, acetol (propionic aldehyde), furfural etc. are included in the aerosol. Concentration of these substances correlates with an increase in the product heating temperature (a study was conducted at the temperature of 180 °C, 200 °C, 220 °C) [3].

Using HEETS and IQOS, the mainstream aerosol contains higher concentrations of propylene glycol (240–850 µg/stick), acetol (140–260 µg/stick), glycerin (360 µg/stick) and acetaldehyde (210 µg/stick) as compared to traditional cigarettes: 11–28 µg/cigarette, 50–110 µg/cigarette, 18 µg/cigarette and 25–45 µg/cigarette, respectively. However, nicotine level generated by THS is different, and ranges from 1200 µg/stick to 1400 µg/stick, and it is 1900 µg/cigarette in a traditional cigarette [4].

Besides, after the use of purified tobacco, carbonization is occurred through pyrolysis. Following the recommendations and instructions of the manufacturer as to the product, charring of the tobacco plug as well as melting of the polymer-film filter are increased. Release of formaldehyde, cyanhydrin compounds (for example acetocyanhydrin) was observed at 90 °C, which is substantially lower than the maximum temperature reached in usual products usage, and that is the problem because these substances are toxic in small concentrations [5].

Information as to IQOS influence on health is rather limited. However, Noel J. Leigh et al. found out that metabolic activity and vitality of H292 bronchus epithelium cells were decreased during IQOS use in the same way as with the use of traditional cigarettes (in comparison with air control) [6]. Moreover, Sukhwinder Singh Sohal et al. have shown that the use of IQOS as well as traditional cigarettes is toxic for human bronchial epithelial cells (Beas-2B) and smooth muscle cells of respiratory tract. IQOS exposure induces release of interleukin-8, which is one of the main pro-inflammatory chemokines. There was a presence of mitochondrial dysfunction, which induces or worsens inflammatory process in lung tissue. IQOS provokes type 1 collagen and fibronectin induction by above-mentioned cells, enabling epithelial-mesenchymal transition that in its turn causes remodeling of lung tissue and pulmonary fibrosis. Considering this information, IQOS has potential for occurrence and increase in manifestations of oxidative stress and inflammation, infections, COPD, asthma as well as provocation of lung tissue fibrosis and cancer [7].

By studying on rats, Pooneh Nabavizadeh, Jiangtao Liu et al. revealed that in case of traditional cigarettes use as well as IQOS, the endothelial function of vessels is disturbed, that is the risk factor for cardio-vascular diseases occurrence, which are at the first place in mortality rate among adults in the world according to the World Health Organization data. Levels of nicotine and cotinine in the blood serum were considerably higher in rats exposed to IQOS in comparison with the traditional cigarette-exposed group [8].

In the same way as traditional cigarettes, IQOS heated tobacco products release significant levels of carcinogenic tobacco-specific nitrosamines (TSNA) such as nitrosamine-ketone, N-nitrosanornicotine, N-nitrosoanatabine and N-nitrosoanabasine. Although IQOS tobacco heated products release less concentrations of TSNA than traditional cigarettes, their quantity is considerably higher in comparison to the electronic cigarettes [9]. Above-mentioned nitrosamines are the most carcinogenic of the known tobacco-specific nitrosamines. Substantial evidence underlines the role of TSNA as the important causative factors for cancer of the lung, pancreas, esophagus, and oral cavity in individuals who use tobacco products [10].

Samuel James Brake et al. concluded that smoking (both traditional cigarettes and IQOS or electronic cigarettes) activates angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2)

receptor. The ACE2 receptor enables a human S protein cell-binding site for SARS-coronavirus (SARS-CoV) that contributes to easier person-to-person spread of the virus, prolonged persistence in an organism, protection against immunological surveillance mechanisms, thus making smokers vulnerable to Covid-19 and increasing an incidence of complicated course and mortality rate regardless of chosen smoking product [11].

Taking into account the multi-component chemical content of sticks and presence of toxic chemical substances in aerosol, a certain probability of skin pathology occurrence can be assumed due to IQOS heated tobacco products contact. Absence of observations described in the literature regarding this trend prompted us to focus attention on this problem and present a clinical case of verrucous leukoplakia of the red border (lower lip) development in an IQOS smoker.

Aim

To analyze possibility of development and describe the clinical case of the red border verrucous leukoplakia caused by the use of IQOS heated tobacco product and HEETS sticks and propose personalized clinical, diagnostic and therapeutic algorithm of a patient management.

