

Запорожский медицинский журнал



Том 22, № 3(120), май – июнь 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 (Таллин, 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. Netazhenko (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 наукометрические базы данных. Статьи рецензируются по процедуре Double-blind.

Лицензия Creative Commons



Рекомендован к печати

Учёным советом ЗГМУ,
протокол № 9 от 29.05.2020 г.
Подписан в печать
04.06.2020 г.

Редакция:

Начальник редакционно-издательского отдела
В. Н. Миклашевский
Литературный редактор
О. С. Савеленко
Технический редактор
Ю. В. Полулан
Верстка А. Н. Писарева

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,
тел. (061) 220-42-29.
Свидетельство о госрегистрации
АОО №198468 от 01.07.1999 г.
Формат 60x84/8.
© Бумага мелованная,
бескислотная. Усл. печат. л. 6.
Тираж 200 экз. Зак. № 5/20.

Zaporozhye Medical Journal

Volume 22 No. 3 May – June 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

Каніщева О. В., Шоп І. В., Тихонова Т. М., Іманова Н. І., Починська М. В.

Особливості варіабельності артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі різних режимів гіпотензивної терапії

Єгорова М. С., Красненков Д. С., Гурьянов В. Г., Кондратюк В. Є.

Дослідження діагностичного значення довжини теломер у пацієнтів із церебральним атеросклерозом

Никоненко О. С., Никоненко А. О., Чмуть К. О., Осауленко В. В.

Оцінювання ступеня кальцинозу коронарних артерій методом МСКТ серця в пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D і гомоцистеїну

Орленко В. Л., Тронько М. Д.

Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет

Федоренко С. М., Вітомський В. В., Лазарева О. Б., Дорошенко Е. Ю., Вітомська М. В., Онопрієнко І. В.

Якість життя за EQ-5D-5L та особливості її динаміки в пацієнтів ортопедичного профілю амбулаторної програми фізичної терапії

Фищенко Я. В., Рой И. В., Кравчук Л. Д., Жарова И. А.

Метод эпидурального адгезиолиза в лечении нейрокомпрессионного болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника

Швець А. В., Подолян Ю. В., Голінько М. І.

Особливості відновлення функціонального стану військовослужбовців після черепно-мозкової травми, що поєднана з акубаротравмою

Милиця М. М., Стебляно В. В., Олійник Т. В.

Вплив інсулінорезистентності на перебіг післяопераційного періоду у хворих після накладання товстокишкового анастомозу

Кебало Д. І., Мирошникова Н. П., Шершнева О. П., Пашченко С. Н., Званцева Э. Д.

Діагностика предопухольових захворювань молочної залози

Марушко Ю. В., Злобинець А. С., Гичка С. Г., Гищак Т. В., Хомич О. В., Гриневич І. В.

Клініко-інструментальні та морфологічні паралелі при поєднанні хронічного гастроудоденіту й первинної артеріальної гіпертензії в дітей

Original research

290

Kanishcheva O. V., Shop I. V., Tykhonova T. M., Imanova N. I., Pochynska M. V.

Some features of blood pressure variability in patients with arterial hypertension in various modes of antihypertensive therapy

296

Yehorova M. S., Krasnienkov D. S., Hurianov V. H., Kondratiuk V. Ye.

Study of the diagnostic significance of telomere length in patients with cerebral atherosclerosis

303

Nykonenko O. S., Nykonenko A. O., Chmul K. O., Osaulenko V. V.

The evaluation of the coronary arteries calcification degree by the method of cardiovascular MSCT in patients with vitamin D and homocysteine metabolism disturbance

309

Orlenko V. L., Tronko M. D.

Clinical and biochemical markers of joint damage in patients with diabetes mellitus

315

Fedorenko S. M., Vitomskiy V. V., Lazarieva O. B., Doroshenko E. Yu., Vitomska M. V., Onopriienko I. V.

Quality of life using the EQ-5D-5L and the features of its dynamics among the orthopedic profile patients in outpatient program of physical therapy

323

Fishchenko Ia. V., Roy I. V., Kravchuk L. D., Zharova I. O.

Method of epidural adhesiolysis in the treatment of neurocompression pain syndrome of the lumbosacral spine

329

Shvets A. V., Podolian Yu. V., Holinko M. I.

Features of functional state restoration among military personnel after traumatic brain injury combined with acubarotrauma

338

Mylytsia M. M., Steblianko V. V., Oliinyk T. V.

Influence of insulin resistance on postoperative period course in patients after colonic anastomosis

344

Kevalo D. I., Miroshnykova N. P., Shershniyova O. P., Pashchenko S. M., Zvantseva E. D.

Diagnosis of precancerous lesions of the breast

350

Marushko Yu. V., Zlobynets A. S., Hychka S. H., Hyshchak T. V., Khomych O. V., Hrynevych I. V.

Clinical, instrumental and morphological parallels in combination of chronic gastroduodenitis and primary hypertension in children

Оригинальные исследования

**Михалюк Є. Л., Сиволап В. В., Гуніна Л. М.,
Потапенко М. С., Аль Д. Каддах**

Асоціація ЕКГ-феноменів ранньої реполяризації і «Т-infantile» з вегетативною регуляцією серцевого ритму в юних спортсменів

Гребенюк Л. В.

Забезпеченість вітаміном D у дітей із назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

**Горбатюк О. М., Пашченко Ю. В., Момотов А. О.,
Пашченко К. Ю.**

Повторні хірургічні втручання в лікуванні гострого апендициту в дітей

Аряев М. Л., Усенко Д. В.

Оцінювання та вибір режимів високочастотної осциляції грудної клітки в дітей із позалікарняною пневмонією на основі пульсоксиметрії

Возний О. В., Шумна Т. Є., Лепетченко Є. С.

Дослідження поширеності та інтенсивності карієсу в дітей із бронхіальною астмою

**Афанасьєва І. А., Хайтович М. В., Потаскалова В. С.,
Андрущенко І. В., Євмінов В. В., Куделя І. А.**

Поширеність патології постави в учнів (результати популяційного дослідження з використанням комп'ютеризованої фото-геометричної програми «Постава»)

Громова А. М., Бережна В. А.

Акушерські й антенатальні фактори ризику затримки внутрішньоутробного росту плода (ретроспективний аналіз)

Лінська К. І.

Час реакції респондентів на окремі пункти опитувальника Derogatis як діагностичний маркер депресивних розладів

Обзоры

**Солейко Д. С., Горбатюк О. М., Солейко Н. П.,
Солейко В. В.**

Сучасні принципи діагностики хвороби Крона в дітей

Матейко Г. Б., Веприк Т. В., Горбаль Н. Б.

Лікування пацієнтів із герпетичною інфекцією за принципами доказової медицини

**Кухтенко Г. П., Попова Т. В., Гладух Є. В.,
Кухтенко О. С.**

Порівняльний аналіз карбомерних полімерів для фармацевтичної та косметичної практики

Original research

356

**Mykhaliuk Ye. L., Syvolap V. V., Hunina L. M.,
Potapenko M. S., Al D. Kaddah**

Association of ECG early repolarization phenomena and “T-infantile” with autonomic regulation of the heart rhythm in young athletes

363

Hrebeniuk L. V.

Vitamin D status in children with nasopharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease

371

**Horbatiuk O. M., Pashchenko Yu. V., Momotov A. O.,
Pashchenko K. Yu.**

Reoperations in the treatment of acute appendicitis in children

378

Aryayev M. L., Usenko D. V.

Evaluation and selection of high-frequency chest wall oscillation modes in children with community-acquired pneumonia based on pulse oximetry

384

Voznyi O. V., Shumna T. Ye., Lepetchenko Ye. S.

Prevalence and intensity study of dental caries in children with bronchial asthma

389

**Afanasieva I. O., Khaitovych M. V., Potaskalova V. S.,
Andrushchenko I. V., Yevminov V. V., Kudelia I. A.**

The prevalence of posture pathology in school-aged children (results of a population-based study with the use of the computerized photo-geometric program “Posture”)

395

Hromova A. M., Berezhna V. A.

Obstetric and antenatal risk factors for intrauterine growth restriction

402

Linska K. I.

Response time of respondents to separate points of the Derogatis questionnaire as a diagnostic marker of depressive disorders

Review

411

**Soleiko D. S., Horbatiuk O. M., Soleiko N. P.,
Soleiko V. V.**

Modern principles of Crohn’s disease diagnosis in children

420

Mateiko H. B., Vepryk T. V., Horbal N. B.





Treatment of patients with herpetic infection on the principles of evidence-based medicine

431

**Kukhtenko H. P., Popova T. V., Gladukh Ie. V.,
Kukhtenko O. S.**

Comparative analysis of carbomer polymers for pharmaceutical and cosmetic practice

Some features of blood pressure variability in patients with arterial hypertension in various modes of antihypertensive therapy

O. V. Kanishcheva *1,A-D, I. V. Shop 1,A,C,D, T. M. Tykhonova^{1,C,F}, N. I. Imanova ^{2,B,E},
M. V. Pochynska ^{1,B}

¹V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine, ²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 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:

arterial hypertension, chronotherapy, blood pressure variability, ambulatory blood pressure monitoring.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 290-295

*E-mail: elena.petrenko@karazin.ua

Aim. The study objective was to compare different timing modes of hypertension medications dosing in patients with arterial hypertension in relation to blood pressure level and variability.

Materials and methods. The study included 103 subjects with previously diagnosed AH in whom 24h ambulatory blood pressure monitoring records of adequate quality were obtained. Participants were stratified to three groups based on timing of hypertension medications dosing – morning dosing (group 1), bedtime dosing (group 2), and as needed (group 3). The last one included patients with low compliance of prescribed medications and irregular antihypertensive drugs intake. The systolic and diastolic blood pressure variability indices – standard deviation (VAR1) and root-mean-square value of the difference between consecutive blood pressure measurements (VAR2) were calculated. The Kruskal-Wallis ANOVA or χ^2 -test, as appropriate, was used to compare the groups. A two-sided P value <0.05 was considered statistically significant. Analysis of data included corrections for multiple comparisons.

Results. Statistically significant differences were found in mean 24-h diastolic blood pressure values between groups 1 and 3, 2 and 3 ($P = 0.02$), awake mean diastolic blood pressure values between groups 1 and 3 ($P = 0.03$) and for VAR1 night-time systolic blood pressure between groups 1 and 3, 2 and 3 ($P < 0.05$). There were no significant differences between any of the studied parameters between the groups with the morning and evening dosing of antihypertensive drugs.

Conclusions. Treatment mode does not significantly affect the short-term variability of blood pressure, determined by the standard deviation from the mean blood pressure and the root-mean-square value of the difference between consecutive blood pressure measurements for a given time period.

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, хронотерапія, варіабельність артеріального тиску, добуве моніторування артеріального тиску.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 290-295

Особенности вариабельности артериального тиску у хворих на артеріальну гіпертензію на тлі різних режимів гіпотензивної терапії

О. В. Канищева, І. В. Шоп, Т. М. Тихонова, Н. І. Іманова, М. В. Починська

Мета роботи – визначити ступінь впливу різних режимів гіпотензивної терапії на досягнення цільових значень і показники варіабельності артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 103 пацієнти із раніше діагностованою артеріальною гіпертензією. Усім хворим виконали добуве моніторування артеріального тиску. Учасників поділили на групи залежно від часу приймання медикаментів: група 1 – пацієнти, які приймали гіпотензивні препарати 1 раз на день у першій половині дня; група 2 – хворі, які приймали хоча б один гіпотензивний препарат увечері, після 18.00; група 3 – пацієнти, які приймали гіпотензивні препарати епізодично, за потреби. Групи дослідження зіставні за статтю, віком. Варіабельність артеріального тиску оцінювали за допомогою індексів: VAR1 – стандартне відхилення від середнього значення артеріального тиску для конкретного періоду; VAR2 – середньоквадратичне значення різниці між послідовними вимірюваннями артеріального тиску. Групи порівнювали методом дисперсійного аналізу Краскела–Волліса, для якісних ознак розраховували критерій χ^2 Пірсона з поправкою Сйтса.

Результати. Статистично значущі відмінності виявили для середніх значень діастолічного артеріального тиску за 24 год між групами 1 і 3, 2 і 3 ($p = 0,02$) і в період денної активності між групами 1 і 3 ($p = 0,03$), а також для VAR1 систолічного артеріального тиску в нічний період між групами 1 і 3, 2 і 3 ($p < 0,05$). Між групами з ранковим і вечірнім прийманням гіпотензивних препаратів не встановили вірогідні відмінності за жодним із параметрів, що визначали.

Висновки. Режим терапії не має вірогідного впливу на короткострокову варіабельність артеріального тиску, яку визначали за допомогою стандартного відхилення від середнього значення артеріального тиску й середньоквадратичного значення різниці між послідовними вимірюваннями артеріального тиску для конкретного часового проміжку.

Особенности вариабельности артериального давления у больных артериальной гипертонией на фоне различных режимов гипотензивной терапии

Е. В. Канищева, И. В. Шоп, Т. М. Тихонова, Н. И. Иманова, М. В. Починская

Цель работы – определить степень влияния различных режимов гипотензивной терапии на достижение целевых значений и показатели вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией.

Материалы и методы. В исследование включили 103 пациентов с ранее диагностированной артериальной гипертензией. Всем пациентам проведено суточное мониторирование артериального давления. Участников поделили на 3 группы в зависимости от времени приема медикаментов: группа 1 – пациенты, принимающие гипотензивные препараты 1 раз в день в первой половине дня; группа 2 – больные, принимающие хотя бы один гипотензивный препарат вечером, после 18.00; группа 3 – пациенты, принимающие гипотензивные препараты эпизодически, по требованию. Изучаемые группы сопоставимы по полу и возрасту пациентов. Вариабельность артериального давления оценивали с помощью индексов: ВАР1 – стандартное отклонение от среднего значения артериального давления для данного временного периода; ВАР2 – среднеквадратичное значение разности между последовательными измерениями артериального давления. Группы сравнивали методом дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса, для качественных признаков рассчитывали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса.

Результаты. Статистически значимые различия установлены для средних значений диастолического артериального давления за 24 ч между группами 1 и 3, 2 и 3 ($p = 0,02$) и в период дневной между группами 1 и 3 ($p = 0,03$), а также и для ВАР1 систолического артериального давления в ночной период между группами 1 и 3, 2 и 3 ($p < 0,05$). Между группами с утренним и вечерним приемом гипотензивных препаратов значимые различия ни по одному из изучаемых параметров не обнаружены.

Выводы. Режим терапии не оказывает существенного влияния на краткосрочную вариабельность артериального давления, определяемую при помощи стандартного отклонения от среднего значения артериального давления и среднеквадратичного значения разности между последовательными измерениями артериального давления для данного временного периода.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронотерапия, вариабельность артериального давления, суточное мониторирование артериального давления.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 290-295

Arterial hypertension (AH) is one of the leading causes of cardiovascular disease (CVD) mortality in the world [1,2]. Despite the advances of modern science and a wide choice of antihypertensive drugs, some questions of effective management of patients with hypertension remain of current interest today in medicine. According to International Society of Hypertension, only in 60 % of treated patients with AH have their blood pressure (BP) controlled [3]. The degree of target organs damage depends not only on the office BP level. It much more closely correlates with the mean night-time BP according to ambulatory BP monitoring (ABPM) data, as well as with the type of daily BP profile [4]. One of the methods for normalizing these indicators is chronotherapy, which in relation to AH is defined as taking at least one antihypertensive drug at bedtime. According to the results of some studies, in patients with hypertension, including those with concomitant pathologies such as diabetes mellitus, chronic kidney disease and obstructive sleep apnea, taking at least one antihypertensive drug at bedtime improves BP control, normalizes daily BP profile and reduces the risk of cardiovascular complications and mortality, compared with patients taking antihypertensive therapy once in the morning [5–7]. Increased blood pressure variability is currently considered as another risk factor for target organ damage and cardiovascular complications in patients with hypertension [8–10].

Aim

The aim of our study was to determine the various modes of antihypertensive therapy efficiency in terms of hypotensive medications dosing timing in the achievement of target BP levels and short-term BP variability according to the ABPM data in patients with AH

Materials and methods

Patients with AH were examined on the basis of Kharkiv Out-patient Clinic No. 24. An inclusion criterion was previously diagnosed AH in patients older than 40 years.

103 patients between 41 and 78 years of age, median 61, were enrolled. All the patients signed informed consent.

Exclusion criteria were hemodynamically significant valvular heart disease, cardiomyopathies of any origin, heart failure (HF) III-IV functional class (FC) by NYHA, any acute condition (infection, trauma, surgery) within the previous 3 months, chronic decompensated or acute illness, cancer, as well as any circumstances that could hinder the ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) implementation.

The study involved 32 men (31 %) and 71 women (69 %). HF was diagnosed in the 77 cases (75 %): HF I FC was determined in 31 patients (30 %), II FC – 42 (41 %); coronary heart disease (CHD) – 81 cases (79 %): stable angina (I–III FC) – 15 (15 %), postinfarction cardiosclerosis (PICS) – 5 (5 %), focal atherosclerotic cardiosclerosis (ACS) – 64 (62 %). Acute cerebrovascular events in anamnesis had 6 (6 %) patients.

The study participants were divided into 3 groups, depending on the mode of antihypertensive therapy: group 1 – patients who received antihypertensive drugs once daily, in the morning; group 2 – patients who received at least one antihypertensive drug at bedtime; group 3 – patients with low antihypertensive treatment compliance. Studied groups were comparable by sex and age.

All the patients were under standard antihypertensive therapy, in form of mono- or combined therapy, recommended by Ukrainian Association of Cardiologists 2016: angiotensin converting enzyme inhibitors – enalapril (5–20 mg/day), lisinopril (5–30 mg/day), perindopril (2–5 mg/day); angiotensin receptors blockers – valsartan (80–320 mg/day), losartan (50–100 mg/day); diuretics – hydrochlorothiazide (6.25–25.00 mg/day), indapamide (1.25–2.50 mg/day); calcium channels blockers – amlodipine (5–10 mg/day), lecardinipine (10 mg/day); beta-blockers – bisoprolol (2.5–10.0 mg/day), nebivolol (2.5–7.5 mg/day). Combined therapy prevailed over monotherapy in all groups and amounted to 57 % in group 1, 70 % in group 2, 71 % in group 3. Studied groups were comparable by a percentage of mono- and combined therapy.

All the patients underwent ABPM using the computer system "Cardiosens" (KhAI Medica, Ukraine) with an oscillometric method of BP measurement. The mean values of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) were estimated at different periods of monitoring. The periods of day and night

Table 1. Levels of blood pressure, M, Me, [min–max] (mmHg)

Groups	Group 1, n = 46	Group 2, n = 43	Group 3, n = 14	P
Office BP				
SBP				0.564
M	142	140	147	
Me	140	140	148	
[min–max]	[105–220]	[110–185]	[125–180]	
DBP				0.053
M	87	86	94	
Me	83	90	98	
[min–max]	[65–120]	[60–120]	[70–110]	
ABPM, 24-hours				
SBP				0.10
M	132	133	139	
Me	129	129	140	
[min–max]	[101–190]	[104–163]	[125–155]	
DBP				0.02
M	78	78	85	
Me	77	78	86	
[min–max]	[57–100]	[60–105]	[74–94]	
ABPM, awake BP				
SBP				0.09
M	135	136	142	
Me	132	132	142	
[min–max]	[104–193]	[107–166]	[130–155]	
DBP				0.03
M	80	81	88	
Me	80	82	89	
[min–max]	[60–101]	[62–107]	[75–99]	
ABPM, nighttime BP				
SBP				0.45
M	122	123	128	
Me	121	123	125	
[min–max]	[89–184]	[89–158]	[105–166]	
DBP				0.30
M	69	69	73	
Me	69	68	73	
[min–max]	[48–94]	[50–97]	[58–88]	
ABPM, morning BP				
SBP				0.34
M	133	135	138	
Me	132	133	142	
[min–max]	[101–181]	[102–173]	[110–154]	
DBP				0.23
M	80	82	86	
Me	80	82	87	
[min–max]	[58–104]	[58–114]	[64–105]	

were determined by a patient’s diary. The degree of sleep-time relative BP decline was calculated using the formula:

$$(100 \times [\text{mean awake BP} - \text{mean asleep BP}] / \text{mean awake BP}).$$

Depending on the value of this ratio, the following types of daily BP profile were defined:

“dipper” – physiological decrease in BP during the night – sleep-time relative BP decline more than 10 %;

“nondipper” – the lack of BP reduction at night, sleep-time relative BP decline <10 % [11].

The presence of night and morning hypertension, as well as SBP and DBP variability indices were estimated. BP variability was assessed using the following indices: VAR1 – the standard deviation from the mean

BP value for a given time period; VAR2 – the root-mean-square value of the difference between consecutive BP measurements.

Data were expressed as percentages (P), mean (M), median (Me), minimum (min) and maximum (max). Analysis of the variables was carried out using Kruskal–Wallis ANOVA or χ^2 -test, as appropriate, with corrections for multiple comparisons. A two-sided P value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The office means of SBP in all 3 groups exceeded the recommended threshold [12]. Office DBP means in groups 1 and 2 corresponded to the category of high normal blood pressure, and in group 3 was higher than 90 mmHg. According to the ABPM data, the mean 24-h, daytime and nighttime SBP values in all studied groups exceeded the recommended target levels and only in the morning period – two hours after awakening – corresponded to the allowable values [13]. The mean DBP values in groups 1 and 2 did not exceed the normative values during all periods. In group 3, the mean DBP value was higher than the recommended one during the entire monitoring period (Table 1).

Statistically significant differences were found for mean 24-h DBP values between groups 1 and 3, 2 and 3 (P = 0.02) and awake mean DBP values between groups 1 and 3 (P = 0.03) (Table 1).

Table 2 presents the ratios of patients in the studied groups, depending on the grade of hypertension, established according to office BP measurements [12] and ABPM data [13] and the percentage of controlled, night and morning AH.

Based on office BP measurements, the largest percentage was formed by patients with controlled AH in groups 1 and 2, in group 3 – by patients of grade 2 and 3 AH. In groups 1 and 2, the proportions of patients with controlled hypertension were almost equal and three times higher than in group 3. According to the ABPM, in groups 1 and 3, the largest percentage was formed by patients of 1 grade hypertension, in group 2 – with controlled hypertension. According to ABPM, patients with controlled hypertension were absent in group 3. In all the studied groups, patients with night and morning hypertension accounted for more than the half, with the highest rates in group 3. Statistically significant differences were found for controlled AH, confirmed by ABPM method, between groups 1 and 3, 2 and 3 (P < 0.05) (Table 2).

The means of sleep-time relative SBP decline in all groups corresponded to nondipper type and ranged from 9.1 to 9.9, and the means of sleep-time relative DBP decline – to dipper type, ranged from 13.5 to 16.8. Thus, dippers in all the groups constituted a smaller part than nondippers, with the smallest proportion in group 3. No statistically significant differences were found between the groups.

Table 3 presents the mean values of BP variability indices – VAR1 and VAR2. Statistically significant differences were found for VAR1 SBP_{night} between groups 1 and 3, 2 and 3. The p values are presented in the table.

In groups 1 and 2, patients with increased variability accounted for 54 % and 53 %, respectively, in group 3 – exactly half of all cases.

Discussion

The highest values of SBP and DBP, both according to the office measurements and ABPM, during various monitoring periods, as expected, were observed in the group of patients with low compliance and in most cases exceeded the recommended target BP values. In group 3, the lowest percentage of controlled AH according office measurements was observed, and controlled AH was completely absent according to ABPM in this group. In general, there were no discrepancies between the values of BP obtained by different measurement methods.

It is noteworthy that the percentage of controlled and grade 3 AH according to ABPM was lower in all the groups, compared with the proportion of the same category of patients according to the office BP measurement results. Regarding the grade 1 AH, the opposite situation was observed – according to the ABPM, there were more such patients than according to the office measurements. Additional analysis showed that according to the office measurements in ¼ of all patients, included in the study, the grade of AH was overestimated, and the same proportion of patients had an underestimated grade of AH, when compared with the ABPM data.

Our data correspond to the results of other researchers. The estimates from current studies suggest that office BP measurements misdiagnose AH, when the readings are sufficiently above the hypertension threshold of 140/90 mm Hg in a clinic but below outside the clinic. This phenomenon was described by Pickering and colleagues as white coat hypertension (WCH), which is thought to occur because of the stress of the occasion [14]. Thus, Gorostidi et al. report that the prevalence of WCH ranged from 15.5–29.2 % in untreated patients and the prevalence of false-resistant hypertension due to the white-coat effect ranged from 24.2 % in treated males to 37.5 % in hypertensives resistant to three or more drugs [15].

The other less commonly than WCH recognized phenomenon is masked hypertension (MH), where the patient's office BP levels are below the hypertension threshold of 140/90 mm Hg but are above outside the clinic [16]. Bane-gas and colleagues report MH prevalence of 30 % among treated hypertensive patients [17].

Thus, taken together, misdiagnosis of AH grade can occur in 20 % to 30 % of patients if classified with office BP measurements, which corresponds to our data.

All this confirms the need for widespread use of ABPM in clinical practice for the management of AH patients, since the percentage of patients with over – or undervalued degree of AH is quite large.

Despite the growing evidence that the evening taking of antihypertensive drugs helps to normalize the daily BP profile [18,19], our study did not confirm this hypothesis.

In our study, nondippers prevailed in all the groups, regardless of the time of antihypertensive drugs intake. Although among patients, who received treatment regularly, this percentage was slightly lower than in patients with low compliance.

BP is a dynamic index; its fluctuations are a physiological phenomenon determined by the influence of different external and internal factors. Nowadays there is an increasing number of clinical and observational studies data indicating that increased BP variability increases the risk of cardiovascular complications and death, regardless

Table 2. Grade of arterial hypertension, controlled, night and morning arterial hypertension, %

	group 1, n = 46	group 2, n = 43	group 3, n = 14
Office BP measurements			
AH grade 1	24	28	36
AH grade 2	22	19	36
AH grade 3	13	12	14
Controlled AH	41	42	14
ABPM			
AH grade 1	48	33	64
AH grade 2	11	30	29
AH grade 3	4	2	7
Controlled AH *	37	35	0
Night AH	57	56	79
Morning AH	52	56	64

*: P < 0.05 between groups 1 and 3, 2 and 3.

Table 3. Blood pressure variability according to ambulatory blood pressure monitoring, M, Me, [min–max] (mmHg)

Group	group 1, n = 46	group 2, n = 43	group 3, n = 14	P
VAR 1 Day				
SBP				0.79
M	14	14	15	
Me	14	14	15	
[min–max]	[6–25]	[9–22]	[11–18]	
DBP				0.93
M	11	11	11	
Me	11	10	11	
[min–max]	[4–19]	[6–24]	[7–16]	
VAR 1 Night				
SBP				0.01
M	13	13	10	
Me	12	13	9	
[min–max]	[6–23]	[5–19]	[5–16]	
DBP				0.10
M	10	10	8	
Me	9	10	8	
[min–max]	[5–20]	[4–17]	[6–12]	
VAR 2 Day				
SBP				0.60
M	15	16	16	
Me	15	16	16	
[min–max]	[7–27]	[10–26]	[13–22]	
DBP				0.90
M	12	13	12	
Me	11	12	12	
[min–max]	[5–22]	[7–35]	[8–20]	
VAR 2 Night				
SBP				0.27
M	16	16	14	
Me	14	16	13	
[min–max]	[6–29]	[8–26]	[9–20]	
DBP				0.67
M	eleven	12	eleven	
Me	eleven	eleven	eleven	
[min–max]	[5–18]	[7–25]	[6–14]	

of BP level [20]. Gosmanova [21] and Mehlum [22] with their colleagues showed that in patients with and without AH, higher BP variability was associated with increased risks of all-cause mortality, ischemic heart disease, stroke, and end-stage renal disease. Stevens et al. presented

the meta-analysis where the short-term BP variability was associated with cardiovascular and mortality outcomes [23]. Increased BP variability can also indicate the lack of antihypertensive therapy benefit, and therefore the optimization of antihypertensive treatment from the standpoint of pronounced BP fluctuations correction is seems to be important. The results of our study showed that the mode of antihypertensive therapy does not affect the short-term variability of BP. The mean values of the variability indices were equal or slightly differed between the groups, and the differences revealed were statistically significant only when comparing the group of low compliance with the groups using antihypertensive drugs regularly. There were no significant differences between any of the studied parameters between the groups with the morning and evening dosing of antihypertensive drugs.

Conclusions

1. Regular intake of antihypertensive drugs helps to reduce the level of blood pressure and normalize its variability, regardless of the time of taking the drugs.

2. In clinical practice, the most informative method for assessing the effectiveness of blood pressure control is the ABPM in the management of patients with hypertension.

3. The results obtained necessitate the widespread introduction into clinical practice ABPM in order to avoid under- and overdiagnosis of AH.

4. According to our data, the treatment mode does not significantly affect the short-term variability of blood pressure, determined by the standard deviation from the mean BP and the root-mean-square value of the difference between consecutive BP measurements for a given time period.

Prospects for further research. It seems perspective to evaluate the effect of various treatment modes on short-term variability of BP using other variability indices that are less susceptible to external factors.

Funding

The study was conducted in the framework of the research work of V. N. Karazin Kharkiv National University "Pharmacological and interventional approaches to the treatment of patients with heart rhythm disorders and arterial hypertension", state registration number 0116U000973.

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

Надійшла до редакції / Received: 29.05.2019
Після доопрацювання / Revised: 30.10.2019
Прийнято до друку / Accepted: 01.11.2019

Information about authors:

Kanishcheva O. V., MD, Assistant of the Internal Medicine Department, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-2955-5478
Shop I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Internal Medicine Department, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-2027-3335
Tykhonova T. M., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Internal Medicine Department, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Imanova N. I., MD, PhD, Associate Professor of the Therapy Department, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine.

ORCID ID: 0000-0002-3092-4138

Pochynska M. V., MD, Assistant of the Internal Medicine Department, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-6332-9266

Відомості про авторів:

Канищева О. В., асистент каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Шоп І. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Тихонова Т.М., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, зав. каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Иманова Н. І., канд. мед. наук, доцент каф. терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна.

Починська М. В., асистент каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

Сведения об авторах:

Канищева Е. В., ассистент каф. внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Шоп И. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Тихонова Т.М., д-р мед. наук, старший научный сотрудник, зав. каф. внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

Иманова Н. И., канд. мед. наук, доцент каф. терапии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина.

Починская М. В., ассистент каф. внутренней медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина.

References

- Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., & Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 387(10022), 957-967. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01225-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01225-8)
- Stanaway, J. D., Afshin, A., Gakidou, E., Lim, S. S., Abate, D., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, M., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1923-1994. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32225-6)
- Beaney, T., Burrell, L. M., Castillo, R. R., Charchar, F. J., Cro, S., Damasceno, A., Kruger, R., Nilsson, P. M., Prabhakaran, D., Ramirez, A. J., Schlaich, M. P., Schutte, A. E., Tomaszewski, M., Touyz, R., Wang, J. -G., Weber, M. A., Poulter, N. R., Burazeri, G., Qirjako, G., ... Xia, X. (2019). May Measurement Month 2018: a pragmatic global screening campaign to raise awareness of blood pressure by the International Society of Hypertension. *European Heart Journal*, 40(25), 2006-2017. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz300>
- Niiranen, T. J., Mäki, J., Puukka, P., Karanko, H., & Jula, A. M. (2014). Office, Home, and Ambulatory Blood Pressures as Predictors of Cardiovascular Risk. *Hypertension*, 64(2), 281-286. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.03292>
- American Diabetes Association (2018). 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care*, 41(Suppl. 1), S86-S104. <https://doi.org/10.2337/dc18-s009>
- Hermida, R. C., Ayala, D. E., Fernández, J. R., Mojón, A., & Smolensky, M. H. (2018). Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *European Journal of Clinical Investigation*, 48(5), Article e12909. <https://doi.org/10.1111/eci.12909>

- [7] Bowles, N. P., Thosar, S. S., Herzig, M. X., & Shea, S. A. (2018). Chronotherapy for Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 20(11). <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0897-4>
- [8] Zawadzki, M. J., Small, A. K., & Gerin, W. (2017). Ambulatory blood pressure variability. *Blood Pressure Monitoring*, 22(2), 53-58. <https://doi.org/10.1097/mbp.0000000000000230>
- [9] Weber, M. A. (2017). Blood pressure variability and cardiovascular prognosis: implications for clinical practice. *European Heart Journal*, 38(37), 2823-2826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx322>
- [10] Chowdhury, E. K., Wing, L. M. H., Jennings, G. L. R., Beilin, L. J., & Reid, C. M. (2018). Visit-to-visit (long-term) and ambulatory (short-term) blood pressure variability to predict mortality in an elderly hypertensive population. *Journal of Hypertension*, 36(5), 1059-1067. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000001652>
- [11] Hermida, R. C., Smolensky, M. H., Ayala, D. E., Portaluppi, F., Crespo, J. J., Fabbian, F., Haus, E., Manfredini, R., Mojón, A., Moyá, A., Piñeiro, L., Ríos, M. T., Otero, A., Balan, H., & Fernández, J. R. (2013). 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the Diagnosis of Adult Hypertension, Assessment of Cardiovascular and other Hypertension-associated Risk, and Attainment of Therapeutic Goals. *Chronobiology International*, 30(3), 355-410. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.750490>
- [12] 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., ... Brady, A. (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>
- [13] Head, G. A. (2014). Ambulatory Blood Pressure Monitoring Is Ready to Replace Clinic Blood Pressure in the Diagnosis of Hypertension. *Hypertension*, 64(6), 1175-1181. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.114.03882>
- [14] Pickering, T. G., Gerin, W., & Schwartz, A. R. (2002). What is the white-coat effect and how should it be measured? *Blood Pressure Monitoring*, 7(6), 293-300. <https://doi.org/10.1097/00126097-200212000-00001>
- [15] Gorostidi, M., Vinyoles, E., Banegas, J. R., & de la Sierra, A. (2014). Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertension Research*, 38(1), 1-7. <https://doi.org/10.1038/hr.2014.149>
- [16] Pickering, T. G., Eguchi, K., & Kario, K. (2007). Masked Hypertension: A Review. *Hypertension Research*, 30(6), 479-488. <https://doi.org/10.1291/hyres.30.479>
- [17] Banegas, J. R., Ruilope, L. M., de la Sierra, A., de la Cruz, J. J., Gorostidi, M., Segura, J., Martell, N., Garcia-Puig, J., Deanfield, J., & Williams, B. (2014). High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *European Heart Journal*, 35(46), 3304-3312. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu016>
- [18] Sun, Y., Yu, X., Liu, J., Zhou, N., Chen, L., Zhao, Y., Li, X., Wang, J., & Cui, L. (2016). Effect of bedtime administration of blood-pressure lowering agents on ambulatory blood pressure monitoring results: A meta-analysis. *Cardiology Journal*, 23(4), 473-481. <https://doi.org/10.5603/cj.a2016.0027>
- [19] Carter, B. L., Chrischilles, E. A., Rosenthal, G., Gryzlak, B. M., Eisenstein, E. L., & Vander Weg, M. W. (2013). Efficacy and Safety of Nighttime Dosing of Antihypertensives: Review of the Literature and Design of a Pragmatic Clinical Trial. *The Journal of Clinical Hypertension*, 16(2), 115-121. <https://doi.org/10.1111/jch.12238>
- [20] Vishram, J. K. K., Dahlöf, B., Devereux, R. B., Ibsen, H., Kjeldsen, S. E., Lindholm, L. H., Mancia, G., Okin, P. M., Rothwell, P. M., Wachtell, K., & Olsen, M. H. (2015). Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage. *Journal of Hypertension*, 33(12), 2422-2430. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000739>
- [21] Gosmanova, E. O., Mikkelsen, M. K., Molnar, M. Z., Lu, J. L., Yesayan, L. T., Kalantar-Zadeh, K., & Kovesdy, C. P. (2016). Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(13), 1375-1386. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.054>
- [22] Mehlum, M. H., Liestøl, K., Kjeldsen, S. E., Julius, S., Hua, T. A., Rothwell, P. M., Mancia, G., Parati, G., Weber, M. A., & Berge, E. (2018). Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *European Heart Journal*, 39(24), 2243-2251. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx760>
- [23] Stevens, S. L., Wood, S., Koshiaris, C., Law, K., Glasziou, P., Stevens, R. J., & McManus, R. J. (2016). Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 354, Article i4098. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>

Исследование диагностической значимости длины теломер у пациентов с церебральным атеросклерозом

М. С. Егорова¹, Д. С. Красненков^{2,В}, В. Г. Гурьянов^{3,С}, В. Е. Кондратюк^{3,Е}

¹ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев, ²ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев, ³Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

А – концепция и дизайн исследования; В – сбор данных; С – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; Е – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Ключевые слова:

длина теломер, активность теломеразы, церебральный атеросклероз.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 296-302

*E-mail: emariya83@gmail.com

Цереброваскулярные заболевания – одна из важнейших причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения.

Цель работы – определение взаимосвязи длины теломер с показателями липидного спектра, структурно-функционального состояния сердца и церебральных сосудов и вариабельности ритма сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом (ЦА) 1–3 стадий.

Материалы и методы. В комплексном клинико-инструментальном исследовании приняли участие 161 пациент с ЦА 1–3 степени. Теломеразную активность определяли с помощью протокола амплификации тандемных повторов с детекцией в реальном времени. Относительные длины теломер измеряли с помощью мультиплексной количественной полимеразой цепной реакции в реальном времени.

Результаты. Пациентов поделили на 2 группы: I – с ЦА 1–2 степени, II – с ЦА 3 степени (перенесшие ишемический атеротромботический инсульт – ИИ). Средний возраст – 65,1 ± 10,5 и 65,4 ± 9,1 года соответственно. Доля мужчин составила 21,2 % в первой группе, 52 % – во второй. Для определения факторов, влияющих на размер теломер как маркера раннего старения, использовали метод построения логистических моделей регрессии. При построении моделей использовали такие категории: более короткая длина теломер – T/S < 2,61 (низкий и средний тертили); более длинная длина теломер – T/S выше 2,61. Для отбора совокупности значимых факторов риска использовали метод пошагового включения/исключения признаков (Stepwise при пороге исключения $p > 0,15$ и пороге включения $p < 0,03$). На выделенных значимых факторах риска построена многофакторная модель логистической регрессии. Установлена статистически значимая положительная связь длины теломер с показателем диастолической функции сердца E/A и ЛПОНП, а также отрицательные связи с ФВ и комплексом интима-медиа (КИМ) справа.

Выводы. Длина теломер сопоставима у пожилых пациентов с ЦА 1–2 стадий и перенесших ишемический атеротромботический инсульт. На основании многофакторного регрессионного анализа отмечено наличие связи длины теломер с ЛПОНП, КИМ, ФВ и диастолической функцией левого желудочка у пациентов на разных стадиях ЦА, в том числе с СД 2 типа (AUC = 0,79 (CI 0,69–0,87)).

Ключові слова:

довжина теломер, активність теломераз, церебральний атеросклероз.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 296-302

Дослідження діагностичного значення довжини теломер у пацієнтів із церебральним атеросклерозом

М. С. Єгорова, Д. С. Красненков, В. Г. Гурьянов, В. Є. Кондратюк

Цереброваскулярні захворювання – одна з найважливіших причин захворюваності та смертності серед дорослого населення.

Мета роботи – визначення взаємозв'язку довжини теломер з показниками ліпідного спектра, структурно-функціонального стану серця і церебральних судин і варіабельності ритму серця в пацієнтів з церебральним атеросклерозом (ЦА) 1–3 стадій.

Матеріали та методи. У комплексному клініко-інструментальному дослідженні взяли участь 161 пацієнт із ЦА 1–3 ступенів. Теломеразну активність визначали за допомогою протоколу ампліфікації тандемних повторів із детекцією в режимі реального часу. Відносні довжини теломер вимірювали за допомогою мультиплексної кількісної полімеразої ланцюгової реакції в реальному часі.

Результати. Пацієнтів поділили на 2 групи: I – із ЦА 1–2 ступеня, II – із ЦА 3 ступеня (які мали в анамнезі ішемічний атеротромботичний інсульт – ІІ). Середній вік становив 65,1 ± 10,5 і 65,4 ± 9,1 року відповідно. Частка чоловіків становила 21,2 % у першій, 52 % – у другій групі. Для виявлення факторів, що впливають на розмір довжини теломер як маркера раннього старіння, використовували метод побудови логістичних моделей регресії. Під час побудови моделей використовували такі категорії: коротша довжина теломер – T/S < 2,61 (низький і середній тертили); довша довжина теломер – T/S понад 2,61. Для відбору сукупності значущих чинників ризику використовували метод покрокового включення/виключення ознак (Stepwise при порозі виключення $p > 0,15$ і порозі включення $p < 0,03$).

На значущих факторах ризику, які визначили, побудована багатфакторна модель логістичної регресії. Встановили статистично значущий позитивний зв'язок довжини теломер із показником діастолічної функції серця E/A і ЛПДНЦ, а також негативний зв'язок із ФВ і комплексом інтима-медіа (КИМ) справа.

Висновки. Довжина теломер зів'язана у літніх пацієнтів із ЦА 1–2 стадії і тих, хто мав ішемічний атеротромботичний інсульт. На підставі багатфакторного регресійного аналізу встановили наявність зв'язку довжини теломер із ЛПДНЦ, КИМ, ФВ і діастолічною функцією лівого шлуночка в пацієнтів на різних стадіях, зокрема і з ЦД 2 типу ЦА (AUC = 0,79 (CI 0,69–0,87)).

Study of the diagnostic significance of telomere length in patients with cerebral atherosclerosis

M. S. Yehorova, D. S. Krasnienkov, V. H. Hurianov, V. Ye. Kondratiuk

Cerebrovascular diseases are one of the most important causes of morbidity and mortality in the adult population.

Aim – to determine the relationship between telomere length and lipid spectrum, structural and functional state of the heart and cerebral vessels and heart rate variability in patients with 1–3 degree cerebral atherosclerosis (CA).

Materials and methods. In a comprehensive clinical and instrumental study, 161 patients with 1–3 degree CA were enrolled. Telomerase activity was determined using a real-time tandem repeat amplification protocol. The relative lengths of telomeres were measured by multiplex quantitative polymerase chain reaction in real time.

Results. Patients were divided into 2 groups: I – with CA of 1–2 degree, II – with CA of 3 degree (who had suffered an ischemic atherothrombotic stroke (AS)). Mean age was 65.1 ± 10.5 and 65.4 ± 9.1 years, respectively. The proportion of men was 21.2 % in group I and 52 % in group II. To identify the factors that influence telomere size as a marker of early aging, the method of constructing logistic regression models was used. In building the models, the following categories were used: shorter telomere length – T/S < 2.61 (low and medium tertiles); longer telomere length – T/S over 2.61.

For a set of significant risk factors selection, the method of step-by-step inclusion / exclusion of signs was used (stepwise exclusion threshold value of $P > 0.15$ and inclusion threshold value of $P < 0.03$). A multivariate logistic regression model was developed based on the identified significant risk factors. A statistically significant positive relationship was found between the telomere length and both the E/A index (diastolic function of the heart) and LPVLD, as well as negative relationship with both the EF and the intima-media complex (IMC) on the right.

Conclusions. Telomere length is comparable in elderly patients with 1–2 degree CA and those who suffered an ischemic atherothrombotic stroke. Based on the multifactor regression analysis, the relationship between telomere length and LPVLD, IMC, EF and LV diastolic function was detected in patients at different stages of CA, including type 2 diabetes (AUC = 0.79 (CI 0.69–0.87)).

Key words:

telomere length, telomerase activity, cerebral atherosclerosis

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (3), 297-302

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) – одна из важнейших причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения. Наиболее часто основой поражения сосудистой системы мозга, приводящей к развитию острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения (НМК), является генерализованный атеросклероз [7]. Сахарный диабет (СД) сопровождается ускоренными изменениями сосудов, что делает его также ведущей причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности. Ключевое звено таких изменений – гипергликемия, инсулинорезистентность, накопление конечных продуктов гликирования. Гиперинсулинемия и гипергликемия, как и физиологическое старение, активируют процессы хронического воспаления и окислительного стресса [9]. В стареющем организме, как и в организме пациента с СД, повышается уровень различных маркеров воспаления, увеличивается активность перекисного окисления липидов. Все это приводит к нарушению синтеза белков, апоптозу клеток и развитию дегенеративных процессов [13].

Одна из причин разной скорости старения сердца и сосудов у пациентов с СД 2 типа (СД2) – изначально разная генетическая защищенность от воздействия внешних факторов. Длина теломер и активность теломеразы могут претендовать на роль генетических маркеров биологического возраста сосудов. Теломеры – концевые участки линейной молекулы ДНК, постепенно укорачивающиеся при каждом делении клеток. Как только длина теломерной ДНК становится угрожающе низкой, запускается P53/P21-индуцированное старение клетки при сохранении ее метаболической активности. Опубликованы данные, что длина теломер в лейкоцитах отражает длину теломер в стволовых клетках и соответствует их длине в эндотелиальных прогениторных клетках, что позволяет рассматривать этот параметр как биомаркер старения сосудов.

Получены первые указания на укорочение теломер у лиц с СД2 и нарушенной толерантностью к глюкозе [9]. Укорочение теломер может быть связано с развитием СД2, ССЗ и старением сосудов [3].

У людей теломеры состоят из сотен и тысяч повторяющихся последовательностей TTAGGG на хромосомных концах для поддержания геномной целостности [10,12]. Поскольку репликация ДНК асимметрична вдоль двойной нити, последовательности в 3'-гидроксильных концах теряет 30–200 нуклеотидов с каждой репликации ДНК и делением клеток. Теломеры обеспечивают повторяющуюся noncoding последовательность на 3' конце для того, чтобы предотвратить потерю критической генетически зашифрованной информации во время репликации. Кроме того, теломеры покрыты комплексом из 6 белков (Telomere Repeat Factor 1 (TRF1), Telomere Repeat Factor 2 (TRF2), репрессора активатора протеина 1 (Rap1), TRF1 и TRF2 взаимодействия ядерных белков 2 (TIN2), трипептидил-пептидазы 1 (TRP1), защиты теломер 1 (POT1)), а также известных белков [12], которые упакованы в компактную структуру Т-петли, чтобы предотвратить от ошибок репликации. Поэтому теломеры предложены как митотические часы, которые измеряют, сколько раз клетка разделилась.

Количество теломер, потерянных во время каждого деления клеток, варьирует у разных людей. Предыдущие исследования показали, что увеличение окислительного стресса и хронического воспаления связаны с более высокой потерей теломер и ускоренным укорочением теломер [10,12]. Несколько общих факторов риска для сердечно-сосудистых заболеваний (курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертонии, ожирение, низкая физическая активность, употребление алкоголя, психосоциальные проблемы) связаны с короткой длиной теломер. Однако механизм, лежащий в основе объединения укорочения теломер с этими факторами риска, остается гипотетическим.

Цель работы

Определение взаимосвязи длины теломер с показателями липидного спектра, структурно-функционального состояния сердца и церебральных сосудов и вариабельности ритма сердца у пациентов с церебральным атеросклерозом 1–3 стадий.

Материалы и методы исследования

В комплексном клинико-инструментальном исследовании приняли участие 161 пациент с церебральным атеросклерозом (ЦА) 1–3 степени. Диагноз церебральный атеросклероз сформулирован в соответствии с классификацией атеросклероза Всемирной организации здравоохранения от 2015 г., подтвержден данными лабораторных и инструментальных исследований (ультразвуковая доплерография церебральных артерий, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга).

Дизайн исследования: простое, проспективное, нерандомизированное, с последовательным включением пациентов.

В исследование не включали пациентов со всеми формами фибрилляции предсердий, с некорректируемым артериальным давлением (АД) >160/90 мм рт. ст., другими нарушениями ритма, требующими проведения антиаритмической терапии, снижением ФВ <40 % по данным двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ), клинически выраженной сердечной недостаточностью, значительно выраженными нарушениями функции почек и печени, с наркотической или алкогольной зависимостью, перенесенными острыми воспалительными заболеваниями в течение предшествующего месяца. Также в исследовании не принимали участие пациенты, перенесшие реваскуляризацию, с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда и ревматическими пороками сердца.

Все пациенты проходили общепринятое клиническое, лабораторное (общий анализ крови и мочи, определение липидного профиля, уровня креатинина, мочевины, глюкозы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина) и инструментальное исследование (трансторакальная ЭхоКГ, электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи, МРТ головного мозга).

Протокол исследования одобрен комитетами по этике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко» и ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева» (оба являются частью Национальной академии медицинских наук Украины). Все участники дали письменное информированное согла-

сие. Хельсинкская декларация (2000 г.) и применимые национальные стандарты, касающиеся их участия в исследованиях, были учтены.

Образцы крови отбирали в вакутайнеры, содержащие ЭДТА. На протяжении 30 минут после забора крови выделяли мононуклеарные клетки периферической крови на градиенте (1,077 г/см³). После выделения клетки замораживали и хранили в жидком азоте при -196 °С. ДНК выделяли из размороженных клеток, используя метод фенол-хлороформной очистки [14]. Контроль чистоты, концентрации и целостности ДНК проводили с помощью спектрофотометрии и агарозного гель-электрофореза.

Относительные длины теломер (ОДТ) измеряли с помощью мультиплексной количественной полимеразой цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR – кПЦР-РВ) [4]. Реакционная смесь для ПЦР приготовлена с использованием коммерческого набора реагентов Luna® Universal qPCR и RT-qPCR (New England Biolabs) с добавлением бетаина (Sigma-Aldrich) до конечной концентрации 1М. Для мультиплексной кПЦР пара теломерных праймеров *telg* и *telc* (конечные концентрации каждого – 450 нмоль) объединены с парой праймеров альбумина *albu* и *albd* (конечные концентрации каждого – 250 нмоль) в мастер-микс. Список праймеров, используемых для анализа кПЦР-РВ, представлен в таблице 1.

Профиль термоциклирования: 95°С – 15 мин; 2 цикла: 94 С – 15 с и 49 С – 15 с; 32 цикла: 94 С – 15 с, 62 С – 10 с, 74 С – 15 с и с получением сигнала, 84 С – 10 с, 88 С – 15 с и с получением сигнала. Для формирования калибровочной кривой ПЦР проводили для 4 концентраций эталонной ДНК (в двух экземплярах), которые охватывают диапазон 27-кратных серийных разведений.

Все образцы ДНК проанализированы в триплетах. Кривые амплификации сгенерированы программным обеспечением Opticon Monitor 3. Для этого после термоциклирования и сбора исходных данных с помощью программного обеспечения Opticon Monitor 3 для каждой постановки построены две стандартные кривые: для теломерного сигнала и для гена сигнала однокопийного гена альбумина. ОДТ выражены в виде отношения T/S, где T – число теломерных повторов, а S – число повторов гена альбумина.

Теломеразную активность определяли с помощью протокола амплификации tandemных повторов с детекцией в реальном времени (ПАТП-РВ) [2]. Мононуклеарные клетки периферической крови и клетки НЕК293 (положительный контроль) обрабатывали буфером для лизиса NP-40 от Invitrogen (50 ммоль Трис, рН 7,4, 250 ммоль NaCl, 5 ммоль ЭДТА, 50 ммоль NaF, 1 ммоль Na₃VO₄, 1 % Nonidet™ P40 (NP40) 0,02 % NaN₃) с 1 ммоль PMSF (Sigma-Aldrich) и 10 мкл/мл (об./об.) раствора с ингибитором протеаз (Sigma-Aldrich) на льду в течение 30 минут. Последующее центрифугирование проводили при 16400 g в течение 20 мин при +4 °С. 180 мкл супернатанта переносили в свежую пробирку. Концентрацию белка измеряли с помощью набора для анализа белка Pierce™ BCA (Thermo Scientific) согласно протоколам производителя.

Реакционную смесь для кПЦР-РВ готовили на основе Luna Universal qPCR и RT-qPCR (New England Biolabs)

Таблица 1. Список праймеров, использованных для количественной полимеразой цепной реакции в реальном времени

Название праймера	Последовательность нуклеотидов праймера
TS	5'-AATCCGTCGAGCAGAGTT-3'
ACX	5'-GCGCGGGCTTACCCTTACCCTTACCCTAACCC-3'
telg	5'-ACACTAAGGTTTGGGTTTGGGTTTG GGTGGGTTAGTGT-3'
telc	5'-TGTTAGGTATCC STATCCATCCATCCATCCATCCCTAACCA-3'
albu	5'-CGGCGGGCGGGCGGGCTGGGCGGAAATGCTGCACAGAAATCCTTG-3'

с добавлением EGTA до конечной концентрации 5 мМ, конечная концентрация праймеров – 400 нМ для АСХ и 400 нМ для TS. 2 мкл лизата добавляли к 23 мкл смеси ПАТП-РВ и инкубировали в течение 30 мин при 30 °С. Затем проводили ПЦР в таких условиях: 95 °С – 1 мин; 40 циклов: при 95 °С – 15 с, 60 °С – 1 мин и с получением сигнала. ПЦР-продукты количественно определены с помощью Chromo4 (Bio-Rad) и проанализированы в программном обеспечении Opticon Monitor v3.1. Клетки НЕК293 использовали для генерации стандартной кривой, построенной на точках 5 вариантов разведений.

Для представления результатов в случае количественных переменных рассчитывали среднее значение показателя и его среднеквадратическое отклонение (\pm SD) при нормальном законе распределения; медианное значение показателя (Me) и значения первого (Q_1) и третьего (Q_3) квартилей – в случае закона распределения, отличного от нормального. Распределение проверяли на нормальность с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для представления качественных признаков рассчитывали их частоту (%). При проведении сравнения количественных показателей в 2 группах использован t-критерий (в случае нормального закона распределения), критерий Манна–Уитни (в случае закона распределения, отличного от нормального). При проведении сравнения качественных показателей использован точный критерий Фишера.

Для анализа связи показателя T/S (зависимая переменная) с факторными признаками использовали метод построения и анализа логистических моделей регрессии. Показатель отношения шансов (OR) и его 95 % доверительный интервал (95 % CI) рассчитывали для оценки степени связи между зависимой и независимыми переменными [1]. Для анализа адекватности моделей регрессии проведен ROC-анализ [1], рассчитана площадь под кривой операционных характеристик (AUC). Порог значимости во всех случаях был установлен на уровне $p < 0,05$.

Статистический анализ выполнен в программе MedCalc v.18.10 (MedCalc Software Inc., Broekstraat, Бельгия, 1993–2018).

Результаты

Пациентов поделили на 2 группы: I – с ЦА 1–2 степени, II – с ЦА 3 степени (перенесшие ишемический атеротромботический инсульт – ИИ) (табл. 2). Средний возраст составил $65,1 \pm 10,5$ и $65,4 \pm 9,1$ года соответственно. Доля мужчин составила 21,2 % в первой, 52 % – во второй группе. Количество пациентов с СД 2 типа и средний уровень глюкозы натощак были сопоставимы в группах.

В результате анализа установлено, что в группе пациентов с ЦА 1–2 стадии уровень общего холестерина и ЛПНП был статистически значимо выше ($p < 0,05$), а уровень ЛПВП ниже, чем в группе пациентов, перенесших ИИ. Величина КИМ с обеих сторон была значимо ($p < 0,05$) больше у пациентов II группы. Пациенты двух групп не отличались по показателям структурно-функционального состояния сердца – ФВ, ММЛЖ, КДО и показатели диастолической функции сердца были сопоставимы. Показатель НЧ/ВЧ отражает

Таблица 2. Клинико-инструментальная и лабораторная характеристика пациентов

Показатель, единицы измерения	Группа I (n = 86)	Группа II (n = 75)	Уровень значимости различия, p
Активность теломеразы	3,22 (2,423; 4,230)	2,85 (1,823; 4,627)	0,485
Длина теломер	2,51 (2,133; 3,298)	2,66 (2,2; 3,52)	0,325
Возраст, лет	$65,1 \pm 10,5$	$65,4 \pm 9,1$	0,83
Пол (м)	18 (21,2 %)	39 (52 %)	0,001
Сахарный диабет 2 типа	19 (22,1 %)	13 (17,3 %)	0,58
Холестерин, ммоль/л	5,7 (5,2; 6,5)	5,3 (4,4; 6,475)	0,017
ТГ, ммоль/л	1,31 (1,06; 2,38)	1,55 (1,15; 2,54)	0,156
ЛПВП, ммоль/л	1,54 (1,38; 1,687)	1,5 (1,33; 1,54)	0,035
ЛПНП, ммоль/л	3,345 (2,73; 4,32)	2,73 (2,253; 4,13)	0,011
ЛПОНП, ммоль/л	0,585 (0,47; 1,07)	0,69 (0,51; 1,14)	0,167
Глюкоза натощак, ммоль/л	$5,1 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,7$	0,88
Индекс атерогенности	2,7 (2,37; 3,40)	2,7 (2,06; 3,33)	0,739
КИМ_справа, см	1,00 (0,90; 1,02)	1,00 (1,00; 1,10)	0,018
КИМ_слева, см	1,00 (0,90; 1,10)	1,00 (1,00; 1,20)	0,016
Индекс_HRV	8 (6; 9)	7 (5; 9)	0,524
Триангулярный индекс	112 (88; 152)	96 (80; 134)	0,233
НЧ/ВЧ	-49,275 (-183,250; 1,890)	0,39 (-61,390; 3,242)	0,012
КДО, мл	106 (89,6; 134,0)	101 (89,6; 125,3)	0,302
ФВ, %	$62,0 \pm 4,2$	$61,9 \pm 4,2$	0,91
ММЛЖ	193 (152; 244)	173 (137,5; 221,25)	0,211
Е/А	0,82 (0,70; 1,14)	0,83 (0,722; 1,130)	0,943
Е/Е'	8 (6; 8)	7 (6; 8)	0,185

Приведено среднее значение \pm SD в случае нормального закона распределения, Me (Q_1 ; Q_3); в случае закона распределения, отличного от нормального; $p < 0,05$: статистически значимые различия; КИМ: комплекс интима-медиа; индекс HRV: индекс вариабельности ритма сердца; НЧ/ВЧ: соотношение низкочастотного спектра с высокочастотным; КДО: конечно-диастолический объем; ФВ: фракция выброса; ММЛЖ: масса миокарда левого желудочка; Е/А и Е/Е': показатели диастолической функции левого желудочка.

Таблица 3. Однофакторный регрессионный анализ показателей липидного обмена, ВРС и структурно-функционального состояния сердца и длины теломер

Независимые переменные	Коэффициент регрессии, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	OR (95 % CI)
Инсульт	$-0,47 \pm 0,44$	0,28	0,6 (0,3–1,5)
Сахарный диабет	$0,67 \pm 0,48$	0,16	2,0 (0,8–5,0)
Возраст	$-0,022 \pm 0,021$	0,30	0,97 (0,94–1,02)
Пол «м»	$0,00 \pm 0,47$	1,00	1,0 (0,4–2,5)
Холестерин	$-0,16 \pm 0,21$	0,45	0,9 (0,6–1,3)
ТГ	$0,31 \pm 0,27$	0,24	1,4 (0,8–2,3)
ЛПВП	$0,11 \pm 1,05$	0,92	1,1 (0,1–8,6)
ЛПНП	$-0,25 \pm 0,21$	0,24	0,8 (0,5–1,2)
ЛПОНП	$0,70 \pm 0,59$	0,23	2,0 (0,6–6,4)
ИА	$-0,23 \pm 0,25$	0,35	0,8 (0,5–1,3)
КИМ справа	$-1,82 \pm 1,59$	0,25	0,16 (0,01–3,7)
КИМ слева	$-1,94 \pm 1,51$	0,20	0,14 (0,01–2,8)
Индекс HRV	$0,035 \pm 0,061$	0,56	1,0 (0,9–1,2)
Триангулярный индекс	$0,0021 \pm 0,0040$	0,59	1,00 (0,99–1,01)
НЧ/ВЧ	$-0,00021 \pm 0,00050$	0,67	1,000 (0,999–1,001)
КДО	$-0,0022 \pm 0,0073$	0,76	1,00 (0,98–1,01)
ФВ	$-0,025 \pm 0,052$	0,63	0,98 (0,88–1,08)
ММЛЖ	$-0,0037 \pm 0,0041$	0,37	1,00 (0,99–1,00)
Е/А	$1,56 \pm 0,68$	0,02	4,8 (1,3–17,8)
Е/Е'	$0,13 \pm 0,11$	0,25	1,1 (0,9–1,4)

$p < 0,05$: статистически значимые различия

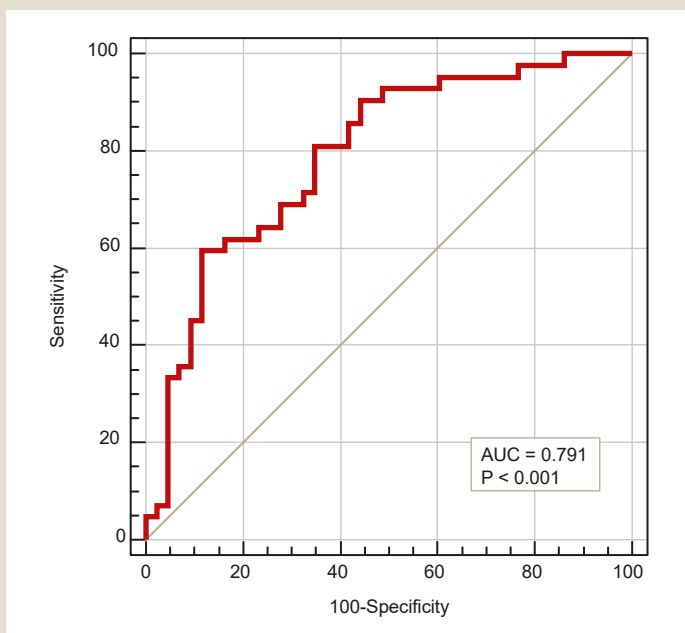


Рис. 1. ROC-кривая 7-факторной модели прогнозирования риска снижения длины теломер AUC = 0,79 (95 % CI 0,69–0,87).