Materials and methods

Based on own observation, this article describes the clinical case of verrucous leukoplakia of the red border arising in a patient who used IQOS heated tobacco product and HEETS sticks. Examination and treatment were performed on the basis of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the course of Dermatovenereology and Aesthetic Medicine of Postgraduate Education Faculty of Zaporizhzhia State Medical University and Municipal Institution "Zaporizhzhia Regional Dermatovenereological Clinical Dispensary" of Zaporizhzhia Municipal Council. Clinical, laboratory (general, biochemical) methods of examination and dermatoscopy were used to diagnose and follow-up.

Case report

The patient L, born in 1956, visited dermatovenereologist of Zaporizhzhia Regional Dermatovenereological Clinical Dispensary with the complaint of lesion area appearance on the lower lip accompanied by burning pain and insignificant itching. Past medical history revealed no relevant findings. On personal history, the patient reported of smoking since last 26 years and not being able to quit smoking. She had bronchial asthma attacks due to traditional tobacco smoking. On the advice of a doctor, she started to use HEETS sticks (Turquoise, Yellow, Amber) and IQOS heated tobacco product in order to change the traditional method of tobacco smoking since 01.12.2018, that caused stabilization of respiratory system condition, but in her opinion, it became the trigger for changes of the red border skin. After 4–5 months of every day use of IQOS, the affected area appeared on the lower lip. The lesion area increased in size gradually and started to disturb her.

In early May 2019, at the distance of approximately 1.0–1.5 cm from the left corner of the mouth on the lower lip in the zone of usual cigarette placing, a rash appeared



Fig. 1. Verrucous leukoplakia of the lower lip on examination (23.09.2019).



Fig. 2. Verrucous leukoplakia of the lower lip after prescribed treatment (24.10.2019).

in a form of rough skin (according to the patient's words) of 4–5 mm in diameter accompanied by burning and itching. The patient associated the rash occurrence with HEETS sticks and IQOS heated tobacco product as this zone was in a contact with the stick. Then the patient started to put the stick away from the affected left corner of the mouth to the right one, where the same rash appeared in several weeks. Within 3–4 weeks, the pathological process started to spread almost over the whole red border (lower lip). During further 3–4 months, the affected area started to be hardened.

During that time, the patient did not ask for professional medical aid and was not self-medicated. On examination, a milky-colored irregularly shaped plaque, 1–2 mm rising above the unchanged surface was found on the lower lip. The plaque was indurated with definite ruffled borders, clear limits, and rough surface (Fig. 1).

In order to verify the diagnosis, the following diagnostic methods were used. All the indicators of clinical blood and urine analyses, biochemical blood analysis were within normal physiological range. The culture from

the affected area scraping revealed no fungal elements. Serologic tests for lupus erythematosus detected neither anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) antibodies nor antinuclear antibodies (ANA). Dermatoscopy revealed no manifestations of cutaneous squamous cell carcinoma. Oncopathology was ruled out after the patient consultation with an oncologist.

As the patient flatly refused the biopsy with further histological examination as well as the surgical treatment, the following diagnosis was made: verrucous leukoplakia of the red border (lower lip), plaque type. Considering the possible traumatization, a risk of the mentioned neoplasm degeneration, the patient was prescribed topical therapy with combined drug containing glucocorticosteroid, antibacterial and antimycotic components and received a treatment regimen for a duration of one month as follows: 2 times daily within 7 days, further three weeks – 1 time per day (at bedtime).

Due to the fact that proposed therapy improved the patient's subjective state, reduced the affected area and its infiltration, the topical cream with 1 % pimecrolimus was prescribed to the affected area 2 times daily for 3 months with the purpose of the topical glucocorticosteroid drug discontinuation under continuing follow-up. The affected area practically did not disturb the woman and became more flat (Fig. 2). Dermatoscopic manifestations of oncopathology formation were absent. Since the patient kept her smoking and refused other methods of therapy, the clinical improvement was mitigated. The prescribed therapy with the use of 1 % pimecrolimus cream was planned to continue as well as further long-term clinical and dermatoscopic follow-up to examine the skin state.

Discussion

In case with the present patient, the epithelial skin cancer can be the most threatening diagnosis. Oral mucous membrane diseases are suspected of being precancerous as the tissue structural changes progress to squamous cell carcinoma over the years. One of the most common facultative precancerous diseases with a high rate of malignant transformation is leukoplakia [12]. Almost in 50 % of patients, leukoplakia progresses to oral cancer. The worldwide prevalence of leukoplakia is approximately 2 % among all oral mucous membrane and it occurs in 13 % of the red border diseases [13].