Таблица 4. Многофакторный анализ показателей липидного обмена, ВРС и структурно-функционального состояния сердца

Независимые переменные	Коэффициент регрессии, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	OR (95 % CI)
Сахарный диабет	1,09 ± 0,57	0,055	3,0 (1,0–9,1)
ЛПОНП	2,02 ± 0,78	0,01	7,5 (1,6–34,9)
ИА	-0,52 ± 0,29	0,08	0,6 (0,3–1,1)
КИМ справа	-4,68 ± 2,10	0,03	0,009 (0,002–0,57)
КДО	-0,017 ± 0,010	0,10	0,98 (0,96–1,00)
ФВ	-0,17 ± 0,08	0,04	0,85 (0,72–0,99)
Е/А	2,75 ± 0,94	0,004	15,6 (2,5–98,6)

$P < 0,05$ – статистически значимые различия

состояние симпато-парасимпатического баланса ВНС. Большие значения этого показателя свидетельствуют о преобладании тонуса симпатического отдела ВНС, что определено на уровне статистической значимости у пациентов I группы. Триангулярный индекс и индекс HRV, применяемые для оценки общей ВРС, сопоставимы в обеих группах и выше нормальных международных значений. Группы сопоставимы по значениям длины теломер и активности теломеразы ($p > 0,05$).

Для установления факторов, влияющих на размер теломер как маркера раннего старения [1,2], использован метод построения логистических моделей регрессии. При построении моделей использовали такие категории: более короткая длина теломер – T/S < 2,61 (низкий и средний тертили); более длинная длина теломер – T/S выше 2,61.

При проведении однофакторного регрессионного анализа установлена одна статистически значимая ($p = 0,02$) связь длины теломер с показателем ДД Е/А (табл. 3).

Важно учитывать, что именно комбинация факторов риска (а не каждый отдельный фактор риска по отдельности) может приводить к укорочению теломер

[16]. Для отбора совокупности значимых факторов риска использован метод пошагового включения/исключения признаков (Stepwise при пороге исключения $p > 0,15$ и пороге включения $p < 0,03$). На выделенных значимых факторах риска построена многофакторная модель логистической регрессии, в которую вошли показатели, представленные в таблице 4. Установлена статистически значимая положительная связь длины теломер с Е/А и ЛПОНП, отрицательные связи с ФВ и КИМ справа.

Установлена хорошая согласованность выделенных факторных признаков с риском укорочения длины теломер – AUC = 0,79 (CI 0,69–0,87) (рис. 1), что может указывать на полноту модели и предикторов ДТ, рассмотренных в этом исследовании. Все представленные в таблице 4 показатели – весомые в общей многофакторной модели, хотя для некоторых не получена статистическая значимость. Вероятно, необходим больший размер выборки.

Обсуждение

Вопрос о взаимосвязи атеросклероза, в том числе липидного обмена (ЛПОНП), КИМ и биологии теломер до конца не решен. Одни исследователи считают, что не существует связи между проявлениями субклинического атеросклероза и длиной теломер, подчеркивая, что более короткие теломеры не связаны с атеросклерозом [6]. С другой стороны, существует ряд работ, в которых получены противоположные результаты [13,16]. Можно предположить, что взаимосвязь длины теломер с развитием ССЗ может быть опосредована влиянием так называемых модулирующих факторов, определяющих выраженность окислительного стресса и хронического воспаления. Ускоренное укорочение теломер может приводить к старению эндотелия и возникновению атеросклероза с дальнейшим развитием ССЗ.

Клинических работ, изучающих взаимосвязь длины теломер со структурно-функциональным состоянием миокарда и диастолической функцией левого желудочка (ЛЖ), мало. В исследовании «Newcastle 85+» с участием людей в возрасте ≥ 85 лет не установлена взаимосвязь длины теломер с гипертрофией миокарда и увеличением ИММ ЛЖ, но показана значимая связь с ФВ ЛЖ [8]. Следует отметить, что в данном исследовании были пациенты с различными ССЗ.

В недавнем популяционном исследовании Asclepios у здоровых людей без явных ССЗ (>2500 человек в возрасте 35–55 лет) после поправки на пол, возраст и факторы ССР связь ДТЛ с параметрами структуры (ИММ ЛЖ и КДР) не обнаружена [5].

Иные результаты получены во Фремингемском исследовании с участием 850 человек, в котором ДТЛ оказалась прямо связана с ММ ЛЖ и ФВ ЛЖ [15]. Следует отметить, что такая взаимосвязь получена только для больных АГ, а в группе нормотоников она была недостоверна.

В нашем исследовании установлена отрицательная связь длины теломер с КИМ. Объяснением может быть то, что в клинической практике длина теломер определяется в лимфоцитах, и по существу она отражает длину теломер в стволовых и прогениторных клетках. Эти клетки, участвуя в репарации повреждения и про-

цессах дифференциации тканей, играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза, в том числе в стенке сосуда, обеспечивая сохранную эндотелиальную функцию. Но так как жесткость сосудов в большей степени определяется состоянием внеклеточного матрикса, возможно, и в нем существуют клетки, репликативная активность которых определяет сосудистую жесткость. Или, вероятно, более медленное укорочение теломер влияет на состояние матрикса не через репликативную активность. Накапливается все больше доказательств, что укорочение теломер лимфоцитов – ключевой компонент уменьшения резервов стволовых клеток и возраст-ассоциированной дегенерации тканей, в частности повышения сосудистой жесткости [13,16]. Факты установлены, но объяснение пока отсутствует, что и обуславливает актуальность дальнейших исследований.

Выводы

1. Длина теломер сопоставима у пожилых пациентов с ЦА 1–2 стадии и перенесших ишемический атеротромботический инсульт, в том числе и с СД 2 типа.
2. На основании многофакторного регрессионного анализа установлено наличие связи длины теломер с ЛПОНП, КИМ, ФВ и диастолической функцией ЛЖ у пациентов на разных стадиях ЦА, в том числе с СД 2 типа (AUC = 0,79 (CI 0,69–0,87)).

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 15.07.2019
Після доопрацювання / Revised: 06.10.2019
Прийнято до друку / Accepted: 10.10.2019

Сведения об авторах:

Егорова М. С., канд. мед. наук, зав. консультативно-диагностическим отделением, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев.
ORCID ID: 0000-0002-3689-2683
Красненков Д. С., научный сотрудник лаборатории эпигенетики, ГУ «Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев.
Гурьянов В. Г., канд. физ.-мат. наук, доцент каф. менеджмента здравоохранения, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
Кондратюк В. Е., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней № 2, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Відомості про авторів:

Егорова М. С., канд. мед. наук, зав. консультативно-діагностичним відділення, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комисаренка НАМН України», м. Київ.
Красненков Д. С., науковий співробітник лабораторії епігенетики, ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ.
Гур'янов В. Г., канд. фіз.-мат. наук, доцент каф. менеджменту охорони здоров'я, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
Кондратюк В. Є., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішніх хвороб № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

Information about authors:

Yehorova M. S., MD, PhD, Head of the Consultative and Diagnostic Department, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Krasniukov D. S., Scientific Researcher of the Epigenetic Laboratory, SI "Institute of Gerontology named after D. F. Chebotarev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Hurianov V. H., PhD, Associate Professor of the Department of Health Management, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
Kondratiuk V. Ye., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine Propedeutics No. 2, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Список литературы

- [1] Petrie A., Sabin C. Medical statistics at a glance. 3rd ed. Wiley-Blackwell, 2009. 180 p.
- [2] Banerjee P. P., Jagadeesh S. Non-Radioactive Assay Methods for the Assessment of Telomerase Activity and Telomere Length. *Chromatin Protocols. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)* / ed. S. Chellappan. 2nd ed. Humana Press. 2009. Vol. 523. P. 383-394. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-190-1_25
- [3] Short Leukocyte Telomere Length Precedes Clinical Expression of Atherosclerosis / A. Benetos et al. *Circulation Research*. 2018. Vol. 122. Issue 4. P. 616-623. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311751>
- [4] Cawthon R. M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Research*. 2009. Vol. 37. Issue 3. P. e21. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn1027>
- [5] On Cross-Sectional Associations of Leukocyte Telomere Length with Cardiac Systolic, Diastolic and Vascular Function: The Asklepios Study / S. L. I. J. Denil et al. *PLOS ONE*. 2014. Vol. 9. Issue 12. P. e115071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115071>
- [6] Ellehoj H., Bendix L., Osler M. Leucocyte Telomere Length and Risk of Cardiovascular Disease in a Cohort of 1,397 Danish Men and Women. *Cardiology*. 2015. Vol. 133. Issue 3. P. 173-177. <https://doi.org/10.1159/000441819>
- [7] Relationship between short telomere length and stroke / X. Jin et al. *Medicine*. 2018. Vol. 97. Issue 39. P. e12489. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000012489>
- [8] The Newcastle 85+ study: biological, clinical and psychosocial factors associated with healthy ageing: study protocol / J. Collerton et al. *BMC Geriatrics*. 2007. Vol. 7. P. 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-7-14>
- [9] Leukocyte telomere length is inversely associated with post-load but not with fasting plasma glucose levels / M. Khalangot et al. *Experimental Biology and Medicine*. 2017. Vol. 242. Issue 7. P. 700-708. <https://doi.org/10.1177/1535370217694096>
- [10] Laina A., Stellos K., Stamatiopoulos K. Vascular ageing: Underlying mechanisms and clinical implications. *Experimental Gerontology*. 2018. Vol. 109. P. 16-30. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.06.007>
- [11] Lehrer P. M., Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Frontiers in Psychology*. 2014. Vol. 5. P. 756. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756>
- [12] Relative Telomere Length and Cardiovascular Risk Factors / M. Koriath et al. *Biomolecules*. 2019. Vol. 9. Issue 5. P. 192. <https://doi.org/10.3390/biom9050192>
- [13] Возрастные изменения вариабельности ритма сердца и их связь с длиной теломер лейкоцитов / Л. И. Стрельцова и др. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017. Т. 16. № 1. С. 54-60. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-54-60>
- [14] Sambrook J., Russell D. W. Purification of Nucleic Acids by Extraction with Phenol:Chloroform. *Cold Spring Harbor Protocols*. 2006. Vol. 2006. Issue 1. P. 169-170. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot4455>
- [15] Association Between Leukocyte Telomere Length and the Risk of Incident Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study / L. Staerk et al. *Journal of the American Heart Association*. 2017. Vol. 6. Issue 11. P. e006541. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.006541>
- [16] Short Telomeres, but Not Telomere Attrition Rates, Are Associated With Carotid Atherosclerosis / S. Toupan et al. *Hypertension*. 2017. Vol. 70. Issue 2. P. 420-425. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09354>

References

- [1] Petrie, A., & Sabin, C. (2009). *Medical statistics at a glance* (3rd ed.). Wiley-Blackwell.
- [2] Banerjee, P. P., & Jagadeesh, S. (2009). Non-Radioactive Assay Methods for the Assessment of Telomerase Activity and Telomere Length. In S. Chellappan (Ed.). *Chromatin Protocols. Methods in Molecular*

- Biology (Methods and Protocols)*, (2nd ed., Vol. 523, pp. 383-394). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-190-1_25
- [3] Benetos, A., Toupance, S., Gautier, S., Labat, C., Kimura, M., Rossi, P. M., Settembre, N., Hubert, J., Frimat, L., Bertrand, B., Boufi, M., Flecher, X., Sadoul, N., Eschwege, P., Kessler, M., Tzanetakou, I. P., Doulamis, I. P., Konstantopoulos, P., Tzani, A., ... Aviv, A. (2018). Short Leukocyte Telomere Length Precedes Clinical Expression of Atherosclerosis. *Circulation Research*, 122(4), 616-623. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311751>
- [4] Cawthon, R. M. (2009). Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Research*, 37(3), Article e21. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn1027>
- [5] Denil, S. L. I. J., Rietzschel, E. R., De Buyzere, M. L., Van daele, C. M., Segers, P., De Bacquer, D., Van Criekinge, W., Bekaert, S., Gillebert, T. C., & De Meyer, T. (2014). On Cross-Sectional Associations of Leukocyte Telomere Length with Cardiac Systolic, Diastolic and Vascular Function: The Asklepios Study. *PLOS ONE*, 9(12), Article e115071. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115071>
- [6] Ellehoj, H., Bendix, L., & Osler, M. (2015). Leucocyte Telomere Length and Risk of Cardiovascular Disease in a Cohort of 1,397 Danish Men and Women. *Cardiology*, 133(3), 173-177. <https://doi.org/10.1159/000441819>
- [7] Jin, X., Pan, B., Dang, X., Wu, H., & Xu, D. (2018). Relationship between short telomere length and stroke. *Medicine*, 97(39), Article e12489. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000012489>
- [8] Collerton, J., Barrass, K., Bond, J., Eccles, M., Jagger, C., James, O., Martin-Ruiz, C., Robinson, L., von Zglinicki, T., & Kirkwood, T. (2007). The Newcastle 85+ study: biological, clinical and psychosocial factors associated with healthy ageing: study protocol. *BMC Geriatrics*, 7, Article 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-7-14>
- [9] Khalangot, M., Krasnienkov, D., Vaiserman, A., Avilov, I., Kovtun, V., Okhrimenko, N., Koliada, A., & Kravchenko, V. (2017). Leukocyte telomere length is inversely associated with post-load but not with fasting plasma glucose levels. *Experimental Biology and Medicine*, 242(7), 700-708. <https://doi.org/10.1177/1535370217694096>
- [10] Laina, A., Stellos, K., & Stamatelopoulou, K. (2018). Vascular ageing: Underlying mechanisms and clinical implications. *Experimental Gerontology*, 109, 16-30. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.06.007>
- [11] Lehrer, P. M., & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Frontiers in Psychology*, 5, Article 756. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756>
- [12] Koriath, M., Müller, C., Pfeiffer, N., Nickels, S., Beutel, M., Schmidtman, I., Rapp, S., Münzel, T., Westermann, D., Karakas, M., Wild, P. S., Lackner, K. J., Blankenberg, S., & Zeller, T. (2019). Relative Telomere Length and Cardiovascular Risk Factors. *Biomolecules*, 9(5), Article 192. <https://doi.org/10.3390/biom9050192>
- [13] Streltsova, L. I., Tkacheva, O. N., Plokhova, E. V., Akasheva, D. U., Strajesko, I. D., Dudinskaya, E. N., & Boytsov, S. A. (2017). Vozrastnye izmeneniya variabel'nosti ritma serdtsa i ikh svyaz' s dlinoi telomer leukotsitov [Age-related changes in heart rate variability and their relation with leucocyte telomere length]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 16(1), 54-60. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-1-54-60> [in Russian].
- [14] Sambrook, J., & Russell, D. W. (2006). Purification of Nucleic Acids by Extraction with Phenol:Chloroform. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2006(1), 169-170. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot4455>
- [15] Staerk, L., Wang, B., Lunetta, K. L., Helm, R. H., Ko, D., Sherer, J. A., El-linor, P. T., Lubitz, S. A., McManus, D. D., Vasani, R. S., Benjamin, E. J., & Trinquart, L. (2017). Association Between Leukocyte Telomere Length and the Risk of Incident Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*, 6(11), Article e006541. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.006541>
- [16] Toupance, S., Labat, C., Temmar, M., Rossignol, P., Kimura, M., Aviv, A., & Benetos, A. (2017). Short Telomeres, but Not Telomere Attrition Rates, Are Associated With Carotid Atherosclerosis. *Hypertension*, 70(2), 420-425. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09354>

The evaluation of the coronary arteries calcification degree by the method of cardiovascular MSCT in patients with vitamin D and homocysteine metabolism disturbance

O. S. Nykonenko^{1,2,E,F}, A. O. Nykonenko^{2,E,F}, K. O. Chmul^{*2,A,B,C,D}, V. V. Osaulenko^{1,3,A,C,E}

¹State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the MOH of Ukraine", ²Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ³Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, 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

In spite of diagnostics and treatment methods development, the ischemic heart disease (IHD) is still the leading cause of disabilities and mortality level in the population. The main reason for IHD pathogenesis is endothelial vascular dysfunction, which further initiates the atherogenesis. The revealing of hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency is determined to increase the risk of the early coronary arteries (CA) atherosclerosis and thrombosis development and to be the prognostic marker of a lethal case. Traditionally, the selective coronary angiography is used to obtain an image of the CAs. However, with the advent of multispiral computed tomography (MSCT), the technique of CT angiography of coronary vessels was introduced, which today has opened wide prospects for determining the degree of coronary calcification and non-invasive evaluation of the anatomy and the degree of CAs narrowing.

The aim of the research is to evaluate the degree of CA calcification by the MSCT method in patients with hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency and to determine the correlation between these parameters.

Materials and methods. The data of 39 patients who were diagnosed with the CAs pathology by MSCT CAG were analyzed.

Results. Patients with high calcium index, greater than 400, with an average cholesterol level of 20.69 ± 2.10 mmol/l, had significantly higher plasma cholesterol levels ($P < 0.022$ by Mann–Whitney criteria) compared to patients with calcium index less than 400 (mean homocysteine was 13.51 ± 0.97 mmol/l), and greater area of CAs lesions.

Conclusions. The MSCT CAG can be used as a screening method to diagnose and clarify the nature of CA lesion. Due to the proven correlation between CI and homocysteine levels, the careful treatment of hyperhomocysteinemia is required both before and after CA surgery.

Key words:

homocysteine, vitamin D, hyperhomocysteinemia, multispiral computed tomography, coronary calcium index.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (3), 303-308

*E-mail:
olegovnakarina666@gmail.com

Оцінювання ступеня кальцинозу коронарних артерій методом МСКТ серця в пацієнтів із порушенням метаболізму вітаміну D і гомоцистеїну

O. S. Nykonenko, A. O. Nykonenko, K. O. Chmul, V. V. Osaulenko

Незважаючи на розвиток діагностики та методів лікування, ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається провідною причиною інвалідизації та смертності населення. Основна причина ІХС – ендотеліальна судинна дисфункція, що ініціює атерогенез. Показано, що наявність гіпергомоцистеїнемії та дефіциту вітаміну D підвищує ризик раннього розвитку атеросклерозу та тромбозу коронарних артерій і є прогностичним маркером летального наслідку. Традиційно для отримання зображення коронарних артерій використовують селективну коронарну ангіографію. Однак із появою мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) уведена методика КТ-ангіографії коронарних судин, що нині відкрила широкі перспективи визначення ступеня коронарної кальцифікації та неінвазивного оцінювання анатомії та ступеня звуження коронарних артерій.

Мета роботи – оцінити ступінь кальцифікації коронарних артерій методом МСКТ у пацієнтів із гіпергомоцистеїнемією та дефіцитом вітаміну D і визначити кореляцію цих параметрів.

Матеріали та методи. Вивчили дані 39 пацієнтів, яким діагностували патологію коронарних артерій методом МСКТ КАГ.

Результати. Пацієнти з високим кальцієвим індексом (понад 400) і середнім рівнем гомоцистеїну $20,69 \pm 2,10$ ммоль/л мали вищий рівень гомоцистеїну у плазмі крові ($p < 0,022$ за критерієм Манна–Уїтні) порівняно з пацієнтами з кальцієвим індексом менше ніж 400 (середній показник гомоцистеїну становив $13,51 \pm 0,97$ ммоль/л) та більшу кількість уражень коронарних артерій.

Висновки. МСКТ КАГ можна використовувати як скринінг для діагностики та уточнення характеру ураження коронарних артерій. Зважаючи на доведену кореляцію між рівнями кальцієвого індексу та гомоцистеїну, необхідне ретельне лікування гіпергомоцистеїнемії до і після операції на коронарних артеріях.

Ключові слова:

гомоцистеїн, вітамін D, гіпергомоцистеїнемія, мультиспіральна комп'ютерна томографія, коронарний індекс кальцію.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 303-308

Оценка степени кальциноза коронарных артерий методом МСКТ сердца у пациентов с нарушением метаболизма витамина D и гомоцистеина

A. S. Nykonenko, A. A. Nykonenko, K. O. Chmul, V. V. Osaulenko

Несмотря на разработку методов диагностики и лечения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему является основной причиной инвалидности и причиной смертности населения. Основная причина развития патогенеза ИБС – эн-

Ключевые слова: гомоцистеин, витамин D, гипергомоцистеинемия, мультиспиральная компьютерная томография, коронарный кальциевый индекс.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 303-308

дотелиальная сосудистая дисфункция, которая в иницирует атерогенез. Наличие гипергомоцистеинемии и дефицита витамина D определенно увеличивает риск развития атеросклероза и тромбоза коронарных артерий (КА) и является прогностическим маркером летального исхода. Традиционно селективная коронарная ангиография используется для получения изображения коронарных артерий. Однако с появлением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) была введена методика КТ-ангиографии коронарных сосудов, которая открыла широкие перспективы для определения степени коронарной кальцификации и неинвазивной оценки анатомии и степени сужения коронарных артерий.

Цель работы – оценить степень кальцификации коронарных артерий методом МСКТ у пациентов с гипергомоцистеинемией и дефицитом витамина D и определить корреляцию этих параметров.

Материалы и методы. Изучены данные 39 пациентов, которым диагностирована патология коронарных артерий методом МСКТ КАГ.

Результаты. Пациенты с высоким кальциевым индексом (более 400) и средним уровнем гомоцистеина $20,69 \pm 2,10$ ммоль/л имели значительно более высокие уровни гомоцистеина в плазме ($p < 0,022$ по критерию Манна–Уитни) по сравнению с пациентами с кальциевым индексом менее 400 (средний показатель гомоцистеина – $13,51 \pm 0,97$ ммоль/л) и большее количество поражений коронарных артерий.

Выводы. МСКТ КАГ можно использовать в качестве скрининга для диагностики и уточнения характера поражений коронарных артерий. Благодаря доказанной корреляции между уровнями кальциевого индекса и гомоцистеина необходимо тщательное лечение гипергомоцистеинемии до и после операции на коронарных артериях.

At present, there is a great deal of interest in new diagnostic techniques capable of determining the severity of coronary arteries (CA) atherosclerosis, and of identifying patients with high risk for coronary diseases cases. The alternative cardiovascular risk (CVR) determination methods are supposed to use the non-invasive imaging techniques [2,3].

The MSCT CAG is widely used in the world for the initial diagnostics of the atherosclerosis according to the quantitative assessment of the coronary arteries calcification degree based on X-ray absorption and area of calcinosis coefficient, which is expressed in relative units of calcium index (CI), being proposed by A. Agatston in early 1990. The quantitative assessment of CA calcinosis with the CT is useful for monitoring the progression of CA atherosclerosis and for evaluating the effectiveness of its treatment. In patients with already diagnosed IHD, the MSCT helps to determine the dissemination and location of the CAs. The density factor is calculated by the peak density of the calcification zone, which is expressed in Hounsfield units (HU). The coronary artery calcinosis (CAC) is defined as an area with a density greater than 130 HU [7–10].

The MSCT usage significantly shortens the examination time. An advantage of the MSCT is the low signal-to-noise ratio, which allows reliable detection of minor calcinosis even in patients with obesity. Such techniques provide opportunities for synchronization of ECG results with quantitative calculation of calcinosis [1,4].

The contraindications to the CA MSCT examination are the presence of atrial fibrillation, extrasystole, hypothyroidism, terminal renal dysfunction, contrast media hypersensitivity [6,7].

The interpretation of the coronary calcium index (CCI) (A. Agatston) data:

0 – no atherosclerotic plaque (AP), the probability of IHD is very low, cardiovascular risk is very low.

1–10 – minimum AP, IHD is unlikely, cardiovascular risk is low.

1–100 – low AP, possible minimal or moderate stenosis, cardiovascular risk is moderate.

101–400 – moderate AP, high probability of IHD, cardiovascular risk is moderate-to-high.

>400 – severe atherosclerosis, high probability of significant stenosis, cardiovascular risk is high.

According to the meta-analysis of the prospective studies ($n = 17593$), the calcium index is an independent risk factor for the cardiovascular diseases development [9].

Currently, the determination of the calcification degree of the CAs and the data obtained regarding the interpretation of the results are still under discussion. Patients with very high calcium index (>1000) have been proved to have a 25 % higher risk of myocardial infarction or coronary death per year [3,5].

Some studies show that the hyperhomocysteinemia is an important and independent modifiable risk factor for cardiovascular diseases [11]. It is also the risk factor for atherothrombotic complications in the general population. An increased concentration of homocysteine in the blood serum has toxic effects on the endothelial cells, that further potentiates low-density lipoprotein (LDL) oxidation and promotes “proinflammatory” high-density lipoproteins (HDL) formation [11,12]. The severity of hyperhomocysteinemia correlates with the risk of death within the first 5 years since a cardiovascular disease was diagnosed [14]. The significant relationship between the homocysteine level and mortality in patients with angiographically confirmed CA diseases has been revealed [13].

The recent results have shown that vitamin D deficiency (VDD) promotes the development of various cardiometabolic conditions such as hypertension, diabetes mellitus and CA diseases [16].

Danish researchers led by Dr. Peter Brondum-Jacobsen (Copenhagen University Hospital, Denmark), published an article pointing to a close link between low vitamin D levels and increased incidences of IHD, myocardial infarction (MI) and early death [15].

Aim

The aim of the research is to evaluate the degree of CA calcification by the MSCT method in patients with hyperhomocysteinemia and vitamin D deficiency and to determine the correlation between these parameters.

Materials and methods

The study was performed at the Department of Hospital Surgery of Zaporizhzhia State Medical University in

the Cardiac Surgery unit. The article analyzes the data of 39 patients, who underwent MSCT of the CAs calculating the calcification index and determining homocysteine and vitamin D levels from September 2018 to May 2019. There were 33 men (84.6 %) and 6 women (15.4 %). The age of the patients was 61.9 ± 1.33 years old (Table 1).

Most patients were overweight – BMI was 28.37 ± 3.82 . Myocardial infarction was in 25 patients (64.1 %). Angina pectoris class IV was detected in 7 (17.94 %) patients, angina class III was in 30 (76.9 %) patients. Unstable angina was only in 2 patients (5.12 %). Stage I heart failure was in 2 (5.12 %) patients, stage II was in 37 (94.8 %) patients.

The average homocysteine concentration was 17.93 ± 1.44 $\mu\text{mol/l}$, vitamin D 44.5 ± 2.92 ng/ml , and cholesterol – 4.75 ± 0.21 mmol/l . Concerning the concomitant pathology, the presence of internal carotid artery stenosis in 30 (76.9 %) patients and obliterating atherosclerosis of the lower extremities arteries in 32 (82.05 %) patients should be noted. The disease duration was 21.5 ± 2.8 months from the first symptoms onset.

The patients were divided into two groups, depending on the calcium index level. The first group included 15 patients with moderate-to-high cardiovascular risk (calcium index up to 400) and an average age of 57.4 years old. The second group consisted of 24 patients with high RSR (calcium index greater than 400) and an average age of 64.5 years old.

The examination of the patients included: general clinical stage (complaints, anamnesis, physical), laboratory studies (general blood test, glycosylated hemoglobin, glucose, creatinine, blood urea), instrumental examinations: chest X-ray, FGDS, abdominal ultrasound.

The plasma homocysteine and vitamin D levels were measured using a "Sunrise TS" immunoassay analyzer, AIA2000ST immunofluorescence analyzer made in "Tosoh Bioscience", Japan, "Cobas e 411" electrochemiluminescent analyzer, made in "Roche Diagnostics", Germany. The carotid artery examination was performed using Toshiba (Japan) "TSX-101A" and Toshiba (Japan) "Asteion S4" diagnostic tomographs, the ultrasound diagnostic Dopplers: Philips Envisor HD and Toshiba Xario.

The MSCT of the heart was performed on a 64-section spiral CT scanner "Aquilion TSX-101A" Toshiba (Japan). The study was performed in a schedule after a therapy assigning for reducing heart rate up to 60 beats per minute. Intravenously, through the vein of the upper extremity, a patient was administered 100 ml of contrast medium (Ultravist 370, Bayer, Germany) followed by a "flash" in the form of 50 ml of saline. Injection rate was 5 ml/sec. The resulting images were processed on an AW Discovery workstation with Volume Share 5 software.

Most of the data were processed by non-parametric methods using the statistical package "Excel", Statistica 6.0. Statistical analysis of the study results was performed using a computer program of statistical data processing and presented as averages ($M \pm m$), non-parametric – in the form of Me (25 % – 75 %). The Mann–Whitney test and the Spearman coefficient were used to assess the significance of differences in quantitative parameters between two independent samples. The significance of differences between groups was assumed at the level of statistical significance $P < 0.05$.

Table 1. Characteristics of the patients (n = 39)

Hypertension	n = 37 (94.8 %)
Tobacco smoking	n = 12 (30.7 %)
Hyperlipidemia	n = 9 (23.07 %)
Hyperhomocysteinemia	n = 35 (89.7 %)
Vitamin D deficiency	n = 10 (25.6 %)
Diabetes mellitus	n = 7 (17.9 %)
Postinfarction cardiosclerosis	n = 25 (64.1 %)
AF LV	53.02 ± 1.14 %

Table 2. Results of MSCT CAG (n = 39)

	Abs. number of stenoses	CCI	Calcium volume
RCA Proximal RCA	24	262.84	213.87
Mid RCA	20		
Distal RCA	8		
LCA Left main	11	89.58	70.71
LAD Proximal	31	375.30	306.07
Mid	13		
Distal	1		
Diagonal 1	15		
Diagonal 2	5		
LCx	26	209.23	179.87
OMB 1 (obtuse marginal branch)	10		
OMB 2	3		

Results

During the examination of patients who underwent echocardiography, Holter ECG monitoring and dosed exercise testing, 39 patients with severe symptoms of IHD were selected. These patients were tested for homocysteine, vitamin D, glycosylated hemoglobin. In patients with clear signs of coronary heart disease and hyperhomocysteinemia, a non-invasive study of CA – MSCT CAG was performed. The CA lesion was then confirmed. We were interested in the association between calcium index and both homocysteine and vitamin D levels as a possible screening for IHD.

According to the MSCT results, 37 patients were diagnosed with multiple vascular lesions of the CAs (Table 2), both the right and left CAs. The total number of affected CAs was 139. One case was diagnosed with the only right CA (RCA) lesion, therefore the stenting of the RCA was performed. A patient with bilateral CA (left anterior descending artery and left circumflex artery) was implanted with 2 stents in the left anterior descending artery and circumflex artery.

The most commonly reported lesions were proximal segments of left anterior descending artery (LAD) (n = 31) and circumflex artery (LCx) (n = 26).

Based on the MSCT CAG data, the indications for direct myocardial revascularization were present in 37 patients.

A total of 127 distal anastomoses were performed, with an average of 2.5 ± 1.0 (1–4) anastomoses per patient. In nine cases, it was not possible to perform a distal anastomosis because of diffuse lesions along the entire length of the arteries and the small caliber of the latter. Thus, the specificity of the method according to our study was 93.5 %.

In 8 patients, the significant concomitant pathology was detected, the correction of which could be performed in combination with coronary artery bypass grafting.

Table 3. Type and number of simultaneous operations (n = 8)

CABG + Aortic valve replacement	50.0 % (n = 4)
CABG + Carotid endarterectomy	37.5 % (n = 3)
CABG + sigmoid colon resection – colostomy	12.5 % (n = 1)

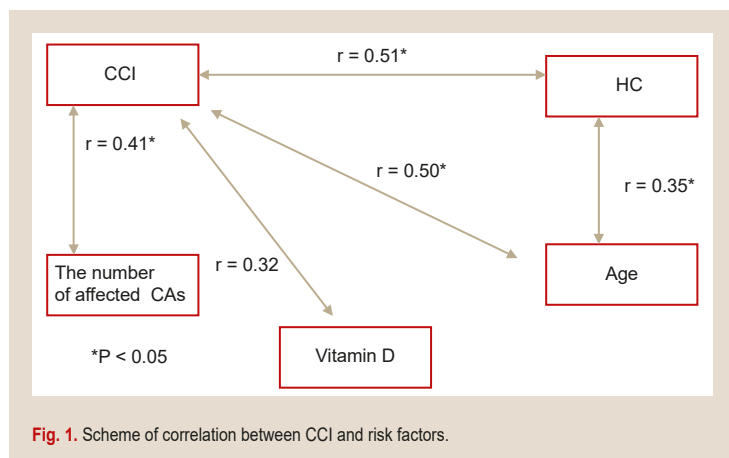


Fig. 1. Scheme of correlation between CCI and risk factors.

Therefore, it was decided to carry out a simultaneous intervention. A total of 8 (20.5 %) similar interventions were performed (Table 3).

The average duration of a surgery in simultaneous operations was 295.8 ± 66.9 minutes. In combined heart valves prosthetics and coronary artery bypass grafting (CABG), the latter CABG was performed first, and the next stage was the prosthetics. The carotid endarterectomy was performed in the first stage, simultaneously with the venous shunts removal.

In the long term, 20.3 ± 1.4 months, the mortality rate was 5.12 %. One patient died of acute MI in the early post-operative period. The second patient died a month after the surgery due to large intestinal bleeding. During this period, all the patients took aspirin, clopidogrel and statins. In the cases of cardiac valve prostheses, the indirect anticoagulants were taken too.

We found an increase in CI in IHD patients with higher levels of blood plasma homocysteine, compared with the individuals having mild hyperhomocysteinemia. Besides, the correlation of increased calcium deposition in the CA walls was found with age (r = 0.35), homocysteine level (r = 0.51) and the number of affected CA (r = 0.50). No significant association between CI and vitamin D level was detected (r = 0.04) (Fig. 1).

The patients with high CI, more than 400, who were in the second study group with an average homocysteine level of 20.69 ± 2.10 mmol/l, had significantly higher homocysteine plasma levels (P < 0.022 by the Mann–Whitney criteria), compared with the patients in the first group (an average homocysteine was 13.51 ± 0.97 mmol/l) and a larger area of the CA lesions. These data should be considered in the early diagnosis of IHD.

Discussion

Thus, we found out that the higher homocysteine level is, the higher the CI and the number of affected CAs. These data suggest the association between HHC and the coronary calcium in patients with IHD. Patients with normal

homocysteine levels had less pronounced coronary arteries calcinosis and the number of affected CAs.

Besides, we managed to reveal the correlation between glycated hemoglobin (HbA1c) and both homocysteine (r = 0.38) and vitamin D levels (r = 0.32), which may indicate the direct involvement of carbohydrate metabolism disorders in patients with impaired homocysteine and vitamin D metabolism and more pronounced atherosclerosis.

Hence, the homocysteine level and patient age are the predictors of CAC.

According to our data, the frequency of detection and the severity of coronary calcification according to MSCT of the CAs at the revealed HHC with increasing age were much higher than in the individuals with normal blood plasma homocysteine.

In the examination of men and women aged 40–65 years without established cardiovascular disease in order to detect the early signs of coronary atherosclerosis it is necessary to measure the level of homocysteine as an early initial test in the absence of established diagnosis of IHD with atypical chest pain. In the second stage, the coronary calcification screening by MSCT of CAs in an outpatient setting to confirm CAC in assessing the level of IHD complications risk.

In a recently published study, T. S. Polonsky (5878 patients from the MESA study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) were observed for an average of 5.8 years) showed additional benefits of adding the CCI to common risk factors – age, gender, smoking, systolic blood pressure, total cholesterol and lipoprotein cholesterol low density, race/nationality. The addition of CCI increased the area under the coronary event prediction curve from 0.76 to 0.81; 26 % of subjects were reclassified when CCI was added to the standard risk factors [17].

Lamont D. H. et al. examined 153 patients who were tested for coronary calcium by MSCT CAG: 27 % of subjects had a false-positive test result, while the sensitivity of the sample in the detection of calcium in the arteries was 98 %. The researchers concluded that measuring coronary calcium with MSCT CAG may help identify patients with false-positive stress tests [18].

Another study showed that patients with a low CCI score may still have coronary artery disease, although rarely enough, and in such cases, the aortic valve calcification presence can help identify patients with coronary heart disease [19].

Berman D. S. et al. found a correlation between an increase in CCI and the presence of an ischemic response when scanning perfusion using SPECT in 1195 patients without clinical signs of coronary heart disease. N. D. Wong et al. showed that the presence of metabolic disorders (metabolic syndrome or diabetes mellitus) reduces the threshold in CCI level at which the frequency of myocardial ischemia detection increases to 100 compared with 400 in patients without such abnormalities [20].

Recent studies confirmed the relationship between the CI and risk factors for atherosclerosis, which requires a more detailed study on this problem.

However, the effects of homocysteine and vitamin D deficiency on the artery vascular wall, the CA calcification degree, and the effect of medication are not sufficiently addressed in medical publications.

After analyzing the data of the world literature, we came to the conclusion that today, the problems of timely diagnosis of coronary heart disease in patients with impaired vitamin D and homocysteine metabolism and the solution to the issue of drug treatment before and after surgery are not completely resolved in this direction.

Conclusions

1. In addition to the standard methods, the patients with suspected the ischemic heart disease are advised to examine the metabolism of homocysteine, vitamin D, and glycated hemoglobin.

2. Ischemic heart disease patients with hyperhomocysteinemia are characterized by the increase in total calcium index, which indicates the development of early coronary artery calcification.

3. The MSCT CAG can be used as a screening method to diagnose and clarify the nature of the coronary arteries lesion.

4. Due to the proven correlation between calcium index and homocysteine levels, the careful treatment of hyperhomocysteinemia is required both before and after surgery for coronary, carotid and other arteries.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.12.2019
Після доопрацювання / Revised: 31.01.2020
Прийнято до друку / Accepted: 12.02.2020

Information about authors:

Nykonenko O. S., MD, PhD, DSc, Professor, Rector, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Corresponding member of the NAS of Ukraine.

Nykonenko A. O., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Chmul K. O., MD, Postgraduate Student of the Hospital Surgery Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Osaulenko V. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Transplantology, Endocrine Surgery with the Course of Cardiovascular Surgery, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Head of the Department of Cardiac Surgery of Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital, Ukraine.

Відомості про авторів:

Никоненко О. С., д-р мед. наук, професор, ректор, ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», академік НАМН України, чл.-кор. НАН України.
Никоненко А. О., д-р мед. наук, професор, зав. каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Чмуть К. О., очний аспірант каф. госпітальної хірургії, Запорізький державний медичний університет, Україна.
Осауленко В. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантології, ендокринної хірургії з циклом серцево-судинної хірургії, ДУ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», зав. відділення кардіохірургії КЗ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР, Україна.

Сведения об авторах:

Никоненко А. С., д-р мед. наук, профессор, ректор, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», академик НАМН Украины, чл.-кор. НАН Украины.

Никоненко А. А., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Чмуть К. О., аспирант каф. госпитальной хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Осауленко В. В., канд. мед. наук, доцент каф. трансплантологии, эндокринной хирургии с циклом сердечно-сосудистой хирургии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», зав. отделением кардиохирургии КУ «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС.

References

- [1] Efremov, A. V., Pustovetova, M. G., Safronov, I. D., Samsonova, E. N., & Kudlaj, O. A. (2010). Soderzhanie prostaglandina J(2) v krvi i velichina kompleksa intima-media sonnykh arterii u zhenshchin s arterial'noi gipertenziei v postmenopauzal'nom periode [Concentration of prostaglandin J(2) in blood and size of the complex of the intima-media of carotids at women with the arterial hypertension in postmenopausal the period]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*, (2), 38-41. [in Russian].
- [2] Al-Lamee, R., Thompson, D., Dehbi, H., Sen, S., Tang, K., Davies, J., Keeble, T., Mielewicz, M., Kaprielian, R., Malik, I. S., Nijjer, S. S., Petraco, R., Cook, C., Ahmad, Y., Howard, J., Baker, C., Sharp, A., Gerber, R., Talwar, S., ... Swallow, R. (2018). Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 391(10115), 31-40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32714-9)
- [3] Min, J. K., & Newby, D. E. (2019). Coronary Computed Tomography Angiography as the Investigation of Choice for Stable Chest Pain. *JAMA Cardiology*, 4(9), Article 948. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2071>
- [4] Roifman, I., Rezai, M. R., Wijesundera, H. C., Chow, B. J. W., Wright, G. A., & Tu, J. V. (2015). Utilization of cardiac computed tomography angiography and outpatient invasive coronary angiography in Ontario, Canada. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 9(6), 567-571. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2015.07.006>
- [5] van Diemen, P. A., Driessen, R. S., Stuijzand, W. J., Rajmakers, P. G., Schumacher, S. P., Bom, M. J., Everaars, H., Min, J. K., Leipsic, J. A., Knuuti, J., Underwood, S. R., van de Ven, P. M., van Rossum, A. C., Danad, I., & Knaapen, P. (2020). Impact of scan quality on the diagnostic performance of CCTA, SPECT, and PET for diagnosing myocardial ischemia defined by fractional flow reserve. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 14(1), 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.06.007>
- [6] Jia, Y., Zhai, B., He, T., Yu, Y., Yu, N., Duan, H., Yang, C., & Zhang, X. (2019). Influence of virtual monochromatic spectral image at different energy levels on motion artifact correction in dual-energy spectral coronary CT angiography. *Japanese Journal of Radiology*, 37(9), 636-641. <https://doi.org/10.1007/s11604-019-00852-0>
- [7] Hillis, L. D., Smith, P. K., Anderson, J. L., Bittl, J. A., Bridges, C. R., Byrne, J. G., Cigarroa, J. E., DiSesa, V. J., Hiratzka, L. F., Hutter, A. M., Jessen, M. E., Keeley, E. C., Lahey, S. J., Lange, R. A., London, M. J., Mack, M. J., Patel, M. R., Puskas, J. D., Sabik, J. F., ... Winniford, M. D. (2011). 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary. *Circulation*, 124(23), 2610-2642. <https://doi.org/10.1161/cir.0b013e31823b5fee>
- [8] Kutkienė, S., Petruilionienė, Ž., Laucevičius, A., Čerkauskienė, R., Kasiulevičius, V., Samuilius, A., Augaitienė, V., Gedminaitė, A., Bieliauskienė, G., Šaulytė-Mikulskienė, A., Staigytė, J., Petruilionytė, E., Gargalskaitė, U., Skiauterytė, E., Matuzevičienė, G., Kovaitė, M., & Nedzelskienė, I. (2019). Is the coronary artery calcium score the first-line tool for investigating patients with severe hypercholesterolemia? *Lipids in Health and Disease*, 18(1), Article 149. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1090-8>
- [9] Sinityn, V. E., Voronov, D. A., & Morozov, S. P. (2006). Stepen' kal'tsinoza koronarnykh arterii kak prognosticheskiy faktor oslozhnenii serdечно-sosudistykh zabolevanii bez klinicheskikh proyavlenii: rezul'taty metaanaliza [The degree of coronary artery calcinosis as a prognostic factor of asymptomatic cardiovascular complications: results of meta-analysis]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 78(9), 22-27. [in Russian].
- [10] Shen, J., Zhou, Y., Fang, Z., & Hu, J. (2019). Multiple giant coronary artery aneurysms combined with right coronary artery-pulmonary artery fistula: a case report. *BMC Surgery*, 19(1), Article 80. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0547-z>
- [11] Maintz, D., Seifarth, H., Raupach, R., Flohr, T., Rink, M., Sommer, T., Özgün, M., Heindel, W., & Fischbach, R. (2005). 64-slice multidetector coronary CT angiography: in vitro evaluation of 68 different stents. *European Radiology*, 16(4), 818-826. <https://doi.org/10.1007/s00330-005-0062-8>

- [12] Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. -T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Løchen, M.-L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., ... ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315-2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- [13] Soboleva, E. V. (2008). Novye vozmozhnosti v terapii ishemiceskoi bolezni serdtsa [New possibilities in the treatment of coronary heart disease]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*, (8), 13-15. [in Russian].
- [14] Nykonenko, O. S., Chmul, K. O., Nykonenko, A. O., Osaulenko, V. V., & Efimenko, N. F. (2018). Prognostic value of homocysteine and vitamin D for patients with ischemic heart disease and multifocal atherosclerosis. *Zaporozhye medical journal*, 20(1), 31-35. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.1.121880>
- [15] Mayer, O., Filipovský, J., Seidlerová, J., Vaněk, J., Dolejšová, M., Vrzalová, J., & Cífková, R. (2011). The association between low 25-hydroxyvitamin D and increased aortic stiffness. *Journal of Human Hypertension*, 26(11), 650-655. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.94>
- [16] Anderson, J. L., May, H. T., Horne, B. D., Bair, T. L., Hall, N. L., Carlquist, J. F., Lappé, D. L., & Muhlestein, J. B. (2010). Relation of Vitamin D Deficiency to Cardiovascular Risk Factors, Disease Status, and Incident Events in a General Healthcare Population. *The American Journal of Cardiology*, 106(7), 963-968. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.027>
- [17] Polonsky, T. S., McClelland, R. L., Jorgensen, N. W., Bild, D. E., Burke, G. L., Guerci, A. D., & Greenland, P. (2010). Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*, 303(16), 1610-1616. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.461>
- [18] LaMont, D. H., Budoff, M. J., Shavelle, D. M., Shavelle, R., Brundage, B. H., & Hagar, J. M. (2002). Coronary calcium scanning adds incremental value to patients with positive stress tests. *American Heart Journal*, 143(5), 861-867. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120972>
- [19] Ho, J. S., FitzGerald, S. J., Stolfus, L. L., Wade, W. A., Reinhardt, D. B., Barlow, C. E., & Cannaday, J. J. (2008). Relation of a Coronary Artery Calcium Score Higher Than 400 to Coronary Stenoses Detected Using Multidetector Computed Tomography and to Traditional Cardiovascular Risk Factors. *The American Journal of Cardiology*, 101(10), 1444-1447. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.01.022>
- [20] Wong, N. D., Budoff, M. J., Pio, J., & Detrano, R. C. (2002). Coronary calcium and cardiovascular event risk: Evaluation by age- and sex-specific quartiles. *American Heart Journal*, 143(3), 456-459. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120409>

Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет

В. Л. Орленко^{*B,C,D}, М. Д. Тронько^{A,E,F}

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка 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 рівень COMP у сироватці крові хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 і 2 типу з артропатіями та визначити взаємозв'язок із функціональними індексами, що характеризують клінічні прояви ураження суглобів у хворих на цукровий діабет.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 87 пацієнтів (35 чоловіків і 52 жінки) із ЦД. Пацієнтів поділили на групи залежно від типу ЦД і наявності артропатії. Хворих обстежили, використовуючи візуальну аналогову шкалу (ВАШ), індекс Лекена та WOMAK. Олігомерний матриксний білок хряща (COMP) визначали імуноферментним методом.

Результати. Встановили наявність діабетичної артропатії у 78 % хворих на ЦД 1 типу, а також у 80 % хворих на ЦД 2 типу. У більшості хворих (20 осіб із ЦД 1 типу і 30 із ЦД 2 типу) у патологічний процес залучені суглоби верхніх кінцівок. Підвищення функціональних індексів виявили у хворих з артропатіями при обох типах захворювання. Індекс Лекена становив $t = -5,5$, $p = 0,001$ у хворих на ЦД 1 типу, $t = -6,9$, $p = 0,001$ у хворих на ЦД 2 типу; індекс WOMAK – $t = -5,4$, $p = 0,001$ та $t = -7,8$, $p = 0,001$; ВАШ – $t = -6$, $p = 0,001$ та $t = -6,9$, $p = 0,001$ відповідно. Середні показники COMP вірогідно збільшувалися з прогресуванням стадії артропатії ($t = -3,4$, $p = 0,005$; $t = -2,4$, $p = 0,0023$; $t = -3,2$, $p = 0,006$) у хворих на ЦД 1 типу. У хворих на цукровий діабет 2 типу вірогідні зміни визначили між відсутністю артропатії та її 1 стадією ($t = -3,4$, $p = 0,001$), а також між 1 та 2 стадіями ($t = -4,1$, $p = 0,001$). Встановили пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем COMP ($r = 0,76$, $p = 0,001$). Сильної сили прямий кореляційний зв'язок визначили між наявністю артропатії та індексом Лекена ($r = 0,76$, $p = 0,001$), шкалою ВАШ ($r = 0,88$, $p = 0,001$) та WOMAK ($r = 0,88$, $p = 0,001$).

Висновки. Результати дають підстави стверджувати, що артропатія у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу характеризується підвищенням маркера деградації хряща в прямій залежності від тяжкості та кількості уражених суглобів.

Ключові слова:

цукровий діабет, діабетична артропатія, суглоби, хондроцити, інсулін.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 309-314

*E-mail: orleva@ukr.net

Clinical and biochemical markers of joint damage in patients with diabetes mellitus

V. L. Orlenko, M. D. Tronko

The aim of our work was to study the COMP level in the blood serum of patients with type 1 and type 2 diabetes with arthropathy and to determine the relationship with functional indices characterizing the clinical manifestations of joint damage in patients with diabetes mellitus.

Materials and methods. The study involved 87 patients (35 men and 52 women) with diabetes. Patients were divided into groups depending on the type of diabetes and the presence of arthropathy. Patients were examined using a visual analogue scale, Lequesne's index and WOMAC scale. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) was determined by enzyme immunoassay.

Results. The presence of diabetic arthropathy was found in 78 % of patients with type 1 diabetes and in 80 % of patients with type 2 diabetes. In the vast majority of patients (20 with type 1 diabetes and 30 with type 2 diabetes), the joints of the upper extremities were involved in the pathological process. We found an increase in functional indices in patients with arthropathy in both types of disease: Lequesne's index – $t = -5.5$, $P = 0.001$ – in patients with type 1 diabetes, $t = -6.9$, $P = 0.001$ – in patients with type 2 diabetes, WOMAC index ($t = -5.4$, $P = 0.001$), ($t = -7.8$, $P = 0.001$); visual analogue scale ($t = -6$, $P = 0.001$), ($t = -6.9$, $P = 0.001$), respectively. Average COMR values significantly increased with the arthropathy stage progression ($t = -3.4$, $P = 0.005$; $t = -2.4$, $P = 0.0023$; $t = -3.2$, $P = 0.006$) in patients with type 1 diabetes. In patients with type 2 diabetes, the significance of differences was found between the control group and patients with stage 1 ($t = -3.4$, $P = 0.001$), between stages 1 and 2 ($t = -4.1$, $P = 0.001$). A direct correlation was established between the presence of arthropathy and the COMP level ($r = 0.76$, $P = 0.001$), between the presence of arthropathy and the Lequesne's index ($r = 0.76$, $P = 0.001$), the visual analogue scale ($r = 0.88$, $P = 0.001$) and WOMAC ($R = 0.88$, $P = 0.001$).

Conclusions. The results suggest that arthropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes is characterized by an increase in the cartilage degradation marker directly related to the severity and the number of joints affected.

Key words:

diabetes mellitus, diabetic arthropathy, joints, chondrocytes, insulin.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 309-314

Клинические и биохимические маркеры поражения суставов у больных сахарным диабетом

В. Л. Орленко, Н. Д. Тронько

Цель работы – изучение уровня COMP в сыворотке крови больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа с артропатией и определение взаимосвязи с функциональными индексами, которые характеризуются клиническими проявлениями пораженных суставов у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова:

сахарный диабет, диабетическая артропатия, суставы, хондроциты, инсулин.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 309-314

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 87 пациентов (35 мужчины и 52 женщины) с СД. Пациентов поделили на группы в зависимости от типа СД и наличия артропатии. Пациентов обследовали с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), индекса Лекена и WOMAK. Олигомерный матриксный белок хряща (СОМР) определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Установлено наличие диабетической артропатии у 78 % больных СД 1 типа и у 80 % больных СД 2 типа. У большинства больных (20 с СД 1 типа и 30 с СД 2 типа) в патологический процесс вовлечены суставы верхних конечностей. Повышение функциональных индексов обнаружили у больных с артропатиями при обоих типах заболевания. Индекс Лекена составлял $t = -5,5$, $p = 0,001$ у больных СД 1 типа, $t = -6,9$, $p = 0,001$ у больных СД 2 типа; индекс WOMAK – $t = -5,4$, $p = 0,001$ и $t = -7,8$, $p = 0,001$; ВАШ – $t = -6$, $p = 0,001$ и $t = -6,9$, $p = 0,001$ соответственно. Средние показатели СОМР достоверно увеличивались с прогрессированием стадии артропатии ($t = -3,4$, $p = 0,005$; $t = -2,4$, $p = 0,0023$; $t = -3,2$, $p = 0,006$) у больных СД 1 типа. У больных СД 2 типа достоверность отличий установлена между контрольной группой и пациентами с 1 стадией ($t = -3,4$, $p = 0,001$), между 1 и 2 стадиями ($t = -4,1$, $p = 0,001$). Отмечена прямая корреляционная зависимость между наличием артропатии и уровнем СОМР ($r = 0,76$, $p = 0,001$), между наличием артропатии и индексом Лекена ($r = 0,76$, $p = 0,001$), шкалой ВАШ ($r = 0,88$, $p = 0,001$) и WOMAK ($r = 0,88$, $p = 0,001$).

Выводы. Результаты дают возможность утверждать, что артропатия у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа характеризуется повышением маркера деградации хряща в прямой зависимости от тяжести и количества пораженных суставов.

Проблема коморбідності – одна з найактуальніших проблем сучасної медицини. Наявність у пацієнтів остеоартриту (ОА) та цукрового діабету (ЦД) – одних із найпоширеніших у світі неінфекційних хвороб – нині доведена багатьма проспективними дослідженнями [1–3]. Метаболічні зміни, що супроводжують ЦД, призводять до патології багатьох органів і систем, і структури суглоба не є винятком. На тлі ЦД страждають усі структури суглоба: хрящ, синовіальна оболонка, періартикулярна сполучна тканина, субхондральна кістка. Але найбільш вразливим, на думку багатьох дослідників, є саме хрящ, оскільки він не має інервації та васкуляризації, поживні речовини потрапляють до нього через синовіальну оболонку або субхондральну кістку. Основною сполучкою для забезпечення енергетичних потреб є глюкоза [4]. Хондроцити – гліколітичні клітини, що експресують переносники глюкози (GLUT), особливо GLUT-1, GLUT-3, GLUT-9; вони здатні визначити концентрацію глюкози в синовіальній рідині, що зазвичай вища, ніж у хондроцитах, та адаптувати експресію GLUT [4]. У пацієнтів з остеоартритом ця здатність втрачається, рівень глюкози підвищується, потенційно має токсичний вплив на хондроцити. Відповідно, недостатнє надходження глюкози до хондроцитів при ЦД 1 типу, як і збільшення при ЦД 2 типу, призводить до дисбалансу ремоделювання хрящової тканини з превалюванням процесів руйнації хряща. В умовах гіперглікемії підвищується кількість кінцевих продуктів глікування (AGE), розвивається окисний стрес через активацію метаболізму глюкози за поліоловим шляхом, що призводить до пошкодження навколосуглобових тканин і м'язів [5]. Отже, метаболічні процеси, які є наслідком гіперглікемії, – основні чинники, що викликають характерні для ЦД пошкодження суглобів – артропатії, що останніми роками називають «діабетасоційовані остеоартрити». Запальний процес доволі часто призводить до пошкодження тканин суглоба та розвитку вторинного артрозу надалі, що може бути результатом неспецифічного запалення, індукованого метаболічними змінами у хворих на ЦД [6].

Протягом останнього десятиріччя здійснюється активний пошук ранніх маркерів змін суглобових структур, котрі дали б змогу виявляти ознаки ураження тканин суглобів (синовіальної оболонки, хряща й субхондральної кісткової тканини) вже на початковій стадії захворювання, оцінювати ступінь ураження та прогноз,

призначати лікування відповідно тяжкості процесу, виконувати моніторинг терапії [7,8].

Нині вивчають біомаркери, які дають можливість кількісно оцінити ремоделювання суглоба та прогресування захворювання. Велике значення мають, як правило, молекули або молекулярні фрагменти, що наявні в хрящі, кістках і синовіальній оболонці. Вони можуть бути специфічними для одного типу суглобової тканини або бути спільними для всіх. У зв'язку з цим усе більшу зацікавленість до застосування у практиці викликає використання нового маркера ураження хряща – олигомерного матриксного протеїну хряща (Cartilage Oligomeric Matrix Protein – СОМР). Показано, що рівень СОМР у сироватці крові може відобразити ступінь і тяжкість дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів, і у клінічній практиці його все активніше використовують як діагностичний і прогностичний критерій ураження суглобів [9–11]. Результати досліджень також вказують на прямий кореляційний зв'язок підвищеного рівня СОМР із прогресуванням деструкції суглобового хряща, що визначена за допомогою рентгенологічних методик [12,13]. СОМР, який також називають тромбоспондином 5 (TSP 5), належить до неколагенових глікопротеїнів (кальцієзв'язувальний білок), який має велику молекулярну масу (>500 кДа); основна його кількість міститься у хрящовій тканині суглобів, значно менше – у хрящах носа та трахеї, зв'язках, меніску й синовіальній мембрані.

Інтактний СОМР зв'язує колаген I, II, IX типу і в такий спосіб створює міцну колагенову сітку хряща, забезпечуючи адекватну структуру екстрацелюлярного матриксу [14,15].

Крім того, описана також функція СОМР як переносника деяких речовин, як-от вітаміну D. Показано, що мутації в гені СОМР призводять до порушення розвитку та функціонування хряща – псевдохондроплазій із розвитком множинних епіфізарних дисплазій [16].

Отже, при запальних чи дегенеративних захворюваннях суглобів, для яких характерне пошкодження хряща, один із матриксних протеїнів, а саме СОМР у процесі руйнації хряща потрапляє спочатку в синовіальну рідину, а потім у кров, демонструючи активність дегенерації хрящових структур. Саме підвищену концентрацію СОМР визначають на ранніх етапах ураження хряща, і тільки з часом з'являються видимі зміни структур суглоба, які

спостерігають, використовуючи інструментальні методи дослідження [17, 18]. Отже, олігомерний матричний протеїн хряща є раннім і перспективним маркером ремоделювання суглобового хряща.

Мета роботи

Дослідити рівень COMP у сироватці крові хворих на ЦД 1 та 2 типів з артропатіями та визначити взаємозв'язок з функціональними індексами, що характеризують клінічні прояви ураження суглобів у хворих на цукровий діабет.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 87 пацієнтів (35 чоловіків і 52 жінки). Хворих поділили на 2 групи залежно від типу ЦД. Так, ЦД 1 типу визначили у 42 (20 чоловіків і 22 жінки) осіб, ЦД 2 типу – у 45 (15 чоловіків і 30 жінок) хворих. Отже, у групі пацієнтів із ЦД 1 типу виявили рівномірний поділ за статтю ($t = 1,36$; $p > 0,1$), а у групі пацієнтів із ЦД 2 типу переважають жінки ($t = 3,8$; $p < 0,001$). Середнє значення віку пацієнтів із ЦД 1 типу та їхній ІМТ очікувано значущо нижче, ніж у групі пацієнтів із ЦД 2 типу ($p < 0,001$). У цій вибірці середній ІМТ вищий у групі пацієнтів із ЦД 2 типу, ніж у групі пацієнтів із ЦД 1 типу на 24,2 % ($t = 10,5$; $p = 0,001$). За тривалістю ЦД групи статистично не відрізнялися ($p > 0,07$). Відмінностей за вивченими показниками залежно від статі не виявили ($p > 0,2$). Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Ступінь компенсації вуглеводного обміну обстежених пацієнтів оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), який встановлювали калориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою.

Вираженість болю оцінювали за 10-сантиметровою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Цей тест показав загальну вираженість суглобового болю на думку хворого, де 0 означає відсутність болю, а 10 – максимальну інтенсивність болю.

Альгофункціональний індекс Лекена (Lequesne) передбачав оцінювання болю у спокої та під час ходьби. Це відкритий опитувальник для самостійного заповнення хворим (4 питання). Відповідь на кожне питання оцінюють у балах від 0 до 2. Тяжкість ураження суглобів визначається сумою балів: 1–4 – слабо виражений, легкий; 5–7 – середньої важкості, помірний; 8–10 – виражений, важкий; 11–12 – значно виражений, дуже важкий; понад 12 – вкрай важкий.

Визначали індекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), який характеризує вираженість больового синдрому, скутість і функціональну активність. Індекс WOMAC визначають за опитувальником для самостійного заповнення хворим. Анкета складається з 24 питань, які характеризують вираженість болю (5 питань), скутість (2 питання), функціональну здатність (17 питань) у хворих ОА.

Наявність і ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за класифікацією A. Rosenbloom (1982). Розрізняли 3 ступені тяжкості: 1 (легкий) – ураження 1 чи 2 проксимальних міжфалангових або метакарпально-фалангових суглобів чи 1 великого суглоба; 2 (середньої тяжкості) – ураження 3 і більше проксимальних міжфалангових суглобів або двобічне обмеження рухливості

метакарпальнофалангових й одного з великих суглобів; 3 (тяжкий) – наявна деформація кисті, контрактура Дюпюїтрена, ураження шийного відділу хребта чи кількох великих суглобів.