Leukoplakia is defined as an epithelial disease with hyperkeratosis of the oral mucous membrane and the red border accompanied by inflammation of the adjacent connective tissue and edema. The disease is a chronic gradually progressive condition, which develops under influence of endogenous and exogenous factors [14]. Among factors promoting the occurrence and development of leukoplakia, the following can be determined: chronic mechanical injury of the oral mucous membrane (dental prosthesis, tooth cusp etc.), unhealthy habits (smoking, alcohol abuse, putting small thing into the mouth – pencil, pen, nails etc.), contact with chemical substances (phenol, formaldehyde, iodine, bromine, gums, alkali), chronic stress, combined vitamin (vitamin A) and microelement deficiency, sexually transmitted diseases (syphilis), candidosis, HIV infection, ultraviolet radiation, chronic diseases of the gastrointestinal tract, neurodystrophic changes of mucous membranes, anemia, endocrine disorders (diabetes mellitus) etc. [15].

Regarding the presented clinical case, it should be specially emphasized that smokeless tobacco is considered as the reason of leukoplakia development in 8.4 % of cases [16], but the literature does not cover the description of clinical manifestations in oral mucous membrane diseases related to IQOS heated tobacco product and HEETS sticks.

Anatomical and topographic factors increasing the risk of malignant transformation of leukoplakia are the followings: size more than 200 mm, non-uniform texture, location on the tongue and/or the bottom of the oral cavity, *Candida Albicans* colonization or epithelial dysplasia, female sex, age more than 50 years, idiopathic leukoplakia, long existing leukoplakia [17,18]. Some of the listed factors were observed in our patient (sex, age) indicating the need for immediate prescription of therapy. The clinical forms of leukoplakia are the followings: simple (flat), verrucous (plaque and warty), erosive and ulcerous, hairy, candidal, soft (white sponge Pashkov nevus), Tappeiner leukoplakia [19]. The important clinical issue is the differential diagnostics between leukoplakia and hyperkeratotic form of lichen acuminatus, Bowen's disease, hyperplastic candidosis of the oral mucous membrane [19].

In order to improve diagnostic measures in addition to visual assessment of the affected area, the dermatoscopy, optical coherence tomography [20], pathomorphological examination giving an opportunity to choose both reasonable and individual treatment regimen, can be used as additional diagnostic methods.

Although leukoplakia does not have specific histological pattern and its diagnosis is based on visual examination, the biopsy is the gold standard for determination of epithelial dysplasia and malignant transformation of the affected areas providing a treatment strategy choice [13,16]. Histological examination reveals the following signs in specimens: hyperkeratosis, parakeratosis or acanthosis with or without epithelial dysplasia; thinning of basement membrane; presence of inflammatory area, edema and cellular infiltration in the derma [17,19].

In this case, based on the clinical examination and dermatoscopy, patient's flat refusal to perform the biopsy, the diagnosis of verrucous leukoplakia, plaque type was made.

The treatment strategy choice depends on the results of diagnostics and assessment of the general patient's condition, presence of comorbid pathology. Thus, the first line of a complex therapy is the correction of provoking factors (oral cavity sanitation, smoking cessation, eliminating the influence of toxic and chemical substances, selection of dental prosthesis according to shape, rational and correct dental care). It is recommended to prescribe vitamins A and E in form of applications and systemic use, correction of comorbid pathology, topical and systemic anti-inflammatory therapy, and sedative therapy [19].

If leukoplakia transforms into verrucous or erosive-ulcerous type, the first line therapy should be added with surgical treatment in form of complete excision within limits of normal tissues, electro- or cryodestruction with obligatory pathohistological examination. CO₂-laser ablation is also used. However, a large area of the affected zone, postoperative pain, edema and large scars often may be reasons for not choosing these methods of treatment. It

was also the case for the patient's refusal of any surgical procedures (biopsy, surgical removal) and incentive to seek therapeutic methods.

Today, topical and photodynamic therapy with photosensibilizing agents (5-aminolevulinic acid, fotolon) are also the perspective trends owing to the minimum risk of complications, side reactions, absence of recurrence and lower treatment costs [21]. Laser, i.e. coherent light, is effectively used as radiation source. For such purposes, semiconducting laser (for example, diode laser with wave length of 600–950 nm, argon laser – 448.0–514.5 nm) or solid-state laser (Nd/YAG-lasers 1064 nm, 532 nm, 355 nm or 266 nm) are used. As less expensive alternative, the powerful LEDs (wave length of 350–1100 nm) are also available which are portable and relatively cheap [22,23]. In our case, there was a lack of both physical and economic ability to use the beam therapy.

Despite the complexity of diagnosing leukoplakia of the oral mucous membrane and the red border, its timely detection and pathomorphological verification are the basis for rational and reasonable choice of the treatment strategy. For our patient, based on refusing to undergo surgical diagnostic and treatment methods, the chosen regimen of topical corticosteroids and calcineurin inhibitor application was beneficial in stabilization of the affected skin area, demonstrating the positive treatment results.

Conclusions

1. The literature review indicates that IQOS heated tobacco product and HEETS sticks are not less harmful in comparison with traditional tobacco products. The toxic substances content in aerosol can cause such signs of oxidative stress and endothelial dysfunction as inflammation, infections, fibrosis, and development of oncological pathology.

2. Use of IQOS heated tobacco product and HEETS sticks can be one of the provoking factors for occurrence of leukoplakia of the oral mucous membrane and the red border.

3. The use of topical glucocorticosteroids combined with topical calcineurin inhibitors can be proposed as an alternative to surgical methods of leukoplakia treatment and requires more detailed study.

Conflicts of interests: authors have no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Надійшла до редакції / Received: 30.06.2020

Після доопрацювання / Revised: 06.07.2020

Прийнято до друку / Accepted: 14.07.2020

Information about authors:

Makurina H. I., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-5865-1901](https://orcid.org/0000-0002-5865-1901)

Makarchuk O. I., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-4031-2207](https://orcid.org/0000-0002-4031-2207)

Dmytrenko I. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-3293-2748](https://orcid.org/0000-0002-3293-2748)

Holovkin A. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0002-7873-6910](https://orcid.org/0000-0002-7873-6910)

Sokolovska I. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Hygiene and Ecology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5664-2382](https://orcid.org/0000-0002-5664-2382)

Chormenka A. S., MD, Resident of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of Postgraduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0003-0248-9789](https://orcid.org/0000-0003-0248-9789)

Відомості про авторів:

Макуріна Г. І., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Макарчук О. І., д-р мед. наук, доцент каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Дмитренко І. П., канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Головкін А. В., канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Соколовська І. А., канд. мед. наук, доцент каф. загальної гігієни та екології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Чорненко А. С., лікар-інтерн каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Макурина Г. И., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Макарчук А. И., д-р мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Дмитренко И. П., канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Головкин А. В., канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Соколовская И. А., канд. мед. наук, доцент каф. общей гигиены и экологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Чёрненко А. С., врач-интерн каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Başaran, R., Güven, N. M., & Eke, B. C. (2019). An Overview of iQOS® as a New Heat-Not-Burn Tobacco Product and Its Potential Effects on Human Health and the Environment. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), 371-374. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2018.79095>