Концентрацію COMP у зразках сироватки крові визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу, використовуючи набори Human COMP ELISA фірми BioVender (Чеська Республіка).

Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою методів варіаційної статистики стандартного пакета для статистичних підрахунків Statistica 5.0, Microsoft Office Excel 2003. У роботі наведені статистичні показники середніх величин (позначаються як M), а також середнє квадратичне відхилення (SD), стандартна помилка середньої величини (m). Для порівняння середніх абсолютних величин у групах дослідження застосовували t-критерій Стьюдента. Різницю результатів вважали статистично вірогідною при величині показника $p \leq 0,05$. Для аналізу даних використали кореляційний, дисперсійний однофакторний, множинний регресійний аналіз, а також дискримінантну статистику.

Результати

Діабетичну артропатію виявили у 33 (78 %) хворих на ЦД 1 типу. Здебільшого (28 пацієнтів) скарги були на біль у суглобах верхніх кінцівок: у 10 осіб – суглобах кисті, в 15 – суглобах кисті та плечового суглоба, у 8 – поєднання болю в суглобах кисті та колінних або кульшових суглобах. 3-поміж хворих на ЦД 2 типу ураження суглобів діагностували у 36 (80 %) осіб. У більшості з них (30 осіб) скарги були на біль у суглобах кисті та одному великому суглобі (плечовому – 10, колінному – 7, кульшовому – 3). Біль був симетричним з обох боків. Під час обстеження не виявили зовнішні ознаки запального процесу, температура навколосуглобових тканин не відрізнялася від норми. Тривалість діабетичної артропатії – від 1 до 10 років.

Порівнюючи середні показники (табл. 1), встановили вірогідне підвищення всіх функціональних індексів у хворих із діабетасоційованими остеоартритами. Так, показник ВАШ, який показує інтенсивність болю, вірогідно вищий у хворих і на ЦД 1 типу ($t = -6$, $p = 0,001$), і ЦД 2 типу ($t = -6,9$, $p = 0,001$). Це свідчить про вираженість больового синдрому у хворих з ураженнями суглобів порівняно з хворими на ЦД без артропатій. Больовий синдром у хворих на ЦД іноді важко диференціювати, адже пацієнти з артропатіями, як правило, мають інші ускладнення цукрового діабету, як-от полінейропатія, ангіопатія, клінічним симптомом яких також може бути больовий синдром. Тому контрольну групу для пацієнтів з артропатіями становили хворі на ЦД без ураження суглобів, але які не відрізнялись за наявністю інших ускладнень ЦД. Отже, за таких умов дослідження можемо стверджувати, що саме артропатія призводить до вірогідно більшого больового синдрому в обстежених.

Індекс Лекена вважають найнадійнішим в оцінюванні тяжкості порушення функцій великих суглобів. Визначили вірогідні зміни у пацієнтів з артропатіями при обох типах захворювання: $t = -5,5$, $p = 0,001$ у хворих на ЦД 1 типу, $t = -6,9$, $p = 0,001$ у хворих на ЦД 2 типу (табл. 1).

Таблиця 1. Порівняння середніх значень показників за відсутності чи наявності артропатії при ЦД 1 і 2 типів

ЦД	Показники	Артропатія		t	p
		відсутня, n = 9	наявна, n = 33		
ЦД 1 тип	Індекс Лекена	8,1 ± 1,2	15,2 ± 0,5	-5,5	0,001
	ВАШ	2,1 ± 0,5	5,9 ± 0,3	-6,0	0,001
	WOMAK	30,3 ± 3,5	52,4 ± 2,1	-5,4	0,001
	Олігомаатриксний білок хряща	12,5 ± 0,7	25,2 ± 1,6	-7,1	0,001
ЦД 2 тип	Індекс Лекена	7,7 ± 0,9	14,5 ± 0,4	-6,9	0,001
	ВАШ	2,3 ± 0,3	4,9 ± 0,4	-5,3	0,001
	WOMAK	25,2 ± 2,3	48,6 ± 1,9	-7,8	0,001
	Олігомаатриксний білок хряща	13,4 ± 1,1	22,4 ± 1,1	-5,7	0,001

Таблиця 2. Порівняння середніх значень показників при різних стадіях артропатії та типі ЦД

Стадії артропатії	Індекс Лекена		ВАШ		WOMAK		Олігомаатриксний білок хряща	
	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
ЦД 1 тип	42	13,7 ± 0,7	42	5,1 ± 0,4	42	47,7 ± 2,3	42	22,5 ± 1,5
відсутня артропатія	9	8,1 ± 1,2	9	2,1 ± 0,5	9	30,3 ± 3,5	9	12,5 ± 0,7
1 стадія	10	13,0 ± 0,7	10	3,9 ± 0,4	10	44,9 ± 3,4	10	18,1 ± 1,5
2 стадія	15	15,3 ± 0,8	15	6,0 ± 0,3	15	54,0 ± 3,0	15	24,5 ± 2,1
3 стадія	8	18,0 ± 0,9	8	8,1 ± 0,2	8	58,9 ± 4,0	8	35,2 ± 2,6
ЦД 2 тип	45	13,1 ± 0,6	45	4,4 ± 0,3	45	43,9 ± 2,1	45	20,6 ± 1,1
відсутня артропатія	9	7,7 ± 0,9	9	2,3 ± 0,3	9	25,2 ± 2,3	9	13,4 ± 1,1
1 стадія	12	12,3 ± 0,3	12	2,8 ± 0,4	12	37,9 ± 2,2	12	17,5 ± 0,8
2 стадія	20	15,2 ± 0,6	20	5,6 ± 0,3	20	51,7 ± 1,8	20	23,1 ± 1,1
3 стадія	4	17,5 ± 0,9	4	8,0 ± 0,6	4	64,8 ± 0,2	4	33,2 ± 4,4

Таблиця 3. Статистичні відмінності середніх значень показників при різних стадіях артропатії та типу ЦД

Показники	ЦД 1 типу			ЦД 2 типу		
	Відсутня / 1 ст.	1 ст. / 2 ст.	2 ст. / 3 ст.	Відсутня / 1 ст.	1 ст. / 2 ст.	2 ст. / 3 ст.
Індекс Лекена	-3,6 0,003	-2,2 0,036	-2,4 0,030	-4,9 0,001	-4,5 0,001	-2,2 0,068
ВАШ	-2,7 0,016	-4,3 0,001	-5,6 0,001	-0,8 0,428	-5,8 0,001	-3,8 0,015
WOMAK	-3,0 0,009	-2,0 0,061	-1,0 0,351	-4,0 0,001	-4,9 0,001	-7,1 0,001
COMP	-3,4 0,005	-2,4 0,023	-3,2 0,006	-3,0 0,010	-4,1 0,001	-2,2 0,101

Індекс WOMAK дає можливість оцінити функціональний стан суглобів, який також був вірогідно гіршим у хворих з ураженнями суглобів при обох типах захворювання (t = -5,4, p = 0,001; t = -7,8, p = 0,001 відповідно) (табл. 1).

Маркер деструкції хрящової тканини вірогідно вищий у хворих з артропатіями при обох типах захворювання порівняно з хворими на ЦД без патології суглобів (t = -7,1, p = 0,001; t = -5,7, p = 0,001 відповідно) (табл. 1).

Проаналізували, як змінюються названі показники залежно від стадії артропатії. Середні показники олігомаатриксного білка хряща вірогідно збільшуються з прогресуванням ураження та збільшенням залучених у запальний процес суглобів. Встановили вірогідне збільшення цього показника з кожною стадією артропатії: t = -3,4, p = 0,005; t = -2,4, p = 0,0023; t = -3,2, p = 0,006 у

хворих на ЦД 1 типу. У хворих на цукровий діабет 2 типу вірогідні зміни виявлені між відсутністю артропатії та її 1 стадією (t = -3,4, p = 0,001), а також між 1 і 2 стадіями (t = -4,1, p = 0,001); не виявили вірогідні зміни між 2 і 3 стадіями (t = -2,2, p = 0,0101; t = -3,2, p = 0,006). Отже, олігомаатриксний білок хряща може бути використаний у діагностиці діабетосоційованих остеоартритів, а його рівень може показувати наявність і ступінь порушення ремодулятивних процесів хрящової тканини (табл. 2,3).

Індекс Лекена вірогідно збільшувався з прогресуванням артропатії у хворих на ЦД 1 типу (t = -3,6, p = 0,003; t = -2,2, p = 0,0036; t = -2,4, p = 0,003 відповідно), а у хворих на ЦД 2 типу вірогідні зміни виявлені між відсутністю захворювання суглобів та 1 стадією артропатії (t = -4,9, p = 0,001) та між 1 і 2 стадією ураження суглобів (t = -4,5, p = 0,001); не виявили вірогідні зміни за величиною індексу Лекена між 2 і 3 стадією артропатії (t = -2,2, p = 0,068) (табл. 2,3).

Виразеність больового синдрому, яку оцінили за анкетною ВАШ, вірогідно збільшувалася з підвищенням стадії артропатії у хворих на ЦД обох типів. Так, у хворих на ЦД 1 типу вірогідні зміни встановили між усіма стадіями артропатії (t = -2,7, p = 0,016; t = -4,3, p = 0,001; t = -5,6, p = 0,001); у хворих на ЦД 2 типу не виявили вірогідні зміни між групою з відсутністю змін у суглобах і 1 стадією артропатії вірогідних змін (t = -0,8, p = 0,428), а між 1 і 2, 2 і 3 стадіями встановили вірогідні відмінності (t = -5,8, p = 0,001; t = -7,1, p = 0,001 відповідно). Тобто, у хворих на ЦД 2 типу больовий синдром значно сильніший із вираженими змінами в суглобах (табл. 2,3).

Функціональні можливості хворого та якість життя оцінювали за шкалою WOMAK. У хворих на ЦД 1 типу вірогідні зміни встановили тільки між групами пацієнтів без артропатії та з її 1 стадією (t = -2,3, p = 0,009), між 1 і 2 стадіями, а також між 2 і 3 стадією вірогідні зміни не виявили (t = -2,0, p = 0,061; t = -1,0, p = 0,351 відповідно), а у хворих на ЦД 2 типу зі збільшенням стадії артропатії вірогідно погіршувалися і функціональні можливості хворого (t = -4,0, p = 0,001; t = -4,9, p = 0,001, t = -7,1, p = 0,001) (табл. 2,3).

Здійснили кореляційний аналіз між наявністю артропатії та показниками, які вивчали. Встановили пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем COMP (r = 0,76, p = 0,001). Крім того, потужної сили прямий кореляційний зв'язок визначили між наявністю артропатії та індексом Лекена (r = 0,76, p = 0,001), шкалою ВАШ (r = 0,88, p = 0,001) і WOMAK (r = 0,88, p = 0,001).

Обговорення

Діабетична артропатія – поширене ускладнення цукрового діабету, майже 80 % хворих на ЦД обох типів, за нашими даними, мають ураження суглобів. У фаховій літературі дотепер відомості щодо поширеності артропатії дуже різняться [17–19]. Аналізуючи локалізацію артропатії виявили, що у хворих і на ЦД 1, і на ЦД 2 типу переважають суглоби верхніх кінцівок. Як відомо, особливо з віком, уражаються здебільшого великі опорні суглоби, саме механічне навантаження є фактором, що призводить до неспецифічного запалення, запуску каскаду реакцій, які спричиняють синтез металопротеаз,

порушення ремоделювання хрящової тканини та розвиток дегенеративних змін у суглобах [20]. У хворих на ЦД 1 і 2 типів незалежно від ІМТ, тривалості та компенсації захворювання в патологічний процес переважно залучаються суглоби верхніх кінцівок. Це доводить, що саме для таких хворих характерний метаболічний фенотип остеоартриту, де основними пусковими факторами є метаболічні порушення, які характерні для цукрового діабету: глюкозотоксичність, інсулінорезистентність, дерегуляція інсулінових рецепторів на мембрані хондроцитів.

Дослідили один із сучасних біохімічних маркерів деградації хряща COMP у хворих на діабетасоціювані остеоартрити, оскільки встановлено, що його рівень є одним із найчутливіших методів діагностики хрящової деструкції. Показано, що підвищення його концентрації в сироватці крові передують рентгенологічним змінам суглобів [21]. Нині тривають дискусії щодо структур суглоба, які залучені в патологічний процес у хворих на ЦД. Протягом багатьох років вважали, що саме навколосуглобові тканини, а не хрящ є основною мішенню ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Припустили також, що субхондральна кістка першою зазнає змін у цих хворих [6].

Але останніми роками з'являється все більше робіт, які доводять, що в патологічний процес залучені всі структури суглоба: хрящ, синовіальна рідина, субхондральна кістка [18]. Власне, хрящ вражається найбільше, і передусім у сироватці крові з'являються маркери деградації суглобового хряща. За нашими даними, підвищення вмісту COMP у сироватці крові відбувалося у хворих з артропатіями при ЦД обох типів. Отже, порушення ремоделювання відбувається і за умов недостатності інсуліну, й у разі інсулінорезистентності. Підвищення рівня COMP у таких хворих свідчить про порушення ремоделювання хрящової тканини з переважанням процесів деградації. Встановили, що процес руйнування посилюється зі збільшенням стадії артропатії та збільшенням кількості суглобів, залучених у патологічний процес. Збільшення рівня маркера деградації хряща супроводжувалося вираженішою клінічною симптоматикою: погіршенням функціональних можливостей хворих, збільшенням больового синдрому, збільшенням часу вранішньої скутості. Отримали прямі позитивні кореляційні зв'язки між рівнем COMP і кількістю балів, що отримані під час аналізу стандартних опитувальників, що показують активність і тяжкість ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Отже, підвищення рівня COMP у хворих на артропатії при ЦД обох типів свідчить про руйнування хряща, а його рівень показує вираженість клінічних симптомів діабетасоціюваних остеоартритів.

Висновки

1. Діабетичну артропатію виявили у 78 % хворих на ЦД 1 типу та у 80 % пацієнтів із ЦД 2 типу. У більшості хворих на ЦД 1 і 2 типів зміни локалізовані в суглобах верхніх кінцівок.

2. Порівнюючи середні показники, встановили вірогідне підвищення всіх функціональних індексів, що характеризують тяжкість ураження суглобів і функ-

ціональні можливості у хворих на діабетасоціювані остеоартрити.

3. Середні показники COMP вірогідно збільшувалися з прогресуванням ураження та відповідно збільшенню кількості суглобів, що залучалися в патологічний процес.

4. Встановили пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем COMP ($r = 0,76$, $p = 0,001$). Потужної сили прямий кореляційний зв'язок виявили між наявністю артропатії та індексом Лекена ($r = 0,76$, $p = 0,001$), шкалою ВАШ ($r = 0,88$, $p = 0,001$) та WOMAK ($r = 0,88$, $p = 0,001$).

5. COMP можна використовувати як біохімічний маркер деструкції хряща та показник клінічної активності артропатії.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням різноманітних біохімічних маркерів, які найчіткіше показують порушення в різних структурах суглоба для розроблення інформативних і сучасних методів діагностики ураження суглобів у хворих на цукровий діабет.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 22.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 01.04.2020

Відомості про авторів:

Орленко В. Л., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, зав. науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ.
Трощко М. Д., д-р мед. наук, професор, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, академік НАМН України.

Information about authors:

Orlenko V. L., MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of the Scientific-Advisory Department of Outpatient Care for Patients with Endocrine Pathology, SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.
Tronko M. D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the SI "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Academician of the NAS of Ukraine.

Сведения об авторах:

Орленко В. Л., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, зав. научно-консультативным отделом амбулаторно-профилактической помощи больным с эндокринной патологией, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев.
Трощко Н. Д., д-р мед. наук, профессор, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени В. П. Комисаренко НАМН Украины», г. Киев, академик НАМН Украины.

Список літератури

- [1] Yan W., Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases. *Frontiers of Medicine*. 2013. Vol. 7. Issue 1. P. 81-90. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0243-9>
- [2] Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study / G. Schett et al. *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. Issue 2. P. 403-409. <https://doi.org/10.2337/dc12-0924>

- [3] Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis / K. Louati, C. Vidal, F. Berenbaum, J. Sellam. *RMD Open*. 2015. Vol. 1. Issue 1. P. e000077. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000077>
- [4] Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis / M.-C. Laigullon et al. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015. Vol. 23. Issue 9. P. 1513-1522. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.026>
- [5] Increased pentosidine, an advanced glycation end product, in serum and synovial fluid from patients with knee osteoarthritis and its relation with cartilage oligomeric matrix protein / L. Senolt et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005. Vol. 64. Issue 6. P. 886-890. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029140>
- [6] Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Postgraduate Medical Journal*. 2012. Vol. 88. Issue 1038. P. 240-242. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.146399rep>
- [7] Федьков Д. Л., Труш І. Ф., Олєфіренко О. І. Дисметаболізм хрящової тканини у хворих на остеоартроз: лабораторно-інструментальна діагностика та шляхи медикаментозної корекції. *Клінічна медицина*. 2013. № 1. С. 80-84.
- [8] Watt F. E. Osteoarthritis biomarkers: year in review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2018. Vol. 26. Issue 3. P. 312-318. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.10.016>
- [9] Стародубцева І. А., Васильєва Л. В. Сравнительный анализ уровня олигомерного матричного протеина хряща в сыворотке крови пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016. Т. 61. № 2. С. 83-86.
- [10] Impact of knee joint loading on fragmentation of serum cartilage oligomeric matrix protein / S. Firner et al. *Journal of Orthopaedic Research*. 2020. P. 1-9. <https://doi.org/10.1002/jor.24586>
- [11] Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: a systematic review and meta-analysis / H. Q. Hao, J. F. Zhang, Q. Q. He, Z. Wang. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019. Vol. 27. Issue 5. P. 726-736. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.10.009>
- [12] Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / J. M. Hoch et al. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011. Vol. 19. Issue 12. P. 1396-1404. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.09.005>
- [13] Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort / F. Saberi Hosnijeh et al. *Arthritis Research & Therapy*. 2016. Vol. 18. P. 81. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0976-3>
- [14] Posey K., Hecht J. The Role of Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) in Skeletal Disease. *Current Drug Targets*. 2008. Vol. 9. Issue 10. P. 869-877. <https://doi.org/10.2174/138945008785909293>
- [15] Cartilage oligomeric matrix protein and its binding partners in the cartilage extracellular matrix: Interaction, regulation and role in chondrogenesis / C. Acharya et al. *Matrix Biology*. 2014. Vol. 37. P. 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.06.001>
- [16] Posey K. L., Coustry F., Hecht J. T. Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond. *Matrix Biology*. 2018. Vol. 71-72. P. 161-173. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.023>
- [17] Knee Osteoarthritis in Type 2 Diabetes Mellitus: Does Insulin Therapy Retard Osteophyte Formation? / K. Al-Jarallah et al. *Medical Principles and Practice*. 2015. Vol. 25. Issue 1. P. 12-17. <https://doi.org/10.1159/000441418>
- [18] Sellam J., Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013. Vol. 80. Issue 6. P. 568-573. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.007>
- [19] Patients with Type 2 diabetes mellitus have a worse functional outcome post knee arthroplasty: A matched cohort study / F. Robertson et al. *The Knee*. 2012. Vol. 19. Issue 4. P. 286-289. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2011.06.001>
- [20] Type II diabetes mellitus and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control analysis / N. Frey et al. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016. Vol. 24. Issue 9. P. 1535-1540. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.005>
- [21] Яцишин П. І., Сухорєбська М. Я. Роль біомаркерів пошкодження суглобового хряща у діагностиці й оцінці ефективності лікування хворих на остеоартроз. *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 2. С. 36-41.
- [3] Louati, K., Vidal, C., Berenbaum, F., & Sellam, J. (2015). Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*, 1(1), Article e000077. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000077>
- [4] Laigullon, M. -C., Courties, A., Houard, X., Auclair, M., Sautet, A., Capeau, J., Fève, B., Berenbaum, F., & Sellam, J. (2015). Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(9), 1513-1522. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.026>
- [5] Senolt, L., Braun, M., Olejárová, M., Forejtová, S., Gatterová, J., & Pavelka, K. (2005). Increased pentosidine, an advanced glycation end product, in serum and synovial fluid from patients with knee osteoarthritis and its relation with cartilage oligomeric matrix protein. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(6), 886-890. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029140>
- [6] Berenbaum, F. (2012). Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Postgraduate Medical Journal*, 88(1038), 240-242. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.146399rep>
- [7] Fedkov, D., Trush, I., & Olifirenko, O. (2013). Dysmetabolizm khriashchovoi tkanyu u khvorykh na osteoartroz: laboratorno-instrumentalna diahnostyka ta shliakhy medykamentoznoi korektsii [Cartilage dismetabolism in patients with osteoarthritis: laboratory and instrumental diagnostics and ways of its correction by medicines]. *Klinichna medytsyna*, (1), 80-85. [in Ukrainian].
- [8] Watt, F. E. (2018). Osteoarthritis biomarkers: year in review. *Osteoarthritis and Cartilage*, 26(3), 312-318. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.10.016>
- [9] Starodubtseva, I. A., & Vasilieva, L. V. (2016). Sravnitel'nyi analiz urovnya oligomernogo matryksnogo proteina khryashcha v sыворотке крови patients s zabolevaniyami kostno-myshechnoi sistemy [The comparative analysis of level of oligomeric matrix protein of cartilage in blood serum of patients with diseases of musculo-skeletal system]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 61(2), 83-86. [in Russian].
- [10] Firner, S., Zaucke, F., Heilig, J., Marées, M., Willwacher, S., Brüggemann, G., & Niehoff, A. (2020). Impact of knee joint loading on fragmentation of serum cartilage oligomeric matrix protein. *Journal of Orthopaedic Research*, 1-9. <https://doi.org/10.1002/jor.24586>
- [11] Hao, H. Q., Zhang, J. F., He, Q. Q., & Wang, Z. (2019). Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27(5), 726-736. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.10.009>
- [12] Hoch, J. M., Mattacola, C. G., Medina McKeon, J. M., Howard, J. S., & Lattermann, C. (2011). Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19(12), 1396-1404. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.09.005>
- [13] Saberi Hosnijeh, F., Siebuhr, A. S., Uitterlinden, A. G., Oei, E. H. G., Hofman, A., Karsdal, M. A., Bierma-Zeinstra, S. M., Bay-Jensen, A. C., & van Meurs, J. B. J. (2016). Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort. *Arthritis Research & Therapy*, 18, 81. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0976-3>
- [14] Posey, K., & Hecht, J. (2008). The Role of Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) in Skeletal Disease. *Current Drug Targets*, 9(10), 869-877. <https://doi.org/10.2174/138945008785909293>
- [15] Acharya, C., Yik, J. H. N., Kishore, A., Van Dinh, V., Di Cesare, P. E., & Haudenschild, D. R. (2014). Cartilage oligomeric matrix protein and its binding partners in the cartilage extracellular matrix: Interaction, regulation and role in chondrogenesis. *Matrix Biology*, 37, 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.06.001>
- [16] Posey, K. L., Coustry, F., & Hecht, J. T. (2018). Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond. *Matrix Biology*, 71-72, 161-173. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.023>
- [17] Al-Jarallah, K., Shehab, D., Abdella, N., Al Mohamedy, H., & Abraham, M. (2015). Knee Osteoarthritis in Type 2 Diabetes Mellitus: Does Insulin Therapy Retard Osteophyte Formation? *Medical Principles and Practice*, 25(1), 12-17. <https://doi.org/10.1159/000441418>
- [18] Sellam, J., & Berenbaum, F. (2013). Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*, 80(6), 568-573. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.09.007>
- [19] Robertson, F., Geddes, J., Ridley, D., McLeod, G., & Cheng, K. (2012). Patients with Type 2 diabetes mellitus have a worse functional outcome post knee arthroplasty: A matched cohort study. *The Knee*, 19(4), 286-289. <https://doi.org/10.1016/j.knee.2011.06.001>
- [20] Frey, N., Hügler, T., Jick, S. S., Meier, C. R., & Spöndlin, J. (2016). Type II diabetes mellitus and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24(9), 1535-1540. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.04.005>
- [21] Yatsyshyn, R. I., & Sukhorebska, M. Ya. (2015). Rol biomarkeriv poskodzhennia suhlobovoho khriashcha u diahnostytsi y otsinni efektyvnosti likuvannia khvorykh na osteoartroz [The role of biomarkers of articular cartilage damage in the diagnosis and assessment of the effectiveness of treatment of patients with osteoarthritis]. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*, (2), 36-41. [in Ukrainian].

References

- [1] Yan, W., & Li, X. (2013). Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases. *Frontiers of Medicine*, 7(1), 81-90. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0243-9>
- [2] Schett, G., Kleyer, A., Perricone, C., Sahinbegovic, E., Iagnocco, A., Zwerina, J., Lorenzini, R., Aschenbrenner, F., Berenbaum, F., D'Agostino, M. -A., Williet, J., & Kiechl, S. (2013). Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*, 36(2), 403-409. <https://doi.org/10.2337/dc12-0924>

Quality of life using the EQ-5D-5L and the features of its dynamics among the orthopedic profile patients in outpatient program of physical therapy

S. M. Fedorenko¹, V. V. Vitomskiy¹, O. B. Lazariyeva¹,
E. Yu. Doroshenko², M. V. Vitomska¹, I. V. Onopriienko¹

¹National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, ²Zaporizhzhia 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 define the quality of life in outpatients with the orthopedic profile disorders and to study its dynamics during the physical therapy course depending on the disorder localization and psychotype.

Material and methods. The study involved 113 patients enrolled in a course of physical therapy at FESCO Medical Center in 2013–2015. Patients were grouped by the disorder localization and psychotype of the disease. The quality of life assessment was performed using the EQ-5D-5L questionnaire. The course of physical therapy consisted of 12–15 sessions (40–60 minutes; therapeutic physical exercises and mechanotherapy according to a complex ordered by a doctor), physiotherapy (magnetic therapy, electromyostimulation as instructed) and massage (7–8 procedures). The course duration was 5–6 weeks.

Results. Statistically worse initial results were found in patients with lumbar disorders, disorders in the pelvic girdle and the lower extremity on the “mobility”, “pain/discomfort”, and EQ-VAS scales compared with patients who had upper-body disorders. Differences in “anxiety/depression” and EQ-VAS scales were obtained when dividing patients according to a psychotype. In patients with rational disease perception, the analysis of dynamics revealed better changes and final results on the “anxiety/depression” scale compared with the group of irrational psychotypes. The dynamics on other scales also showed benefits in patients with rational disease perception, although no significant.

Conclusions. The data obtained indicate that not only localization but also features of disease perception affect the quality of life and the effectiveness of physical therapy. The prospects for further research are identifying directions to improve the dynamics through the introduction of new physical therapy tools and methods of their use as well as techniques of managing the physical therapy process.

Key words:

physical rehabilitation, therapeutic exercises, activity, patient participation, functioning, musculoskeletal disorders.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (3), 315-322

*E-mail:
doroe@ukr.net

Якість життя за EQ-5D-5L та особливості її динаміки в пацієнтів ортопедичного профілю амбулаторної програми фізичної терапії

С. М. Федоренко, В. В. Вітомський, О. Б. Лазарева, Е. Ю. Дорошенко, М. В. Вітомська, І. В. Онопрієнко

Мета роботи – визначити рівень якості життя в амбулаторних пацієнтів із порушеннями ортопедичного профілю та дослідити її динаміку за курс фізичної терапії залежно від локалізації порушення та психотипу.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 113 пацієнтів, котрі надходили на курс фізичної терапії в медичному центрі «ФЕСКО» впродовж 2013–2015 рр. Пацієнтів групували за локалізацією порушення та психотипом ставлення до хвороби. Якість життя оцінювали за опитувальником EQ-5D-5L. Курс фізичної терапії складався з 12–15 занять (40–60 хв; терапевтичні фізичні вправи та механотерапія за комплексом, що призначений лікарем), фізіопроцедур (магнітотерапія, електроміостимуляція за призначенням лікаря) та масажу (7–8 процедур). Тривалість курсу – 5–6 тижнів.

Результати. Виявили статистично гірші початкові результати в пацієнтів із порушеннями в попереку, поясі нижньої кінцівки та самої вільної кінцівки у шкалах «мобільність», «біль/дискомфорт» і ВАШ порівняно з пацієнтами з порушеннями у верхній частині тіла. Під час поділу пацієнтів залежно від психотипу отримали відмінності у шкалах «тривога/депресія» та ВАШ. У пацієнтів із раціональним ставленням до хвороби аналіз показав кращу динаміку та остаточні результати за шкалою «тривога/депресія» порівняно з групою нерациональних психотипів. У динаміці за іншими шкалами також спостерігали перевагу в пацієнтів із раціональним ставленням до хвороби, але вони не були вірогідними.

Висновки. Результати свідчать: не тільки локалізація, але й особливості ставлення до хвороби впливають на якість життя та результативність фізичної терапії. Перспективи дальших досліджень полягають у визначенні шляхів покращення динаміки шляхом впровадження нових засобів фізичної терапії та методик їхнього використання, методів управління процесом фізичної терапії.

Ключові слова:

фізична реабілітація, лікувальні вправи, активність, участь хворого, функціонування, порушення опорно-рухового апарату.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 315-322

Качество жизни по EQ-5D-5L и особенности его динамики среди пациентов ортопедического профиля амбулаторной программы физической терапии

С. Н. Федоренко, В. В. Витомский, Е. Б. Лазарева, Э. Ю. Дорошенко, М. В. Витомская, И. В. Оноприенко

Цель работы – определить уровень качества жизни у амбулаторных пациентов с нарушениями ортопедического профиля и исследовать его динамику за курс физической терапии в зависимости от локализации нарушения и психотипа.

Ключевые слова:

физическая реабилитация, лечебная гимнастика, деятельность, участие больного, функционирование, опорно-двигательные нарушения.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 315-322

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 113 пациентов, которые поступали на курс физической терапии в медицинском центре «ФЕСКО» в течение 2013–2015 гг. Пациентов группировали по локализации нарушения и психотипу отношения к болезни. Качество жизни оценивали по опроснику EQ-5D-5L. Курс физической терапии состоял из 12–15 занятий (40–60 мин; терапевтические физические упражнения и механотерапия по комплексу, назначенному врачом), физиопроцедур (магнитотерапия, электромиостимуляция по назначению врача) и массажа (7–8 процедур). Продолжительность курса – 5–6 недель.

Результаты. Установлены статистически худшие начальные результаты у пациентов с нарушениями в пояснице, поясе нижней конечности и самой свободной конечности в шкалах «мобильность», «боль/дискомфорт» и ВАШ по сравнению с пациентами с нарушениями в верхней части тела. При разделении пациентов в зависимости от психотипа получены различия по шкалам «тревога/депрессия» и ВАШ. У пациентов с рациональным отношением к болезни анализ динамики показал лучшую динамику и заключительные результаты по шкале «тревога/депрессия» по сравнению с группой нерациональных психотипов. В динамике по другим шкалам также отмечены преимущества у пациентов с рациональным отношением к болезни, однако они не были достоверными.