- [2] Glantz, S. A. (2018). Heated tobacco products: the example of IQOS. *Tobacco Control*, 27(Suppl. 1), s1-s6. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054601>
- [3] Cancelada, L., Sleiman, M., Tang, X., Russell, M. L., Montesinos, V. N., Litter, M. I., Gundel, L. A., & Destailats, H. (2019). Heated Tobacco Products: Volatile Emissions and Their Predicted Impact on Indoor Air Quality. *Environmental science & technology*, 53(13), 7866-7876. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b02544>
- [4] Uchiyama, S., Noguchi, M., Takagi, N., Hayashida, H., Inaba, Y., Ogura, H., & Kunugita, N. (2018). Simple Determination of Gaseous and Particulate Compounds Generated from Heated Tobacco Products. *Chemical Research in Toxicology*, 31(7), 585-593. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00024>
- [5] Davis, B., Williams, M., & Talbot, P. (2019). IQOS: evidence of pyrolysis and release of a toxicant from plastic. *Tobacco Control*, 28(1), 34-41. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2017-054104>
- [6] Leigh, N. J., Tran, P. L., O'Connor, R. J., & Goniewicz, M. L. (2018). Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells. *Tobacco Control*, 27(Suppl. 1), s26-s29. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054317>
- [7] Sohal, S. S., Eapen, M. S., Naidu, V., & Sharma, P. (2019). IQOS exposure impairs human airway cell homeostasis: direct comparison with traditional cigarette and e-cigarette. *ERJ Open Research*, 5(1), Article 00159-2018. <https://doi.org/10.1183/23120541.00159-2018>
- [8] Nabavizadeh, P., Liu, J., Havel, C. M., Ibrahim, S., Derakhshandeh, R., Jacob Iii, P., & Springer, M. L. (2018). Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tobacco Control*, 27(Suppl. 1), s13-s19. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054325>
- [9] Leigh, N. J., Palumbo, M. N., Marino, A. M., O'Connor, R. J., & Goniewicz, M. L. (2018). Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. *Tobacco Control*, 27(Suppl. 1), s37-s38. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054318>
- [10] Konstantinou, E., Fotopoulou, F., Drosos, A., Dimakopoulou, N., Zagoriti, Z., Niarchos, A., Makrynioti, D., Kouretas, D., Farsalinos, K., Lagoumintzis, G., & Poulas, K. (2018). Tobacco-specific nitrosamines: A literature review. *Food and Chemical Toxicology*, 118, 198-203. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.05.008>
- [11] Brake, S. J., Barnsley, K., Lu, W., McAlinden, K. D., Eapen, M. S., & Sohal, S. S. (2020). Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *Journal of Clinical Medicine*, 9(3), Article 841. <https://doi.org/10.3390/jcm9030841>
- [12] Maia, H. C., Pinto, N. A., Pereira, J., de Medeiros, A. M., da Silveira, É. J., & Miguel, M. C. (2016). Potentially malignant oral lesions: clinicopathological correlations. *Einstein*, 14(1), 35-40. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082016AO3578>
- [13] Borysenko, A., & Kolenko, J. (2017). Sovremenniy podkhod k diagnostike leukoplakii slizistoi obolochki polosti rta [Modern approaches to diagnostics of oral leukoplakia]. *Science yesterday, today, tomorrow: Proceedings of the XLIV International scientific-practical conference. (Issue 3, pp. 26-34). Izd. ANS «SibAK».* [in Russian].
- [14] Syomkin, V. A., Rabinovich, O. F., Babichenko, I. I., & Bezrukov, A. A. (2017). Leikoplakiya: klinicheskii i patomorfologicheskii diaгноз [Leukoplakia: clinical and pathological diagnosis]. *Stomatologiya*, (1), 72-76. <https://doi.org/10.17116/stomat201796172-76> [in Russian].
- [15] Kolenko, Yu. (2016). Rol chynnykiv ryzyku v rozvytku peredrakovykh zakhvoriuvan slyzovoi obolonky porozhnyny rota [Role of risk factors for development of precancerous diseases of the oral mucosa]. *Sovremennaya stomatologiya*, (1), 53-56. [in Ukrainian].
- [16] Irani, S. (2016). Pre-Cancerous Lesions in the Oral and Maxillofacial Region: A Literature Review with Special Focus on Etiopathogenesis. *Iranian Journal of Pathology*, 11(4), 303-322.
- [17] Mohammed, F., & Fairuzekhan, A. T. (2020). *Oral Leukoplakia*. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- [18] Speight, P. M., Khurram, S. A., & Kujan, O. (2018). Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(6), 612-627. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.12.011>
- [19] Kostina, I. N., Epishova, A. A., Grigor'ev, S. S., Chernysheva, N. D., & Sorokoumova, D. V. (2019). *Predrakovye zabolevaniya slizistoi obolochki polosti rta, krasnoi kaimy gub i kozhi litsa [Pre-cancer diseases of the mucous membrane of the oral cavity, red border of the lips and facial skin]*. Izdatel'skii Dom «TIRAZh». [in Russian].
- [20] Syomkin, V. A., Rabinovich, O. F., Agapitova, L. P., Bezrukov, A. A., & Babichenko, I. I. (2018). Diagnosticheskaya tsennost' metoda kogerentnoi tomografii u bol'nykh s leukoplakiei slizistoi obolochki rta [Diagnostic value of optical coherence tomography for oral leukoplakia assessment]. *Stomatologiya*, (1), 37-39. <https://doi.org/10.17116/stomat201897137-39> [in Russian].
- [21] Istomin, Yu. P., Artemyeva, T. P., & Tzerkovsky, D. A. (2016). Fotodinamicheskaya terapiya leukoplakii slizistoi obolochki polosti rta s fotosensibilizatorom fotolon [Photodynamic therapy with photosensitizer photolon for oral leukoplakia]. *Biomedical Photonics*, 5(2), 13-20. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2016-5-2-13-20> [in Russian].
- [22] Chen, Q., Dan, H., Tang, F., Wang, J., Li, X., Cheng, J., Zhao, H., & Zeng, X. (2019). Photodynamic therapy guidelines for the management of oral leukoplakia. *International Journal of Oral Science*, 11(2), Article 14. <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0047-0>
- [23] Bogomolov, A. Ye. (2018). Characteristic of nicotine delivery devices – electronic cigarettes – as a tool to fight against tobacco dependence. *Zaporozhye medical journal*, 20(2), 275-279. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.2.125528>