Выводы. Результаты свидетельствуют, что не только локализация, но и особенности отношения к болезни влияют на качество жизни и результативность физической терапии. Перспективы дальнейших исследований заключаются в определении путей улучшения динамики за счет внедрения новых средств физической терапии и методик их использования, методов управления процессом физической терапии.

Musculoskeletal diseases and injuries, including rheumatic fever, are a major cause of disability [12, 18, 19]. In the World Health Organization Global Burden of Disease Study (2010), back pain was the main cause of people's limited capabilities for many years, neck pain was the fourth cause, and other musculoskeletal disorders ranked fifth. This rating has increased the importance of osteoarthritis, namely, it advanced from the 15th place in 1990 to the 11th in 2010 among the population in Western Europe [19].

Musculoskeletal disorders affect people by limiting their activity and participation [10], as well as society due to cases of job loss, economic impact (disability pensions, early retirement) and the increasing need for social support [6]. However, an obstacle to defining these diseases as a priority for the public health officials is that they are not considered to be fatal [9].

Musculoskeletal disorders are such an important component of human disease in working-age and geriatric populations that good statistics about these disorders are important for health care planning [8]. At the same time, the study on the dynamics of health-related life quality in the field of physical therapy is one of the key points in determining the effectiveness, and the study on the dynamics of recovery depending on the musculoskeletal system area and patient perception of the disease is a condition for qualitative changes in the content of physical therapy programs and the features of managing the physical therapy process [14].

Aim

The purpose was to define the quality of life in outpatients with the orthopedic profile disorders and to study its dynamics during the physical therapy course depending on the disorder localization and psychotype.

Materials and methods

The life quality assessment was performed using the international standardized questionnaire EQ-5D-5L [13]. The questionnaire consists of 2 parts. The first part presents 5 (five) sections that give an opportunity: to outline the problems associated with the possibility of moving in space (mobility); self-care, usual activities; to assess

the patient's ability to perform work, including housework, study, person's involvement in family or leisure activities; to determine the presence of pain or discomfort, as well as individual psychological problems at the individual level [1, 2]. These 5 (five) sections include: "Mobility"; "Self-care"; "Usual activities"; "Pain /discomfort"; "Anxiety/depression".

The new version of the EQ-5D-5L questionnaire differs from the previous one in option to rate each section on a 5-point scale: from no problem (1 point) to its extreme severity (5 points) [2]. The second part of the questionnaire is the EQ visual analogue scale (EQ VAS). It is a 20 cm vertical graduated line, on which "0" means the worst, and "100" – the best state of health [1, 2]. The questionnaire is filled in by respondents or patients on their own in 2–3 minutes, which is usually not difficult for them. Assessment of health status and quality of life (QOL) was performed at the time of the assessment [2].

Patients were grouped using the International Classification of Functioning (ICF). The technique of determining types of the disease perception [16] was used to test the suggestion about a patient's personality influence on the physical therapy effectiveness. Thus, illness was the second factor in grouping patients. It is worth noting that the standard course of physical therapy consisted of 12–15 sessions with a specialist in physical rehabilitation/physical therapist (40–60 minutes; therapeutic exercise and mechano-therapy according to the complex prescribed by a doctor), physiotherapy (magnetotherapy, electromyostimulation according to the medical prescription) and massage (7–8 procedures). The duration of the course was 5–6 weeks.

The study involved 113 patients enrolled in the course of physical therapy at FESCO Medical Center during 2013–2015.

According to the results of the ICF use, it was determined that patients should have been grouped according to their affected structure. Thus, G1 included patients with the following ICF codes: s740 – pelvic girdle structure; s750 – lower extremity structure; s760 – trunk structure. G2 included patients with ICF codes: s710 – head and neck structures; s720 – shoulder girdle structure; s730 – upper limb structure.

The decision of such division and grouping was also justified by the fact that, according to the component of ICF function, all patients had similar codes. In particular

b710 – joint mobility function; b715 – joint stability function; b730 – muscle strength function; b735 – muscle tone function; b740 – muscular endurance function. However, only G1 patients were characterized by the b770 code of the walking stereotype function.

When considering the activities and participation, namely the sections “mobility”, “self-care”, “housework”, it was concluded that the usage of the shoulder girdle, the upper extremity itself, as well as the trunk, pelvis and lower extremity was required for most types of activities. Therefore, the possible differences between the groups should have been carefully examined.

Based on these views on grouping patients, 55 patients were referred to the G1 and 58 patients – to G2.

The methodology for determining types of the disease perception was used to test the suggestion about a patient’s personality influence on the physical therapy effectiveness, rehabilitation and patient satisfaction [16].

According to the literature data [3,7], namely concerning the classification of the harmonic, ergopathic and anognostic types of the rational reaction, the total sample was divided into G+ (n = 58, rational types of reaction to the disease) and G– (n = 55, “irrational”) and G1 and G2 – into subgroups by psychotypes. Thus, G1+ and G2+ included rational types of reaction to the disease. In particular, G1+ included 28 patients (50.9 % of G1), and G2+ included 30 patients (51.7 % of G2). Others were included in G1– and G2–.

The materials of the study were processed in program of statistical analysis IBM SPSS 21. Mathematical processing of numerical data was performed with the help of variation statistics. Shapiro-Wilk test (W) was used to analyze the normality of quantitative indicators distribution. For quantitative indicators with normal distribution we found the mean value (x) and square deviation (S). For non-normally distributed quantitative indicators, we found median (Me), quartiles (25 %; 75 %), x and S. A significance of differences was assessed with Student’s t-test (for independent or dependent groups providing normal distribution of the study results). For indicators with non-normal distribution, we used Wilcoxon’s criterion (for dependent groups) and Mann–Whitney U-test (for independent groups).

Results

Analysis of the QOL in groups of patients by location. It should be noted that according to the statistical analysis results of the EQ-5D-5L questionnaire data, significant differences between G1 and G2 groups which were obtained through localization of musculoskeletal disorders, were defined in three scales. Given that, the results on all scales did not correspond to the normal distribution in groups, in Table 1, Me (25; 75) and $\bar{x} \pm S$ were presented. The distribution was taken into account in the comparison of the results between the groups.

The first scale of the EQ-5D-5L questionnaire is “mobility” (it reflects the level of difficulty in walking). Low scores on this scale reflect the absence of walking difficulties. Assessment analysis of the “mobility” scale (Table 1) revealed Me (25; 75) in G1 at the level of 3 (3; 4) points, and the average result was 3.18 ± 0.67 points; and in G2 – 1 (1; 1) score and 1.14 ± 0.39 , respectively. The results obtained in the groups

Table 1. EQ-5D-5L quality of life indicators in groups of orthopedic profile patients depending on the disorder localization, points

QOL indicators		Groups	
		G1 (n = 55)	G2 (n = 58)
Mobility	Me (25; 75)	3 (3; 4)	1 (1; 1)**
	$\bar{x} \pm S$	3.18 ± 0.67	1.14 ± 0.39
Self-care	Me (25; 75)	3 (3; 4)	3 (3; 4)
	$\bar{x} \pm S$	2.89 ± 1.08	3.33 ± 0.51
Usual activities	Me (25; 75)	3 (3; 3)	3 (3; 3.25)
	$\bar{x} \pm S$	3.02 ± 0.68	3.02 ± 0.69
Pain/discomfort	Me (25; 75)	4 (3; 5)	3 (3; 4)**
	$\bar{x} \pm S$	3.87 ± 0.88	3.10 ± 0.64
Anxiety/depression	Me (25; 75)	3 (2; 3)	2.5 (2; 3)
	$\bar{x} \pm S$	2.75 ± 0.82	2.59 ± 0.70
EQ VAS	Me (25; 75)	55 (45; 65)	60 (50; 70)*
	$\bar{x} \pm S$	53.91 ± 12.27	58.53 ± 12.46

*: the difference in the indicators between groups is statistically significant $P < 0.05$; **: $P < 0.01$.

differed significantly ($P < 0.01$). Thus, it can be argued that the “mobility” indicator was better in G2.

The limitations of self-care are reflected in the eponymous scale in the EQ-5D-5L questionnaire. Thus, in diseases and after injuries of the musculoskeletal system among patients entering the course of physical therapy at the outpatient stage, the possibilities of self-care did not meet the maximum. In particular, on the self-care scale in the groups G1 and G2, the indicators of Me (25; 75) were 3 (3; 4), and the indicators of $\bar{x} \pm S$ were slightly better in G1 and amounted to 2.89 ± 1.08 points and 3.33 ± 0.51 points, respectively. However, no statistical difference was defined ($P > 0.05$) between the groups on this scale.

Disorders and injuries of the musculoskeletal system affect the level of daily activities. Therefore, patients with these conditions can not fully perform normal activities, which affects the deterioration of the “usual activities” of EQ-5D-5L questionnaire scale. This scale is a subjective assessment of a patient’s degree of restriction in work, study, work at home, involvement in family affairs, leisure. The closer the index is to one, the better the result and less limited. The obtained statistical indicators in G1 and G2 did not differ significantly ($P > 0.05$), and the indicators of Me (25; 75) on the scale “usual activities” were 3 (3; 3) points and $\bar{x} \pm S$ were 3.02 ± 0.68 points in the general sample.

The next scale of the EQ-5D-5L questionnaire is “pain/discomfort”, which reflects the severity of pain and discomfort. Low scores on this scale reflect their absence. An analysis of the “pain/discomfort scale” (Table 1) revealed Me (25; 75) in G1 at the level of 4 (3; 5) points, and the average result was 3.87 ± 0.88 points; and in G2 – 3 (3; 4) scores and 3.10 ± 0.64 , respectively. The results obtained in the groups differed significantly ($P < 0.01$).

The “anxiety/depression” level in the EQ-5D-5L questionnaire is determined by the eponymous scale. Thus, on the “anxiety/depression” scale in the groups G1 and G2, the indicators of Me (25; 75) were 3 (2; 3) points and 2.5 (2; 3) points, and the indicators of $\bar{x} \pm S$ were 2.75 ± 0.82 points and 2.59 ± 0.70 points, respectively. There was no statistical difference between the groups on this scale ($P > 0.05$).

On the EQ VAS scale of the EQ-5D-5L questionnaire, which reflects a subjective health assessment at the time of completion, a statistically significant difference ($P < 0.05$) was found between groups G1 and G2. So, group G2

Table 2. EQ-5D-5L quality of life indicators in groups of patients depending on the psychotype, points

QOL indicators		Groups	
		G+ (n = 58)	G- (n = 55)
Mobility	Me (25;75)	2 (1; 3)	2 (1; 3)
	$\bar{x} \pm S$	2.07 ± 1.15	2.20 ± 1.18
Self-care	Me (25; 75)	3 (3; 4)	3 (3; 4)
	$\bar{x} \pm S$	3.05 ± 0.91	3.18 ± 0.82
Usual activities	Me (25; 75)	3 (3; 3)	3 (3; 4)
	$\bar{x} \pm S$	3.00 ± 0.65	3.04 ± 0.72
Pain/discomfort	Me (25; 75)	3 (3; 4)	3 (3; 4)
	$\bar{x} \pm S$	3.40 ± 0.88	3.56 ± 0.83
Anxiety/depression	Me (25; 75)	2 (2; 3)	3 (3; 4)**
	$\bar{x} \pm S$	2.21 ± 0.52	3.15 ± 0.68
EQ VAS	Me (25; 75)	65 (55; 70)	55 (45; 60)**
	$\bar{x} \pm S$	62.07 ± 11.70	50.18 ± 10.36

*: the difference in the indicators between groups is statistically significant $P < 0.05$;
 **: $P < 0.01$.

Table 3. Statistical differences in groups, taking into account two factors of patient grouping, points

QOL indicators		Groups	
		G1+ (n = 28)	G2+ (n = 30)
Mobility	Me (25; 75)	3 (3; 4)	1 (1; 1)**
	$\bar{x} \pm S$	3.11 ± 0.69	1.1 ± 0.4
Pain/discomfort	Me (25; 75)	3 (3; 5)	3 (3; 3.25)**
	$\bar{x} \pm S$	3.79 ± 0.92	3.03 ± 0.67
		G1- (n = 27)	G2- (n = 28)
Mobility	Me (25; 75)	3 (3; 4)	1 (1; 1)**
	$\bar{x} \pm S$	3.26 ± 0.66	1.18 ± 0.39
Pain/discomfort	Me (25; 75)	4 (3; 5)	3 (3; 4)**
	$\bar{x} \pm S$	3.96 ± 0.85	3.18 ± 0.61
EQ VAS	Me (25; 75)	50 (40; 55)	55 (46.3; 60)*
	$\bar{x} \pm S$	47.59 ± 10.23	52.68 ± 10.05

*: the difference in the indicators between groups is statistically significant $P < 0.05$; **: $P < 0.01$.

had better Me (25; 75) 60 (50; 70) scores, with $\bar{x} \pm S$ at 58.53 ± 12.46 points, provided that 100 points corresponded to the best possible level of health. And the G1 group had slightly lower Me (25; 75) – 55 (45; 65) scores, with $\bar{x} \pm S$ at 53.91 ± 12.27 points.

QOL analysis in groups of patients by psychotype. Taking into account the results of the analysis of QOL indicators according to EQ-5D-5L questionnaire, it was agreed to study the data obtained on the presence of significant differences in groups depending on the psychotype. Table 2 shows the results of the comparison between G+ and G–, since the differences between these groups were similar to that when comparing G1+ with G1– and G2+ with G2–, and only two of the six scales differed significantly when comparing G1+ and G2+ and three when comparing G1– and G2–. In addition, the differences identified will be discussed in more detail. The results of the groups were compared based on the distribution.

The statistical analysis revealed no significant differences in the results of the G+ and G– groups on the “mobility” scale ($P > 0.05$). Thus, the indicators of Me (25; 75) in G+ and G– were similar and amounted to 2 (1; 3) points, but indicators of $\bar{x} \pm S$ were slightly different and amounted to 2.07 ± 1.15 points and 2.20 ± 1.18 points, respectively. So, the advantage of the G+ group was not significant.

The statistical analysis results on the “self-care” scale were similar; no significant differences in the results of the G+ and G– groups were detected ($P > 0.05$). However, the indicators of Me (25; 75) and $\bar{x} \pm S$ in G+ were 3 (3; 4) and 3.05 ± 0.91 points, respectively, and these indicators in G– were 3 (3; 4) points and 3.18 ± 0.82 points, respectively.

Indicators on the “usual activities” scale were minimally worse in G- and this difference was not sufficient to establish a significant difference between the groups ($p > 0.05$). Me (25; 75) and $\bar{x} \pm S$ in G+ were 3 (3; 3) and 3.00 ± 0.65 points, respectively, and these indicators in G– were 3 (3; 4) and 3.04 ± 0.72 points, respectively.

The results obtained on the “pain/discomfort” scale were slightly worse in G-, but this difference was not sufficient to establish the statistical difference between the groups ($P > 0.05$). Thus, the values of Me (25; 75) in G+ and G– were similar and amounted to 3 (3; 4) points, but $\bar{x} \pm S$ were slightly different and amounted to 3.40 ± 0.88 points and 3.56 ± 0.83 points, respectively. Thus, the advantage of the G+ group was not significant.

A significant difference between G+ and G- was found on the “anxiety/depression” scale. Thus, the score on the scale was better ($P < 0.01$) in G+, and the indicators of Me (25; 75) in G+ and G– were 2 (2; 3) points and 3 (3; 4) points, respectively. The difference between the average values of the groups was 0.94 points, which was a significant difference when considering the features on the rating scale. Thus, patients with rational perception of the disease had better subjective levels of anxiety and depression.

The statistical difference between G+ and G– was also obtained on the EQ VAS scale of the EQ-5D-5L questionnaire, which reflects a subjective health assessment at the time of its completion. Thus, the score on the scale was statistically higher ($P < 0.01$) in G+, and the values of Me (25; 75) in G+ and G– were 65 (55; 70) points and 55 (45; 60) points, respectively, provided that 100 points corresponded to the best possible level of health. The $\bar{x} \pm S$ indicators were 62.07 ± 11.70 points and 50.18 ± 10.36 points, respectively. The difference between the mean values of the groups was 11.89 points. Thus, patients with rational perception of the disease (G+) rated their health status better than patients in group G–.

When comparing patients with rational psychotypes, statistical differences were found on the scales of “mobility” ($P < 0.01$) and “pain/discomfort” ($P < 0.01$) between the groups with lesions in the lower (G1+) and upper (G2+) parts of the body (Table 3). Thus, on the “mobility” scale, Me (25; 75) in G1+ were worse than in G2+, and the statistical indicators were the following: 3 (3; 4) points in G1+ and 1 (1; 1) point in G2+. The difference between the mean values of the groups on this scale was 2.01 points, and the $\bar{x} \pm S$ were 3.11 ± 0.69 points and 1.1 ± 0.4 points, respectively. In addition, the G1+ group had significantly better “pain/discomfort” scores: G1+ had 3 (3; 5) and G2+ had 3 (3; 3.25) points ($P < 0.01$). The difference between the mean values of the groups on the “pain/discomfort” scale was 0.76 points, and the $\bar{x} \pm S$ were 3.79 ± 0.92 points and 3.03 ± 0.67 points, respectively.

When comparing patients with irrational psychotypes, statistical differences were found on the scales “mobility” ($P < 0.01$), “pain/discomfort” ($P < 0.01$) and EQ VAS ($P < 0.05$) between groups with lower – (G1–) and up-

per-body (G2-) disorders (Table 3). Thus, on the "mobility" scale, Me (25; 75) in G1- was worse than in G2-: 3 (3; 4) scores in G1- and 1 (1; 1) score in G2- ($P < 0.01$). The difference between the average values of the groups on this scale was 2.08 points, and the $\bar{x} \pm S$ were 3.26 ± 0.66 points and 1.18 ± 0.39 points, respectively. However, the G1- group had significantly worse Me (25; 75) "pain/discomfort" scores: 4 (3; 5) scores among G1- patients and 3 (3; 4) scores among the G2- patients ($P < 0.01$).

The difference in mean values on the "pain/discomfort" scale was 0.78 points, and the $\bar{x} \pm S$ were 3.96 ± 0.85 points and 3.18 ± 0.61 points, respectively. A statistically significant difference was observed when comparing G1- and G2- on the EQ VAS scale: 50 (40; 55) points in G1- and 55 (46.3; 60) points in G2-. So, patients in the G1- group rated their health at a lower level. The difference in the mean values on the EQ VAS scale was 5.09 points, and the $\bar{x} \pm S$ were 47.59 ± 10.23 points in G1- and 52.68 ± 10.05 points in G2-.

QOL dynamics analysis in patient groups. Before considering the characteristics of the dynamics in the patient groups with lower-body and lumbar spine disorders (Table 4), we noted that all indicators of the EQ-5D-5L questionnaire had improved significantly over the standard course of physical therapy ($P < 0.01$). Table 4 presents the final indicators of $\bar{x} \pm S$, Me (25; 75) and the indicator of change in the average value among the groups with the lower-body disorders according to rational (G1+) and irrational (G1-) psychotypes, as well as the final comparison results of indicators taking into account the distribution.

Thus, the "mobility" scale improved statistically in both groups ($P < 0.01$). The average values on the scale in G1+ and G1- were decreased, 0.82 points and 0.63 points, respectively, (Table 4). Accordingly, the difference in the dynamics amounted to 0.19 points, which was 30.2 % of the increase in G1-. However, the changes were not statistically significant in G1+ ($P > 0.05$). At the same time, no statistically significant difference was found between the final Me (25; 75) values of groups: 2 (2; 3) points in G1+ and 3 (2; 3) points in G1- ($P > 0.05$). So, the difference between the final \bar{x} in G1+ and G1- was increased to 0.34 points.

The particular dynamics on the "self-care" scale in G1+ and G1- groups showed a decrease in the average values, 0.54 points and 0.52 points, respectively. Therefore, the difference between reductions was only 0.02 points, which was 3.8 % of the G1- decreasing. There were no statistically significant differences between the group final results of Me (25; 75) on the "self-care" scale: 2 (2; 3) scores in G1+ and 3 (2; 3) scores in G1- ($P > 0.05$). And the difference between the mean values of the final results in groups G1+ and G1- was 0.31 points.

According to the statistical analysis results, the particular dynamics on the "usual activities" scale were such that a decrease in the average values on the scale in G1+ and G1- was 0.64 points and 0.48 points, respectively. Thus, the difference in dynamics was 0.16 points, which was 33.3 % of the increase in G1-.

Therefore, the average value dynamics was more expressed in the group with rational psychotypes, but the advantage in this dynamics was not significant ($P > 0.05$). At the same time, no statistically significant difference was found between the final results of Me (25; 75) in the groups according to "usual activities" scale: 2 (2; 3) points in G1+

Table 4. EQ-5D-5L quality of life indicators in repeated surveying the patient groups with lower-body and lumbar spine disorders according to rational (G1+) and irrational (G1-) psychotypes, points

QOL indicators	Groups	$\bar{x} \pm S$	Δx	Me (25; 75)
Mobility	G1+	2.29 ± 0.66	-0.82	2 (2; 3)
	G1-	2.63 ± 0.74	-0.63	3 (2; 3)
Self-care	G1+	2.21 ± 0.74	-0.54	2 (2; 3)
	G1-	2.52 ± 0.80	-0.52	3 (2; 3)
Usual activities	G1+	2.32 ± 0.67	-0.64	2 (2; 3)
	G1-	2.59 ± 0.64	-0.48	3 (2; 3)
Pain/discomfort	G1+	2.57 ± 0.69	-1.21	3 (2; 3)
	G1-	2.89 ± 0.85	-1.07	3 (2; 4)
Anxiety/depression	G1+	1.21 ± 0.42	-1.04	1 (1; 1)**
	G1-	2.89 ± 0.42	-0.37	3 (3; 3)
EQ VAS	G1+	68.90 ± 10.03	8.93	70 (65; 75)**
	G1-	55.20 ± 8.93	7.59	55 (50; 60)

*: the difference in the indicators between groups is statistically significant $P < 0.05$; **: $P < 0.01$.

and 3 (2; 3) points in G1- ($P > 0, 05$). The difference between the average values of the final results in G1+ and G1- was 0.27 points.

The dynamics on the "pain/discomfort" scale showed statistically significant improvements in both groups ($P < 0.01$), as on the previous scales. A decrease in the average values of G1+ and G1- were 1.21 points and 1.07 points, respectively. Thus, the difference in dynamics was 0.14 points. That means, among patients with rational psychotypes, the "pain/discomfort" scale dynamics was better by 13.1 %, but the difference in dynamics did not lead to statistical differences in the Δx index. In addition, no statistically significant difference was found between the final Me (25; 75) in the groups: 3 (2; 3) points in G1+ and 3 (2; 4) points in G1- ($P > 0.05$). Therewith, the difference between the average values of G1+ and G1- groups increased slightly and amounted to 0.32 points.

The "anxiety/depression" scale, like all the scales, improved statistically in both groups with lower-body disorders ($P < 0.01$). A decrease in average values of G1+ and G1- were 1.04 points and 0.37 points, respectively. Accordingly, the difference in the rate of downgrading was 0.67 points, which was 181.1 % of the increase in G1-. It should be noted that the decrease was statistically greater in G1+ ($P < 0.01$). From that, among patients with rational psychotypes, the dynamics was significantly almost three times better. However, statistically significant differences were found between the final results of Me (25; 75) in the groups: 1 (1; 1) point and 3 (3; 3) points ($P < 0.01$), respectively.

According to the statistical analysis results, the dynamics on the EQ VAS scale of the EQ-5D-5L questionnaire was significant, as on the previous scales ($P < 0.01$). An increase in the average score in G1+ and G1- was 8.93 and 7.59, respectively. No differences in Δx were found ($P > 0.05$). The difference in growth amounted to only 1.34 points, which was 17.7 % of the increase in G1-. At the same time, statistically significant differences were found between the final results of Me (25; 75) in the groups G1+ and G1- on the EQ VAS scale, and the indicators were 70 (65; 75) points and 55 (50; 60) points ($P < 0, 01$), respectively. So, the difference between the average values of the final results in G1+ and G1- groups increased slightly and amounted to 13.7 points.

Table 5. EQ-5D-5L quality of life indicators in repeated surveying the patient groups with upper-body and lumbar spine disorders according to rational (G2+) and irrational (G2-) psychotypes, points

QOL indicators	Groups	$\bar{x} \pm S$	Δx	Me (25; 75)
Mobility	G2+	1.07 ± 0.25	-0.03	1 (1; 1)
	G2-	1.14 ± 0.36	-0.04	1 (1; 1)
Self-care	G2+	2.53 ± 0.63	-0.80	3 (2; 3)
	G2-	2.68 ± 0.77	-0.64	2.5 (2; 3)
Usual activities	G2+	2.37 ± 0.76	-0.67	2 (2; 3)
	G2-	2.39 ± 0.92	-0.61	2 (2; 3)
Pain/discomfort	G2+	2.20 ± 0.48	-0.83	2 (2.00; 2.25)*
	G2-	2.54 ± 0.58	-0.64	3 (2; 3)
Anxiety/depression	G2+	1.20 ± 0.41	-0.97	1 (1; 1)**
	G2-	2.54 ± 0.58	-0.50	3 (2; 3)
EQ VAS	G2+	73.00 ± 11.19	9.00	75 (67.5; 80.0)**
	G2-	60.9 ± 9.63	8.21	60 (55; 70)

*: the difference in the indicators between groups is statistically significant $P < 0.05$; **: $P < 0.01$.

Before considering the dynamics among the patient groups with upper-body disorders (Table 5), it should be noted that all the EQ-5D-5L questionnaire scores had improved significantly over the standard physical therapy course ($P < 0.01$), except the "mobility" scale. Table 5 presents the final indicators of $\bar{x} \pm S$, Me (25; 75) and the mean change among groups with upper-body disorders according to rational (G2+) and irrational (G2-) psychotypes, as well as the final results comparison based on the distribution.

Thus, the "mobility" scale did not change significantly in both groups ($P > 0.05$). A decrease in the average values on the scale in G2+ and G2- was insignificant and amounted to 0.03 points and 0.04 points, respectively (Table 5). Hence, the difference in the dynamics was minimal.

The particular dynamics on the "self-care" scale in G2+ and G2- groups reflected a 0.80 point and 0.64 point decrease in the average values, respectively. Therefore, the difference in reduction was only 0.16 points, which was 25 % of the increase in G2-. No statistically significant difference was found between the final group results of Me (25; 75) on the "self-care" scale: 3 (2; 3) points in G2+ and 2.5 (2; 3) points in G2- ($P > 0.05$). And the difference between the average values of G2+ and G2- final group results was 0.15 points.

According to the statistical analysis results, the particular dynamics on the "usual activities" scale were that a decrease in the average values on the scale in G2+ and G2- groups was 0.67 points and 0.61 points, respectively. Thus, the difference in dynamics was only 0.06 points, which was 9.8 % of the increase in G2-. Therefore, the dynamics of average value was more pronounced in the group with rational psychotypes, but an advantage of this dynamics was not insignificant ($P > 0.05$). Moreover, no statistically significant difference was found between the final results of Me (25; 75) in the "usual activities" groups: 2 (2; 3) points in G2+ and 2 (2; 3) points in G2- ($P > 0.05$).

The dynamics on the "pain/discomfort" scale showed statistically significant improvements in both groups ($P < 0.01$), as on the previous scales. A decrease in the average values on the scale reached 0.83 points and 0.64 points in G2+ and G2-, respectively. So, the difference in dynamics was 0.19 points. Besides, among patients with rational psychotypes, the dynamics on the "pain/discomfort" scale was better by 29.7 %, but this difference in the dynamics

did not lead to statistical differences in the Δx indicator. In addition, statistically significant differences were found between the final Me (25; 75) in the groups: 2 (2; 2.5) points in G2+ and 3 (2; 3) points in G2- ($P < 0.05$). At the same time, the difference between the mean values of G2+ and G2- groups increased slightly to 0.34 points.

The "anxiety/depression" scale, like all other scales, improved statistically in both groups with upper-body disorders ($P < 0.01$). A decrease in the average values on the scale was 0.97 points and 0.50 points in G2+ and G2-, respectively. Accordingly, the difference in reduction was 0.47 points, which was 94 % of the increase in G2-. It should be noted that the decrease was statistically larger in G2+ ($P < 0.01$). Thus, in patients with rational psychotypes, the dynamics was significantly better and almost doubled. However, statistically significant differences were found between the group final results of Me (25; 75): 1 (1; 1) points and 3 (2; 3) points ($P < 0.01$), respectively.

According to the results of the statistical analysis, the dynamics on the EQ VAS scale of the EQ-5D-5L questionnaire was as significant as on the previous scales ($P < 0.01$). An increase in average values on scales in G2+ and G2- were 9 points and 8.21 points, respectively. No differences in Δx were found ($P > 0.05$). The difference in the increase was only 0.79 points, which was 9.6 % of the increase in G2-. At the same time, statistically significant differences were found between the final results of Me (25; 75) in G2+ and G2- groups on the EQ VAS scale, and the indicators were 75 (67.5; 80) points and 60 (55; 70) points ($P < 0.01$), respectively. Thus, the difference between the average values of G2+ and G2- final results increased slightly to 9.1 points.

At the same time, it should be noted that comparing the dynamics based on disorders localization, the patients with lower-body disorders showed more pronounced dynamics on the scale of "mobility" and "pain/discomfort", while patients with upper-body disorders had more pronounced dynamics on the "self-care" scale.

Discussion

The study revealed differences in the initial results on the "mobility", "pain/discomfort" and EQ VAS scales between G1 and G2 groups (grouped by localization). It should be noted that all these differences confirmed worse results in patients with lumbar, pelvic girdle and the lower extremity disorders. The most pronounced difference was on the scale of "mobility", taking into account the peculiarities of scale assessment. Thus, the assumption about possible differences in the QOL depending on the localization of musculoskeletal disorder was substantiated.

When dividing patients based on the disease characteristics, we obtained statistical differences on the "anxiety/depression" and EQ VAS scales. It should be noted that the differences on the EQ VAS scale were more pronounced than when dividing groups based on the disorder localization.

Among patients with lower-body and lumbar spine disorders, dynamics analysis revealed statistically better changes and final scores on the "anxiety/depression" scale in G1+ group compared to the irrational psychotype group (G1-). The dynamics on other scales also showed advantages in G1+, but they were not significant. In the mean

time, the difference was significant on the EQ VAS scale between G1+ and G1–.

When comparing the final results of G2+ and G2–, a significant difference was observed on the “pain/discomfort”, “anxiety/depression”, and EQ VAS scales. Among patients with upper-body disorders, dynamics analysis revealed statistically better changes on the “anxiety/depression” scale in the group with rational disease perception (G2 +) compared to the group of irrational psychotypes (G2–). The dynamics on other scales also showed advantages in G1+, which were not significant.

The results of our work supplemented the data on the QOL in musculoskeletal disorders.

Thus, in the study of C. H. Roux and co-authors [15], the QOL dynamics among healthy patients and its change with the musculoskeletal disorders development was examined as well as a comparison of the QOL levels was done. In particular, the study showed the development of spine disorders (neck pain, back pain, disc herniation, osteoporosis (stress fractures)), joint disorders (osteoarthritis, microcrystalline arthritis, and arthritis), and extra-articular disorders (tendonitis, capsulitis and carpal tunnel syndrome).

A noteworthy detail is that the lowest scores were defined on the “viability” and “mental health” scales in all surveys. The authors pointed out that, compared to the control group, patients with disorders had significantly more serious reductions in the following indicators: somatic pain (–7.4 points difference in dynamics), vitality (–2.7), general health (–1.8) and physical functioning (–1.3). In the group of musculoskeletal disorders, chronic disorders had a greater impact than acute on physical functioning (–2.1), role emotional (–8.4), and social functioning (–5.9). However, it should be noted that the figures obtained were significantly lower. At the same time, the results of patients with musculoskeletal disorders presented by Roux C.H. and co-authors, much better than the results of a healthy population in Ukraine [5].

Picavet H. S. J. and Hoeymans N. in their study [11] reported that all diseases of the musculoskeletal system are associated with pain and physical function impairment, and the combination of musculoskeletal system diseases should be considered in studies and clinical practice because of their high occurrence and a significant impact on health-related QOL. At the same time, the authors examined the health-related QOL in healthy people and people with one or more musculoskeletal disorders using the SF-36 and Euroqol (EQ-5D) questionnaires. The sample included Dutch residents aged 25 years (n = 3664). Twelve descriptions of common musculoskeletal diseases were presented and the respondents were asked whether they had ever been told by a doctor that they had any of these. Their responses were used to evaluate the prevalence of these conditions. Thus, it was found that people with musculoskeletal disorders had significantly lower scores on all SF-36 scales than those without musculoskeletal disorders, especially for “physical functioning” (75.2 vs. 87.8); “the role of physical problems in limiting life” (67.1 vs. 85.8) and “pain” (68.5 vs. 84.1). The worst health-related quality of life indicators were found for osteoarthritis of the hip, osteoporosis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. Those with multiple musculoskeletal disorders had the worst quality of life. Similar results were found for the EQ-5D questionnaire.

Similar to the previous comparison, our results were also lower than in the work of H. S. J. Picavet and N. Hoeymans [11]. This can be explained by the fact that, as mentioned, the quality of life of a healthy population in Ukraine [5] may be lower than among the population of others with the musculoskeletal disorders. Secondly, respondents with musculoskeletal pathologies in the study of H. S. J. Picavet and N. Hoeymans [11] were a sample of residents, and in our study, patients themselves sought the outpatient physical therapy program or were referred by a physician as they could not endure such pain any longer or due to limited mobility and activity, as is often happens, since the patients reported considerable periods of discomfort and limitations.

At the same time, there are a lot of papers in scientific bases dealing with the problems of quality of life in specific musculoskeletal diseases, but the results of mixed groups are less frequently reported.

Conclusions

The data obtained indicate that not only localization but also features of disease perception affect the quality of life and the effectiveness of physical therapy. Based on the results obtained in the physical therapy for patients with disorders in the lower body and lumbar part, considerable attention should be paid to their mobility. Special approaches should be applied to a patient in dealing with irrational disease perception, taking into account the higher level of anxiety and EQ VAS, which reflects a subjective assessment of health at the time of completion.

The prospects for further research are identifying directions to improve the dynamics through the introduction of new physical therapy tools and methods of their use as well as techniques of managing the physical therapy process. In particular, developments regarding improvement of the therapeutic alliance formation, patients and staff motivation, identification of ways to improve the quality of physical therapy services. Thus, recent articles [4, 17] have been published in this area and further work is underway.

Funding

The work was carried out in accordance with the plan of research and development of the SDU NUPESU for 2016–2020 on the topic: 4.2. “Organizational and theoretical and methodological foundations of physical rehabilitation of people of different nosological, professional and age groups”, state registration number 0116U001609.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.11.2019

Після доопрацювання / Revised: 11.12.2019

Прийнято до друку / Accepted: 20.12.2019

Information about the authors:

Fedorenko S. M., PhD, Lecturer of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-6266-5361](https://orcid.org/0000-0002-6266-5361)

Vitomskyi V. V., PhD, Lecturer of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-4582-6004](https://orcid.org/0000-0002-4582-6004)

Lazarieva O. B., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Physical Education and Sport of Ukraine, Kyiv.

ORCID ID: [0000-0002-7435-2127](https://orcid.org/0000-0002-7435-2127)

Doroshenko E. Yu., PhD, DSc, Professor of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Training and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0001-7642-531x](https://orcid.org/0000-0001-7642-531x)

Vitomska M. V., Lecturer of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, Postgraduate student of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0002-5163-3954](https://orcid.org/0000-0002-5163-3954)

Onopriienko I. V., Postgraduate Student of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine.

ORCID ID: [0000-0003-0830-1652](https://orcid.org/0000-0003-0830-1652)

Відомості про авторів:

Федоренко С. М., канд. наук з фізичного виховання та спорту, викладач каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

Вітомський В. В., канд. наук з фізичного виховання та спорту, викладач каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

Лазарева О. Б., д-р наук з фізичного виховання та спорту, професор, зав. каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

Дорошенко Е. Ю., д-р наук із фізичного виховання та спорту, професор каф. фізичної реабілітації, спортивної медицини, фізичного виховання і здоров'я, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Вітомська М. В., викладач каф. фізичної терапії та ерготерапії, аспірант каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

Оноприєнко І. В., аспірант каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

Сведения об авторах:

Федоренко С. М., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, преподаватель каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Витомский В. В., канд. наук по физическому воспитанию и спорту, преподаватель каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Лазарева Е. Б., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, профессор, зав. каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Дорошенко Э. Ю., д-р наук по физическому воспитанию и спорту, профессор каф. физической реабилитации, спортивной медицины, физического воспитания и здоровья, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Витомская М. В., преподаватель каф. физической терапии и эрготерапии, аспирант каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

Оноприенко И. В., аспирант каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

References

- [1] Akulova, A. I., Gaydukova, I. Z., & Rebrov, A. P. (2018). Validatsiya versii 5L oprosnika EQ-5D v Rossii [Validation of the EQ-5D-5L version in Russia]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 56(3), 351-355. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-351-355> [in Russian].
- [2] Amirdjanova, V. N., & Erdes, S. F. (2007). Validatsiya russskoi versii obshchego oprosnika EuroQol-5D (EQ-5D) [Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) Russian version]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 45(3), 69-76. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2007-691> [in Russian].
- [3] Chernov, A. (2014, October 18). *12 patsientov i ikh psikhotypy [12 patients and their psychotypes]*. *Katrenstil'*. https://www.katrenstyle.ru/articles/journal/medicine/ethics/12_patsientov_i_ikh_psihotipyi [in Russian].
- [4] Fedorenko, S., Vitomskiy, V., Lazarieva, O., & Vitomska, M. (2019). Upravlinnia ta motyvatitsia patsienta, yak shliakhy pidvyshchennia rezultatyvnosti fizychnoi terapii pry ortopedychnykh porushenniakh [Management and Motivation of Patients as a Way of Increasing the Efficiency of Physical Therapy in Orthopedic Disorders]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*, 4(5), 295-302. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.05.295> [in Ukrainian].
- [5] Feshchenko, Yu. I., Mostovoy, Yu. M., & Babiychuk, Yu. V. (2002). Protseura adaptatsii mizhnarodnoho opyтуvalnyka otsinky yakosti zhyttia MOS SF-36 v Ukraini. Dosvid zastosuvannia u khvorykh bronkhialnoi astmoiu [The procedure of adaptation of international quality of life questionnaire MOS SF-36 in Ukraine. The experience of administration in asthma patients]. *Ukrainskyi pulmonologichnyi zhurnal*, (3), 9-11. [in Ukrainian].
- [6] Guo, H. R., Tanaka, S., Halperin, W. E., & Cameron, L. L. (1999). Back pain prevalence in US industry and estimates of lost workdays. *American Journal of Public Health*, 89(7), 1029-1035. <https://doi.org/10.2105/ajph.89.7.1029>
- [7] Kalashnikov, N. A., & Kunitsa, S. N. (2015). Aspekty vzaimodeistviya patsienta i vracha, vozmozhnost' ikh optimizatsii v meditsynskoi praktike (Chast' 2) [Aspects of the interaction between a patient and a doctor, the possibility of their optimization in medical practice (Part 2)]. *Therapia*, (7-8), 36-39. http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond_publications/therapia/Therapia_2015_7-8.pdf [in Russian].
- [8] Kelsey, J. L., White, A. A., Pastides, H., & Bisbee, G. E. Jr. (1979). The impact of musculoskeletal disorders on the population of the United States. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 61(7), 959-964. <https://europepmc.org/article/med/158597>
- [9] Palazzo, C., Ravaud, J. -F., Papelard, A., Ravaud, P., & Poiraudou, S. (2014). The Burden of Musculoskeletal Conditions. *PLOS ONE*, 9(3), Article e90633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090633>
- [10] Palazzo, C., Ravaud, J. -F., Trinquart, L., Dalichamp, M., Ravaud, P., & Poiraudou, S. (2012). Respective Contribution of Chronic Conditions to Disability in France: Results from the National Disability-Health Survey. *PLOS ONE*, 7(9), Article e44994. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044994>
- [11] Picavet, H. S. J. & Hoeymans, N. (2004). Health related quality of life in multiple musculoskeletal diseases: SF-36 and EQ-5D in the DMC3 study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63(6), 723-729. <https://doi.org/10.1136/ard.2003.010769>
- [12] Raad, A. H. M. A., Vitomsky, V., Jafar T., & Nikanorov, O. (2017). Vidnovlennia funktsionalnykh pokaznykiv nyzhnoi kintsivky ta yakosti zhyttia pislia operatyvnoho likuvannia rozryvu akhillovoho sukhozhyka [Restoring lower limb functional parameters and quality of life after surgical treatment of Achilles tendon rupture]. *Sportyvna medytsyna i fizychna rehabilitatsiia*, (1), 79-87. [in Ukrainian].
- [13] EuroQol Research Foundation (2019, September). *EQ-5D-5L User Guide. Version 3.0*. <https://euroqol.org/publications/user-guides>.
- [14] Ritvo, P. G., Fischer, J. S., Miller, D. M., Andrews, H., Paty, D. W., & LaRocca, N. G. (1997). *Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: A User's Manual*. National Multiple Sclerosis Society. https://www.nationalmssociety.org/NationalMSSociety/media/MSSNationalFiles/Brochures/MSQLI_-_A-User-s-Manual.pdf
- [15] Roux, C. H., Guillemin, F., Boini, S., Longuetaud, F., Arnault, N., Herberg, S., & Briançon, S. (2005). Impact of musculoskeletal disorders on quality of life: an inception cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, 64(4), 606-611. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.020784>
- [16] Scherbakova, A. M., & Gudilina, O. N. (2010). Srovnitel'naya kharakteristika otноsheniya k ogranichenym vozmozhnostyam svoego zdorov'ya lits s vrozhdenymi i priobretennymi narusheniyami statodinamicheskoi funktsii [The Comparative Characteristics of Attitudes towards the Limited Capabilities of Own Health in People with Congenital and Acquired Disorders of Static-Dynamic Functions]. *Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie*, (5), 77-86. [in Russian].
- [17] Vitomskiy, V. V., Lazarieva, O. B., Fedorenko, S. M., & Vitomska, M. V. (2019). Methods of management and motivation in personnel management of the center of physical therapy and improving the quality of services for patients with orthopedic profile at the outpatient stage. *Health, sport, rehabilitation*, (5), 17-27.
- [18] Vitomskiy, V. V., Lazarieva, O. B., Ra'ad, A. H. M. A., & Vitomska, M. V. (2017). Restoration of ankle joint, quality of life dynamics and assessment of achilles tendon rupture consequences. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*, 21(6), 308-314. <https://doi.org/10.15561/18189172.2017.0608>
- [19] Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., Al-Mazroa, M. A., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., ... Murray, C. J. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2163-2196. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61729-2)

Метод эпидурального адгезиолиза в лечении нейрокомпрессионного болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника

Я. В. Фищенко^{1,D}, И. В. Рой^{1,E}, Л. Д. Кравчук^{1,2,A}, И. А. Жарова^{1,2,B}

¹ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев, ²Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев

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

Цель работы – провести анализ собственных результатов лечения нейрокомпрессионного болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника на фоне дегенеративно-дистрофических заболеваний, определить прогностические факторы, которые влияют на результаты лечения.

Материалы и методы. Обследовали 218 пациентов, средний возраст – 60,3 ± 2,1 года (возрастной диапазон – от 18 до 94 лет). По данным МРТ идентифицированы нейрокомпрессионные факторы: протрузии (78,6 %) или грыжи межпозвонковых дисков (48,0 %), стеноз спинномозгового канала (74,5 %) и/или спондилоартроз (92,3 %). По данным рентгенографии определяли наличие сколиоза, спондилолистеза и нестабильности в поясничном отделе позвоночника.

Количественное и качественное оценивание болевого синдрома выполнено на основании ВАШ боли. Для оценки степени нарушения жизнедеятельности применена анкета Oswestry Disability Index (ODI) и анкетирование Роланда–Морриса (Roland–Morris Disability Questionary, RDQ). Для интерпретации результатов лечения использовали индекс выздоровления. Все пациенты проходили стационарное лечение в отделении реабилитации ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» с 2015 по 2018 г.

Результаты. Проведенное исследование показало высокую эффективность эпидурального адгезиолиза. Достоверное уменьшение болей по данным ВАШ в различные периоды наблюдения отмечали 67,7–82,7 % пациентов. По данным анкетирования Роланда–Морриса, через 12 месяцев у 84,1 % пациентов отмечен достоверный (более чем на 4 балла) регресс симптомов. По данным ODI, на момент окончательного наблюдения 89,1 % пациентов отмечали улучшение показателей качества жизни по сравнению с исходными. По индексу выздоровления отличные результаты лечения через 12 месяцев получены у 160 пациентов, хорошие – у 40, удовлетворительные – у 20. К прогностически неблагоприятным факторам лечения болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника методом эпидурального адгезиолиза относятся наличие у пациента в диагнозе дегенеративного поясничного сколиоза и артроза тазобедренных суставов.

Выводы. Исследование показало высокую эффективность эпидурального адгезиолиза в лечении нейрокомпрессионного болевого синдрома при различных дегенеративно-дистрофических заболеваниях пояснично-крестцового отдела позвоночника. Достоверное уменьшение болей по данным ВАШ в различные периоды наблюдения отмечали 67,7–82,7 % пациентов.

Ключевые слова: нейрокомпрессионный болевой синдром, эпидуральный адгезиолиз.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 323-328

*E-mail: kravchukwww@gmail.com

Метод епідурального адгезіолізу в лікуванні нейрокомпресійного болювого синдрому попереково-крижового відділу хребта

Я. В. Фищенко, И. В. Рой, Л. Д. Кравчук, И. А. Жарова

Мета роботи – проаналізувати власні результати лікування нейрокомпресійного болювого синдрому попереково-крижового відділу хребта на тлі дегенеративно-дистрофічних захворювань і визначити прогностичні фактори, що впливають на результати лікування.

Матеріали та методи. Обстежили 218 пацієнтів, середній вік – 60,3 ± 2,1 року (віковий діапазон – від 18 до 94 років). За даними МРТ ідентифіковані нейрокомпресійні чинники: протрузії (78,6 %) або грижі міжхребцевих дисків (48,0 %), стеноз спинномозгового каналу (74,5 %) і/або спондилоартроз (92,3 %). За даними рентгенографії визначали наявність сколіозу, спондилолістезу і нестабільності в поперековому відділі хребта. Кількісне та якісне оцінювання болювого синдрому виконали на підставі ВАШ болю. Для визначення ступеня порушення життєдіяльності застосували анкету Oswestry Disability Index (ODI) й анкетування Роланда–Морріса (Roland–Morris Disability Questionary, RDQ). Для інтерпретації результатів лікування використовували індекс одужання. Усі пацієнти отримували стаціонарне лікування у відділенні реабілітації ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» з 2015 до 2018 р.

Результати. Дослідження показало високу ефективність епідурального адгезіолізу. Вірогідне зменшення болю за даними ВАШ у різні періоди спостереження визначали у 67,7–82,7 % пацієнтів. За даними анкетування Роланда–Морріса, через 12 місяців у 84,1 % пацієнтів виявили вірогідний (більше ніж на 4 бали) регрес симптомів. За даними ODI, на час остаточного спостереження 89,1 % пацієнтів мали поліпшення показників якості життя порівняно з вихідними. За індексом одужання відмінні результати лікування через 12 місяців отримали у 160 пацієнтів, хороші – в 40, задовільні – у 20. До прогностично несприятливих факторів лікування болювого синдрому попереково-крижового відділу хребта методом епідурального адгезіолізу належать наявність у пацієнта в діагнозі дегенеративного поперекового сколіозу й артрозу кульшових суглобів.

Висновки. Дослідження показало високу ефективність епідурального адгезіолізу в лікуванні нейрокомпресійного болювого синдрому при різних дегенеративно-дистрофічних захворюваннях попереково-крижового відділу хребта. Вірогідне зменшення болю за показниками ВАШ у різні періоди спостереження виявили у 67,7–82,7 % пацієнтів.

Ключові слова: нейрокомпресійний болювий синдром, епідуральний адгезіоліз.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 323-328

Key words:
neurocompression
pain syndrome,
epidural
adhesiolysis.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (3), 323-328

Method of epidural adhesiolysis in the treatment of neurocompression pain syndrome of the lumbosacral spine

Ia. V. Fishchenko, I. V. Roy, L. D. Kravchuk, I. O. Zharova

The purpose of this study – to analyze our own treatment results of neurocompression pain syndrome of the lumbosacral spine due to degenerative-dystrophic diseases and determine the prognostic factors that influence the treatment results.

Material and methods. 218 patients were examined, mean age 60.3 ± 2.1 years (age range between 18 and 94 years). According to MRI data, neurocompression factors were identified, such as protrusions (78.6 %) or herniated intervertebral discs (48.0 %), stenosis of the spinal canal (74.5 %) and / or spondylarthrosis (92.3 %). The presence of scoliosis, spondylolisthesis and instability in the lumbar spine was determined by X-ray data.

Quantitative and qualitative assessment of pain was performed based on the VAS pain. The Oswestry Disability Index (ODI) and the Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ) were used to assess the degree of disability. To interpret the treatment results, the Recovery Index (RI) was used. All the patients underwent inpatient treatment in the Rehabilitation Department of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" from 2015 to 2018.

Results. Our study showed high efficiency of epidural adhesiolysis. Thus, a significant reduction in pain according to the VAS reported 67.7–82.7 % of patients in different follow-up periods. According to the Roland-Morris, 84.1 % of patients showed significant (more than 4 points) symptoms regression in 12 months. According to the ODI, 89.1 % of patients reported an improvement in the quality of life indicators at the time of the final examination compared to baseline. In terms of recovery index in 12 months, 160 patients showed excellent treatment results, 40 – good and 20 – satisfactory. Prognostically unfavorable factors for the treatment of pain in the lumbosacral spine using the epidural adhesiolysis method are the diagnoses of degenerative lumbar scoliosis and hip joints arthrosis in a patient.

Conclusions. The study showed high efficacy of epidural adhesiolysis in the treatment of neuro-compression pain syndrome in various degenerative-dystrophic diseases of the lumbosacral spine. A significant decrease in pain according to VAS data at various observation periods was noted by 67.7–82.7 % of patients.

Эпидуральный адгезиолиз (ЭА), который называют также процедурой Раца, разработан для лечения эпидурального фиброза, который проявляется болевым синдромом в области поясницы и иррадирующими болями в нижних конечностях [1–3]. Этот метод разрабатывали как 3-дневную процедуру, однако в дальнейшем с целью оптимизации затрат на лечение протокол модифицировали так, чтобы ЭА также мог быть проведен как однодневная процедура. Впервые метод применен более 25 лет назад [1,2], однако с течением времени благодаря эффективности [3], низкой частоте осложнений [1] и невысокой стоимости процедуры [4] он получил широкое распространение [5,6].

Показания к ЭА: дегенеративный стеноз спинномозгового канала, протрузии и грыжи межпозвоночных дисков, спондилоартроз, постхирургический эпидуральный фиброз [7–9].

По данным мета-анализа, проведенного D. Tran et al. [8] на материалах научных баз данных MEDLINE (1950–2010) и EMBASE (1980–2009), ЭА – один из наиболее эффективных консервативных методов лечения нейрокомпрессионных болевых синдромов пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Исследование, проведенное L. Manchikanti et al. [2], основанное на изучении результатов консервативного лечения 120 пациентов, показало значительное уменьшение болевого синдрома, а также улучшение качества жизни по данным Oswestry Disability Index в 73 % случаев. Отмечено, что использование гипертонического раствора хлорида натрия дает лучший и более стойкий результат лечения.

В другом исследовании L. Manchikanti et al. [9,10] провели сравнительный анализ результатов применения эпидуральных блокад и ЭА в лечении болевого синдрома на фоне поясничного спинального стеноза; при контрольном исследовании через 1 год установлена значительная

эффективность ЭА (улучшение в 76 % случаев) по сравнению с блокадами (улучшение в 4 % случаев).

Вызывают интерес данные исследования G. Ji et al. [5], в которых показано: эффективность ЭА не зависит от степени компрессии нервных структур, хорошие результаты лечения отмечают даже у пациентов с выраженными сужениями спинномозгового канала на фоне поясничного стеноза, протрузий и грыж межпозвоночных дисков.

Исследования и тематические обзоры, которые удалось изучить, описывали единичные случаи осложнений и ошибок. В одном случае авторы описали случай тяжелого менингита после проведения ЭА [11]. В другом клиническом примере описан случай отрыва катетера [12], который в дальнейшем случайно идентифицирован при помощи МРТ при рецидиве синдрома радикулопатии.

В проспективном исследовании у 15 из 47 пациентов установлены транзиторные сенсорные радикулопатии в нижних конечностях [13]. Введение большого объема растворов в спинномозговое пространство (при поясничном стенозе) теоретически увеличивает риск развития синдрома конского хвоста или других неврологических расстройств, вызванных компрессией нервных структур. Такой случай транзиторной моноплегии со спонтанным исходом через 5 дней описан К. Но [14].

Цель работы

Проанализировать результаты собственных исследований по лечению нейрокомпрессионного болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника на фоне дегенеративно-дистрофических заболеваний методом эпидурального адгезиолиза, а также установить прогностические факторы, которые влияют на результаты.

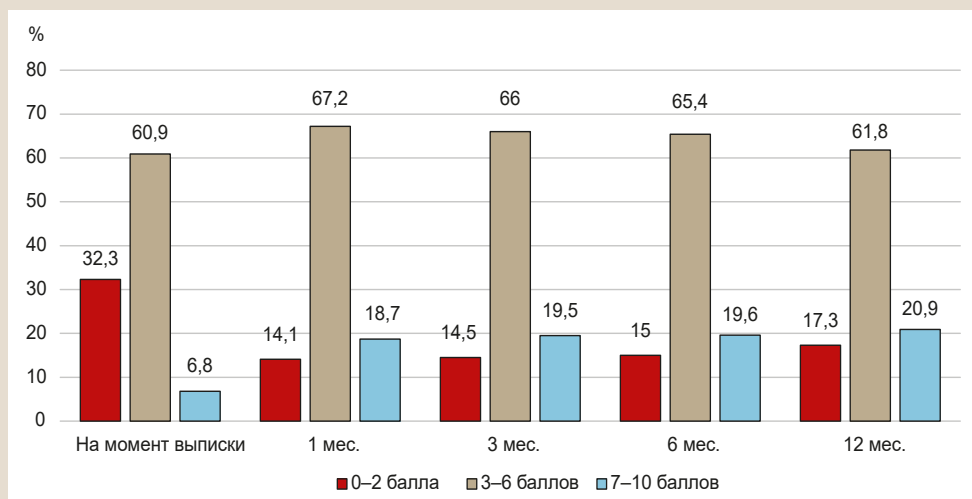


Рис. 1. Распределение пациентов по степени выраженности болевого синдрома по ВАШ на этапах наблюдения, (%).

Материалы и методы исследования

В проспективном исследовании проанализированы данные 218 пациентов, которые проходили стационарное лечение в отделении реабилитации ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» в период с 2014 по 2018 г. Средний возраст пациентов составил $60,3 \pm 2,1$ года (возрастной диапазон – от 18 до 94 лет). Средний показатель продолжительности болевого синдрома до госпитализации оставил $5,5 \pm 0,8$ мес. Все пациенты до поступления в стационар проходили комплексное консервативное лечение.

Всех пациентов обследовали клинически, неврологически, лабораторно. Основные жалобы пациентов: боли в пояснично-крестцовом отделе позвоночника и/или иррадиирующие боли в нижние конечности. По данным МРТ идентифицированы нейрокомпрессионные факторы: протрузии (78,6 %) или грыжи межпозвоночных дисков (48,0 %), стеноз спинномозгового канала (74,5 %) и/или спондилоартроз (92,3 %). По данным рентгенографии поясничного отдела позвоночника определяли наличие сколиотической деформации. По функциональным рентгенограммам определяли наличие спондилолистеза и нестабильности в поясничном отделе позвоночника.

Количественное и качественное оценивание болевого синдрома выполнено на основании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) боли.

Для оценки степени нарушения жизнедеятельности, обусловленного патологией позвоночника, использовали анкетирование по Oswestry Disability Index (ODI) и анкетирование Роланда–Морриса (Roland–Morris Disability Questionary, RDQ). Индекс выздоровления (ИБ), характеризующий степень восстановления после консервативного лечения, рассчитан для каждого пациента при выписке из стационара, на ранних и поздних этапах обследования после лечения (K. Hirabayashi et al), [7].

$$\text{ИБ} = \frac{\text{ODI до лечения} - \text{ODI после лечения}}{\text{ODI до лечения}} \times 100 \%$$

Изменения в субъективных симптомах между выпиской и оценками на этапах наблюдения классифицированы как отличный – ИВ > 40 %; хороший – ИВ = 21–40 %; удовлетворительный – ИВ < 20 %.

Срок пребывания пациентов в стационаре составлял 4–5 дней. Для лечения нейрокомпрессионного болевого синдрома на фоне грыжи межпозвоночного диска выполнили процедуры эпидурального адгезиолиза по общепринятой методике. Протокол лечения включал эпидуральный адгезиолиз по схеме, соответствующей курсу восстановительной терапии:

1 день

1 введение – лидокаин 2 % 8 мл, NaCl 10 % 10 мл;

2 введение – лидокаин 1 % 8 мл., коэнзим композитум 2,2 мл;

3 введение – лидокаин 1 % 8 мл, витамин В6 1 мл.

2 день

1 введение – лидокаин 2 % 8 мл, NaCl 10 % 10 мл;

2 введение – лидокаин 1 % 8 мл, бетаметазон 1 мл;

3 введение – лидокаин 1 % 8 мл, витамин В6 1 мл.

3 день

1 введение – лидокаин 2 % 8 мл, NaCl 10 % 10 мл;

2 введение – лидокаин 1 % 8 мл, коэнзим композитум 2,2 мл;

3 введение – лидокаин 1 % 8 мл, витамин В6 1 мл.

Повторное наблюдение в динамике проводили после выписки, через 1, 3, 6 и 12 мес. после лечения.

Результаты

Динамика болевого синдрома по данным ВАШ.

Распределение пациентов в соответствии с изменением субъективных болевых ощущений до лечения и после лечения, отраженных в результатах анкетирования по ВАШ, представлено на рис. 1.

Достоверным считается уменьшение болевого синдрома на 3 балла и более. Так, на момент выписки 60,9 % пациентов отмечали регресс болевого синдрома в пределах 3–6 баллов по ВАШ ($p \leq 0,05$). Через месяц после лечения регресс болевого синдрома в пределах 3–6 баллов отмечали 67,3 % пациентов. Такой результат лечения сохранялся до 12 мес., и на момент заверша-

Таблица 1. Распределение пациентов по степени выраженности болевого синдрома по Роланд–Моррис на этапах наблюдения, %

Этап обследования	0 баллов	1–3 балла	4–7 баллов	8–11 баллов	12–15 баллов	16+ баллов
На момент выписки	9,6	20	36,3	25	7,3	1,8
1 мес.	2,3	13,2	21,4	33,1	21,8	8,2
3 мес.	3,2	10	21,8	31,4	20,4	13,2
6 мес.	2,7	11,9	23,2	27,2	22,7	12,3
12 мес.	4,5	11,4	21,8	29,6	20,9	11,8

Таблица 2. Динамика результатов оценивания жизнедеятельности по Oswestry Disability Index (ODI) на этапах обследования

Динамика результатов (баллы)	После лечения	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Изменения в пределах 12–98 баллов	66,4	91,8	92,3	90,5	89,1
Изменения в пределах 1–11 баллов	28,1	6,8	6,3	8,6	10
Без изменений	5,5	1,4	1,4	0,9	0,9

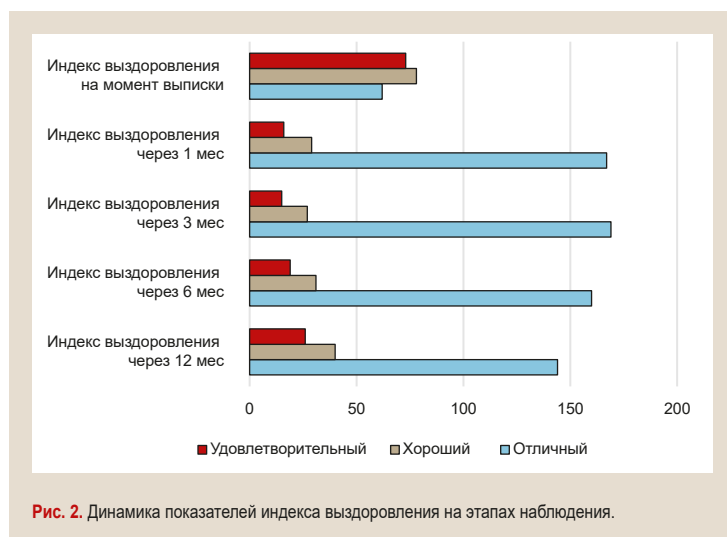


Рис. 2. Динамика показателей индекса выздоровления на этапах наблюдения.

ющего обследования, по результатам опроса, регресс болевого синдрома в пределах 3–6 баллов составил 61,8 %, что указывает на устойчивость полученных результатов. Недостоверные улучшения или отсутствие динамики боли по ВАШ на момент окончательного опроса отмечены у 17,3 % пациентов.

Оценка результатов лечения по данным анкетирования Роланд–Моррис. Оценивание влияния боли в поясничном отделе позвоночника на нарушение жизнедеятельности посредством опросника Роланд–Моррис показало аналогичные результаты. После лечения на момент выписки достоверное улучшение показателя по анкетированию Роланд–Моррис (изменение более чем на 4 балла) отмечено у 70,4 % пациентов. На этапах анализа отдаленных результатов показатель увеличивался: через 1 мес. достоверное улучшение отмечали 84,5 % опрошенных, через 3 мес. – 86,8 %, через 6 мес. – 85,4 %, через 12 мес. – 84,1 % пациентов. На момент окончательного опроса отсутствие динамики или недостоверное улучшение наблюдали у 15,9 % пациентов (табл. 1).

Корреляционная связь между показателями ВАШ и Роланд–Моррис средней силы прослеживается при сравнении результатов через 1 мес. ($r = 0,64$ $p < 0,05$), усиливается к 3 мес. ($r = 0,69$ $p < 0,05$), становится сильной к 6 мес. ($r = 0,73$ $p < 0,05$). Сформировавшись, связь сохраняется при контрольном опросе через 12 мес.

Оценка результатов лечения по показателям анкетирования Oswestry Disability Index. Положительная динамика установлена также при сравнении оценки жизнедеятельности Oswestry Disability Index (ODI), который устойчиво сохраняет уровень достоверно позитивных результатов до 12 мес. На момент выписки 66,4 % пациентов отмечали достоверное улучшение. Через 1 мес. данный показатель возрастает до 91,8 %, через 3 мес. – составляет 92,3 %, через 5 мес. – 90,5 %, на момент окончательного опроса через 12 мес. – 89,1 % (табл. 2).

Аналогичная корреляция между ВАШ и ODI, сформировавшись как слабая зависимость к 1 мес. ($r = 0,43$, $p < 0,05$), увеличивается до сильной к 3 мес. ($r = 0,75$ $p < 0,05$), постепенно нарастая к 12 мес. ($r = 0,81$, $p < 0,05$).

Взаимодействие показателей Роланд–Моррис и ODI начинается на момент выписки ($r = 0,72$, $p < 0,05$) как результат лечения, слегка усиливаясь, сохраняется в дальнейшем до окончательного исследования ($r = 0,86$, $p < 0,05$).

Корреляции ВАШ-PM-ODI показывают, что на предварительном этапе (до лечения) и при выписке из стационара показатели не связаны. Связь возникает через 1 мес. после лечения, постепенно усиливается со временем, достигая 0,86 через 12 мес. после лечения.

Оценка показателей неврологических проявлений. Неврологический осмотр проведен до лечения и на момент выписки. Позитивная динамика, а именно достоверный регресс неврологической симптоматики в пределах 75–100 %, отмечена у 34,1 % пациентов, в пределах 50–74 % – у 37,0 %. Недостоверные улучшения до 50 % отмечены у 28,9 % пациентов. Вследствие отсутствия корреляционных связей выше 0,3 можно сделать вывод об относительной независимости неврологического статуса от данных опросников.

Индекс выздоровления. Изменения в субъективных симптомах между выпиской и на этапах наблюдения показали следующие результаты: на момент выписки из стационара отличный результат лечения отмечали 28,1 % пациентов, хороший – 35,4 %, удовлетворительный – 33,1 % пациентов (рис. 2).

Наилучший показатель ИВ отмечен через 1 мес. после лечения, постепенно незначительно снижаясь к моменту окончательного опроса.

Прогностические факторы

Для определения эффективности лечения в зависимости от пола и возраста всех пациентов поделили на 4 группы. В 1 группу вошли мужчины в возрасте до 60 лет, во 2 – мужчины старше 60 лет, в 3 – женщины в возрасте до 60 лет, в 4 – женщины старше 60 лет.

ИВ у женщин достоверно различался уже через 1 мес. ($p < 0,05$) после лечения с лучшими результатами в группе до 60 лет. У мужчин достоверные различия проявляются к 3 мес. с лучшими результатами также в группе до 60 лет. Между возрастными группами достоверно лучшие результаты лечения отмечены в группе до 60 лет. Достоверность различий возникает к 1 мес. ($p < 0,05$) и сохраняется весь период наблюдений. В целом, ИВ слабо связан с возрастом, о чем свидетельствуют коэффициенты корреляции $r = 0,4$ во всех временных точках, начиная с 1 мес.

Наличие спондилолистеза, нестабильности поясничного отдела позвоночника и гонартроза не влияет как на ближайшие, так и на отдаленные результаты лечения нейрокомпрессионного болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника ($p \geq 0,05$).

Дегенеративная сколиотическая деформация позвоночника влияет на результаты лечения в сроках сразу после выписки и через 1 мес. после лечения. Наличие сколиоза сказывается на показателях ИВ через 3 мес. после лечения ($63,5 \pm 1,8$ в группе без сколиоза и $56,0 \pm 2,9$ в группе со сколиозом, $p < 0,05$). С течением времени ситуация усугубляется: к году ИВ отличается более чем на 10 %. Наличие дегенеративного поясничного сколиоза – негативный прогностический фактор лечения нейрокомпрессионного болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Наличие артроза тазобедренных суставов влияет и на ближайшие, и на отдаленные результаты лечения нейрокомпрессионного болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника ($p < 0,05$). ИВ в группе с коксартрозом сразу после выписки составлял 24,2 % (в основной группе – 32,4 %). Со временем разница возрастает, достигая максимума через 1 год – 17,4 %. Наличие артроза тазобедренных суставов – негативный прогностический фактор лечения нейрокомпрессионного болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Проведенный анализ показал, что ИВ не связан с ИМТ, о чем свидетельствуют коэффициенты корреляции $r \leq 0,3$ во всех временных точках, начиная с 1 мес.

Выводы

1. Исследование показало высокую эффективность эпидурального адгезиолиза в лечении нейрокомпрессионного болевого синдрома при различных дегенеративно-дистрофических заболеваниях пояснично-крестцового отдела позвоночника (протрузии и грыжи межпозвоночных дисков, спондилоартроз, поясничный спинальный стеноз). Достоверное уменьшение болей по данным ВАШ в различные периоды наблюдения отмечали 67,7–82,7 % пациентов.

2. К прогностически неблагоприятным факторам, которые влияют на результаты лечения болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника

методом ЭА, относятся сопутствующие дегенеративный поясничный сколиоз, артроз тазобедренных суставов.

3. Наличие спондилолистеза, нестабильности в поясничном отделе позвоночника, а также артроза коленных суставов достоверно не влияет на результаты лечения болевого синдрома пояснично-крестцового отдела позвоночника методом эпидурального адгезиолиза.

Перспективы дальнейших исследований.

Результаты позволяют усовершенствовать алгоритм лечения пациентов с нейрокомпрессионным болевым синдромом на фоне дегенеративно-дистрофического поражения позвоночника, особенно для тех пациентов, у которых есть сопутствующие заболевания (артроз, сколиоз, спондилолистез).

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 10.12.2019

Прийнято до друку / Accepted: 11.02.2020

Сведения об авторах:

Фищенко Я. В., д-р мед. наук, ортопед-травматолог, ведущий научный сотрудник отделения спинальной хирургии, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

ORCID ID: 0000-0001-7446-0016

Рой И. В., д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела реабилитации, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.

ORCID ID: 0000-0002-4138-4691

Кравчук Л. Д., канд. наук по физ. воспитанию и спорту, доцент каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

ORCID ID: 0000-0002-5317-0420

Жарова И. А., д-р наук по физ. воспитанию и спорту, профессор каф. физической терапии и эрготерапии, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

ORCID ID: 0000-0001-7712-0471

Відомості про авторів:

Фищенко Я. В., д-р мед. наук, ортопед-травматолог, провідний науковий співробітник відділення спинальної хірургії,

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

Рой І. В., д-р мед. наук, професор, керівник відділу реабілітації,

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ.

Кравчук Л. Д., канд. наук з фіз. виховання і спорту, доцент каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання та спорту України, м. Київ.

Жарова І. О., д-р наук з фіз. виховання і спорту, професор каф. фізичної терапії та ерготерапії, Національний університет фізичного виховання та спорту України, м. Київ.

Information about authors:

Fishchenko Ia. V., MD, PhD, DSc, Trauma-Orthopedist, Neurosurgeon, Leading Researcher of the Department of Spinal Surgery, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kyiv.

Roy I. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Rehabilitation Department, State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv.

Kravchuk L. D., PhD, Associate Professor of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University on Physical Education and Sports of Ukraine, Kyiv.
Zharova I. O. PhD, DSc, Professor of the Department of Physical Therapy and Ergotherapy, National University on Physical Education and Sports of Ukraine, Kyiv.

Список литературы

- [1] Фищенко Я. В., Пionтковский В. К., Златив В. П. Осложнения эпидурального адгезиолиза. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2015. № 1. С. 59-64.
- [2] A comparative effectiveness evaluation of percutaneous adhesiolysis and epidural steroid injections in managing lumbar post surgery syndrome: a randomized, equivalence controlled trial / L. Manchikanti et al. *Pain physician*. 2009. Vol. 12. P. E355-368.
- [3] Lee, J. H., Lee, S.-H. Clinical effectiveness of percutaneous adhesiolysis versus transforaminal epidural steroid injection in patients with postlumbar surgery syndrome. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2014. Vol. 39. Issue 3. P. 214-218. <https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000073>
- [4] Cost Utility Analysis of Percutaneous Adhesiolysis in Managing Pain of Post-lumbar Surgery Syndrome and Lumbar Central Spinal Stenosis / L. Manchikanti, S. Helm, V. Pampati, G. B. Racz. *Pain Practice*. 2015. Vol. 15. Issue 5. P. 414-422. <https://doi.org/10.1111/papr.12195>
- [5] Efficacy of Percutaneous Epidural Neuroplasty Does Not Correlate with Dural Sac Cross-Sectional Area in Single Level Disc Disease / G. Y. Ji et al. *Yonsei Medical Journal*. 2015. Vol. 56. Issue 3. P. 691-697. <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.3.691>
- [6] Jamison D. E., Hsu E., Cohen S. P. Epidural adhesiolysis: an evidence-based review. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 2014. Vol. 58. Issue 2. P. 65-76.
- [7] Operative Results and Postoperative Progression of Ossification Among Patients With Ossification of Cervical Posterior Longitudinal Ligament / K. Hirabayashi et al. *Spine*. 1981. Vol. 6. Issue 4. P. 354-364. <https://doi.org/10.1097/00007632-198107000-00005>
- [8] Tran D. Q. H., Duong S., Finlayson R. J. Lumbar spinal stenosis: a brief review of the nonsurgical management. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d'anesthésie*, 57(7), 694-703. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9315-3>
- [9] The preliminary results of a comparative effectiveness evaluation of adhesiolysis and caudal epidural injections in managing chronic low back pain secondary to spinal stenosis: a randomized, equivalence controlled trial / L. Manchikanti et al. *Pain Physician*. 2009. Vol. 12. Issue 6. P. E341-354.
- [10] Percutaneous adhesiolysis procedures in the medicare population: analysis of utilization and growth patterns from 2000 to 2011 / L. Manchikanti, S. Helm, V. Pampati, G. B. Racz. *Pain physician*. 2014. Vol. 17. Issue 2. P. E129-139.
- [11] A prospective evaluation of complications of 10,000 fluoroscopically directed epidural injections / L. Manchikanti et al. *Pain Physician*. 2012. Vol. 15. Issue 2. P. 131-140.
- [12] Percutaneous epidural lysis of adhesions in chronic lumbar radicular pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / L. Gerdesmeyer et al. *Pain Physician*. 2013. Vol. 16. Issue 3. P. 185-196.
- [13] A retained Racz catheter fragment after epidural neurolysis: implications during magnetic resonance imaging / W. J. Perkins, D. H. Davis, M. A. Huntoon, T. T. Horlocker. *Anesthesia & Analgesia*. 2003. Vol. 96. Issue 6. P. 1717-1719. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000062780.90842.63>
- [14] Ho K.-Y., Manghnani P. Acute Monoplegia After Lysis of Epidural Adhesions: A Case Report. *Pain Practice*. 2008. Vol. 8. Issue 5. P. 404-407. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00229.x>
- [15] Racz G. B., Holubec J. T. Lysis of Adhesions in the Epidural Space. *Techniques of Neurolysis. Current Management of Pain* / ed. G. B. Racz. Springer US, 1989. Vol. 4. P. 57-72. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6721-3_6
- [16] The Hip-Spine Syndrome: How Does Back Pain Impact the Indications and Outcomes of Hip Arthroscopy? / J. M. Redmond et al. *Arthroscopy*. 2014. Vol. 30. Issue 7. P. 872-881. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.02.033>
- [3] Lee, J. H., & Lee, S.-H. (2014). Clinical effectiveness of percutaneous adhesiolysis versus transforaminal epidural steroid injection in patients with postlumbar surgery syndrome. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 39(3), 214-218. <https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000073>
- [4] Manchikanti, L., Helm, S., Pampati, V., & Racz, G. B. (2015). Cost Utility Analysis of Percutaneous Adhesiolysis in Managing Pain of Post-lumbar Surgery Syndrome and Lumbar Central Spinal Stenosis. *Pain Practice*, 15(5), 414-422. <https://doi.org/10.1111/papr.12195>
- [5] Ji, G. Y., Oh, C. H., Moon, B., Choi, S. H., Shin, D. A., Yoon, Y. S., & Kim, K. N. (2015). Efficacy of Percutaneous Epidural Neuroplasty Does Not Correlate with Dural Sac Cross-Sectional Area in Single Level Disc Disease. *Yonsei Medical Journal*, 56(3), 691-697. <https://doi.org/10.3349/ymj.2015.56.3.691>
- [6] Jamison, D. E., Hsu, E., & Cohen, S. P. (2014). Epidural adhesiolysis: an evidence-based review. *Journal of Neurosurgical Sciences*, 58(2), 65-76.
- [7] Hirabayashi, K., Miyakawa, J., Satomi, K., Maruyama, T., & Wakano, K. (1981). Operative Results and Postoperative Progression of Ossification Among Patients With Ossification of Cervical Posterior Longitudinal Ligament. *Spine*, 6(4), 354-364. <https://doi.org/10.1097/00007632-198107000-00005>
- [8] Tran, D. Q. H., Duong, S., & Finlayson, R. J. (2010). Lumbar spinal stenosis: a brief review of the nonsurgical management. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d'anesthésie*, 57(7), 694-703. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9315-3>
- [9] Manchikanti, L., Cash, K. A., McManus, C. D., Pampati, V., Singh, V., & Benyamin, R. (2009). The preliminary results of a comparative effectiveness evaluation of adhesiolysis and caudal epidural injections in managing chronic low back pain secondary to spinal stenosis: a randomized, equivalence controlled trial. *Pain Physician*, 12(6), E341-354.
- [10] Manchikanti, L., Helm, S., Pampati, V., & Racz, G. B. (2014). Percutaneous adhesiolysis procedures in the medicare population: analysis of utilization and growth patterns from 2000 to 2011. *Pain physician*, 17(2), E129-139.
- [11] Manchikanti, L., Malla, Y., Wargo, B. W., Cash, K. A., Pampati, V., & Fellows, B. (2012). A prospective evaluation of complications of 10,000 fluoroscopically directed epidural injections. *Pain Physician*, 15(2), 131-140.
- [12] Gerdesmeyer, L., Wagenpfeil, S., Birkenmaier, C., Veihelmann, A., Hauschild, M., Wagner, K., Muderis, M. A., Gollwitzer, H., Diehl, P., & Toepfer, A. (2013). Percutaneous epidural lysis of adhesions in chronic lumbar radicular pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Physician*, 16(3), 185-196.
- [13] Perkins, W. J., Davis, D. H., Huntoon, M. A., & Horlocker, T. T. (2003). A retained Racz catheter fragment after epidural neurolysis: implications during magnetic resonance imaging. *Anesthesia & Analgesia*, 96(6), 1717-1719. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000062780.90842.63>
- [14] Ho, K.-Y., & Manghnani, P. (2008). Acute Monoplegia After Lysis of Epidural Adhesions: A Case Report. *Pain Practice*, 8(5), 404-407. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00229.x>
- [15] Racz, G. B., & Holubec, J. T. (1989). Lysis of Adhesions in the Epidural Space. In G. B. Racz (Ed.), *Techniques of Neurolysis. Current Management of Pain* (Vol. 4, pp. 57-72). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6721-3_6
- [16] Redmond, J. M., Gupta, A., Hammarstedt, J. E., Stake, C. E., & Domb, B. G. (2014). The Hip-Spine Syndrome: How Does Back Pain Impact the Indications and Outcomes of Hip Arthroscopy? *Arthroscopy*, 30(7), 872-881. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.02.033>

References

- [1] Fishchenko, Ya. V., Piontkovskiy, V. K., & Zlativ, V. P. (2015). Oslozhneniya epidural'nogo adgezioliza [Complications of epidural adhesiolysis]. *Visnyk ortopedii, travmatolohii ta protezuvannia*, (1), 59-64. [in Russian].
- [2] Manchikanti, L., Singh, V. L., Cash, K. A., Pampati, V., & Datta, S. (2009). A comparative effectiveness evaluation of percutaneous adhesiolysis and epidural steroid injections in managing lumbar post surgery syndrome: a randomized, equivalence controlled trial. *Pain physician*, 12, E355-368.

Особливості відновлення функціонального стану військовослужбовців після черепно-мозкової травми, що поєднана з акубаротравмою

А. В. Швець¹, Ю. В. Подолян², М. І. Голінько¹

¹Українська військово-медична академія, м. Київ, ²Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна

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

Мета роботи – виявити особливості відновлення постконтузійної симптоматики та когнітивних розладів за динамікою психофізіологічних характеристик в учасників бойових дій, які отримали струс головного мозку та акубаротравму, в гострому періоді.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 43 військовослужбовці, учасники бойових дій (усереднений загальний термін перебування в зоні воєнних дій – 15,5 ± 2,0 місяця), середній вік – 32,0 ± 1,3 року, які отримали закриту черепно-мозкову травму легкого ступеня (струс головного мозку) протягом 2019 року та надійшли на лікування у військовий мобільний госпіталь (66,7 % з них мали акубаротравму). Оцінювали та аналізували прояви постконтузійної симптоматики за допомогою модифікованого опитувальника К. Цицерона та госпітальної шкали тривоги та депресії (HADS).

Результати. Визначили поширеність симптомів, що характерні для акубаротравми, серед поранених військовослужбовців, учасників АТО (ООС), які мали струс головного мозку та перебували на стаціонарному лікуванні в умовах військового мобільного госпіталю. Оцінили структурні зміни після лікування, визначили суттєве покращення усіх досліджуваних характеристик порушення функцій слухового аналізатора, а також когнітивних та афективних розладів, тривоги, депресії, соматичних, сенсорних порушень, що притаманні особам зі струсом головного мозку. Визначили прямий вплив терміну перебування в зоні бойових дій на такі характеристики після лікування обох груп дослідження, як прояви тривоги ($p < 0,01$), соматичні прояви ($p < 0,001$), сенсорні порушення ($p < 0,01$). Побудували дискримінантну модель, яка вірогідно ($p < 0,001$) визначає патерни інформативних характеристик стану пацієнтів зі струсом головного мозку та тих, які додатково мали акубаротравму під час надходження на лікування.

Висновки. Коморбідність патології (струс головного мозку, що поєднаний з акубаротравмою) спричиняє вірогідне превалювання проявів сенсорних порушень і когнітивних розладів після травми, що супроводжується достовірно кращою динамікою відновлення соматичних проявів, сенсорних порушень та афективних реакцій шляхом наближення цих характеристик до нормативних граничних значень порівняно з пацієнтами, які мали тільки струс головного мозку. Коморбідна патологія мала суттєвий вплив на сенсорні порушення, когнітивні розлади, порушення функцій слухового аналізатора і до, і після лікування, а прояви тривоги до та після лікування мали зворотну залежність із факторами акубаротравми, соматичних проявів та афективних реакцій після лікування. Визначили особливості впливу терміну перебування в зоні бойових дій на прояви постконтузійної симптоматики. Встановили найбільш інформативні характеристики, що дають змогу диференціювати пацієнтів зі струсом головного мозку із тими, які мали акубаротравму (відчуття занепокоєння, нервово-емоційне напруження, зміна смаку або нюху, проблеми з зором).

Ключові слова:

мозку головного постконтузійний синдром, черепно-мозкова травма, когнітивні функції, акубаротравма.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 329-337

*E-mail: shvetsandro@gmail.com

Features of functional state restoration among military personnel after traumatic brain injury combined with acubarotrauma

A. V. Shvets, Yu. V. Podolian, M. I. Holinko

Aim – to study the restoration features of postconcussion symptoms and cognitive disorders based on the dynamics of the psychophysiological characteristics of combatants who received brain concussion and acubarotrauma in the acute period.

Materials and methods. The study involved 43 members of the armed forces (average total time of stay in a combat zone 15.5 ± 2.0 months) with an average age of 32.0 ± 1.3 years who received a mild traumatic brain injury (concussion) during 2019 and treated at the military mobile hospital (66.7 % of them had acubarotrauma). The manifestations of postconcussion symptoms were evaluated and analyzed using a modified questionnaire by K. Ciceron and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Results. The prevalence of acubarotrauma characteristics has been determined among the wounded servicemen – participants of ATO (JFO) who had been hospitalized with a concussion to the military mobile hospital, and their structural changes after treatment, characterized by a significant improvement in all the studied data – dysfunction of the auditory analyzer, as well as cognitive and affective disorders, anxiety, depression, somatic, sensory disturbances inherent to individuals with a concussion have been assessed. A direct effect of the deployment time in combat zone on such characteristics after treatment of both studied groups as anxiety manifestations ($P < 0.01$), somatic manifestations ($P < 0.001$), sensory disturbances ($P < 0.01$) has been noted. A discriminant model allows to reliably ($P < 0.001$) determine patterns of informative characteristics of functional state in patients with concussion and those who additionally had acubarotrauma on admission to the hospital.

Conclusions. Pathological comorbidity (concussion combined with acubarotrauma) contributes to the predominance of sensory and cognitive impairment manifestations after trauma, was accompanied by a significantly better recovery dynamics of somatic manifestations, sensory impairment and affective reactions due to the approximation of these characteristics to normative values compared with patients that had only a concussion. It has been established that the presence of comorbid pathology before its treatment had a significant effect on sensory and cognitive impairment, dysfunction of the auditory analyzer

Key words:

postconcussion syndrome, traumatic brain injury, cognitive functions, acubarotrauma.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 329-337

both prior to and after the treatment and, conversely, anxiety manifestations prior to and after the treatment somatic manifestations and affective reactions after treatment were negatively correlated with the factor of acubarotrauma. The features of the deployment time in the combat zone influence on the post-concussion symptoms manifestations have been revealed. The most informative characteristics allowing to differentiate patients with concussion and those who had acubarotrauma (anxious feeling, neuro-emotional stress, taste or smell changes, vision problems) have been highlighted.

Ключевые слова:

постконтузионный синдром, черепно-мозговая травма, когнитивные функции, акубаротравма.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 329-337

Особенности восстановления функционального состояния военнослужащих после черепно-мозговой травмы, сочетанной с акубаротравмой

А. В. Швец, Ю. В. Подолян, М. И. Голинько

Цель работы – исследовать особенности восстановления постконтузионной симптоматики и когнитивных расстройств на основании динамики психофизиологических характеристик у участников боевых действий, получивших сотрясение головного мозга и акубаротравму, в остром периоде.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 43 военнослужащих, участников боевых действий (усредненный общий срок пребывания в зоне военных действий – $15,5 \pm 2,0$ месяца), средний возраст – $32,0 \pm 1,3$ года, получивших закрытую черепно-мозговую травму легкой степени (сотрясение головного мозга) в течение 2019 года и поступивших на лечение в военный мобильный госпиталь (66,7 % из них имели акубаротравму). Оценивали и анализировали проявления постконтузионной симптоматики с помощью модифицированного опросника К. Цицерона и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS).

Результаты. Установили распространенность симптомов, характерных при акубаротравме, среди раненых военнослужащих, участников АТО (ООС), которые имели сотрясение головного мозга и находились на стационарном лечении в условиях военного мобильного госпиталя. Оценили структурные изменения после лечения, характеризующиеся существенным улучшением всех исследуемых характеристик нарушения функций слухового анализатора, а также когнитивных и аффективных расстройств, тревоги, депрессии, соматических, сенсорных нарушений, присущих пациентам с сотрясением головного мозга. Отмечено прямое влияние срока пребывания в зоне боевых действий на такие характеристики после лечения обеих исследуемых групп, как проявления тревоги ($p < 0,01$), соматические проявления ($p < 0,001$), сенсорные нарушения ($p < 0,01$). Дискриминантная модель позволяет достоверно ($p < 0,001$) определить паттерны информативных характеристик функционального состояния пациентов с сотрясением головного мозга и тех, которые дополнительно имели акубаротравму при поступлении на лечение.

Выводы. Коморбидность патологии (сотрясение головного мозга, сочетанное с акубаротравмой) способствует преобладанию проявлений сенсорных нарушений и когнитивных расстройств после травмы, сопровождается достоверно лучшей динамикой восстановления соматических проявлений, сенсорных нарушений и аффективных реакций за счет приближения этих характеристик к нормативным значениям по сравнению с пациентами, которые имели только сотрясение головного мозга. Коморбидная патология имела существенное влияние на сенсорные нарушения, когнитивные расстройства, нарушение функций слухового анализатора и до, и после лечения, а проявления тревоги до и после лечения, соматические проявления и аффективные реакции после лечения имели отрицательную зависимость с фактором акубаротравмы. Установлены особенности влияния срока пребывания в зоне боевых действий на проявления постконтузионной симптоматики. Определены наиболее информативные характеристики, позволяющие дифференцировать пациентов с сотрясением головного мозга и тех, которые имели акубаротравму (чувство беспокойства, нервно-эмоциональное напряжение, изменения вкуса или обоняния, проблемы со зрением).

Пошкодження вибуховою хвилею вперше описане під час Першої світової війни і, як вважали, стосувалося тільки легень. Описували стан, в якому солдати, які потрапляють у контакт із потужними вибухами, стають несвідомими або затьмареними та глухими в умовах, коли зовнішньої травми немає [1]. Погляди на вибухові травми розширилися під час корейських і в'єтнамських воєн. Майже 75 % усіх жертв першої війни в Перській затоці [2] і 68 % індійських жертв в операціях ІРКФ (Індійські миротворчі сили, Шрі-Ланка, 1987–1990 рр.) – наслідок травм вибухової хвилі. Дослідження 2005 р. показало, що 47 % баротравм в Республіці Ірак були травмами в ділянку голови [3].

Досвід збройного конфлікту на сході України свідчить, що мінно-вибухові травми часто спричиняють коморбидність патології. Передусім це черепно-мозкові травми (ЧМТ), що поєднуються з ураженням слухового аналізатора [4]. У чималій кількості постраждалих розвивається симптомокомплекс психоневрологічних розладів, котрі розглядають у рамках посттравматичної енцефалопатії [5,6]. В їхній структурі важливе значення

належить когнітивним розладам, а також порушенням слухового аналізатора, що суттєво впливають на розвиток соціальної та побутової дезадаптації [7,8]

Наприклад, у 2010 р. втрата слуху та шум у вухах – найголовніші причини отримання компенсації серед ветеранів [8], кількість яких різко зростає [9,10]. Так, за 2006–2010 рр. фінансові роки кількість ветеранів, які отримали компенсації за «порушення гостроти слуху», зросла на понад 72 %. Орієнтовну загальну річну вартість медичних послуг і компенсації ветеранам за погіршення слуху оцінюють у понад 1 млрд доларів [8].

Комплексні дослідження щодо коморбидності мінно-вибухової травми у країнах НАТО здійснюють фрагментарно. Вони здебільшого спрямовані на визначення патологічної симптоматики та діагностики при струсі головного мозку, баротравмі вуха або стрес-асоційованих порушеннях психічного здоров'я. Тому вивчення психофізіологічних характеристик як інтегральних маркерів функціонального стану учасників бойових дій є актуальним, особливо в гострому періоді травми.

Мета роботи

Виявлення особливостей відновлення постконтузійної симптоматики та когнітивних розладів за динамікою психофізіологічних характеристик в учасників бойових дій, які отримали струс головного мозку та акубаротравму, в гострому періоді.

Матеріали і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 43 військовослужбовці, учасники бойових дій (усереднений загальний термін перебування в зоні бойових дій – 15,5 ± 2,0 місяця), середній вік – 32,0 ± 1,3 року, які отримали закриту черепно-мозкову травму легкого ступеня (струс головного мозку) протягом 2019 р. та надійшли на лікування у військовий мобільний госпіталь. Більшість осіб (66,7 %) – військовослужбовці, які мали також діагностовану акубаротравму (перша група дослідження). Військовослужбовці із закритою черепно-мозковою травмою (ЗЧМТ) без акубаротравми включені у другу групу дослідження.

Кожний військовослужбовець отримував лікування за індивідуальною програмою. Курс передбачав комплекс оптимальних видів, форм, обсягів, термінів медичних заходів із визначенням порядку їх здійснення, що спрямований на відновлення та компенсацію порушених або втрачених функцій організму та здатності конкретної особи до виконання певних видів діяльності.

Струс головного мозку (Commotio cerebri) S06.0 діагностували відповідно до класифікацій, що визначені у клінічних протоколах лікування наслідків черепно-мозкової травми (додаток до наказу МОЗ № 56 від 06.02.2008), надання медичної допомоги хворим із забоем головного мозку легкого ступеня тяжкості (додаток до наказу МОЗ №245 від 25.04.2006) та МКХ(ІDS)-10.

Більшість досліджень, що присвячені акубаротравмі, чітко не визначають поняття акубаротравми. Тому, враховуючи відомості [11–13], сформулювали дефініцію: акубаротравма (акубаротравма) – специфічне ураження внаслідок дії звуків високої інтенсивності, що супроводжуються зміною тиску (ударною хвилею), яке призводить до uszkodження структур слухової системи (апарату звукопроведення, периферичного та центрального відділів слухового аналізатора) і має симптомокомплекс характерних ознак (гострий біль і закладення у вухах, відчуття оглушення, зниження слуху, суб'єктивний вушний шум, головний біль, нудота, запаморочення, порушення рівноваги), може мати очевидні ознаки ураження структур середнього вуха (розрив барабанної перетинки, uszkodження ланцюга слухових кісточок, травматичний гідропс лабіринту тощо).

Дослідження виконали відповідно до Гельсінської декларації. Дизайн дослідження узгоджено з комісією з біоетики Української військово-медичної академії.

Функціональний стан військовослужбовців за психофізіологічними характеристиками вивчали під час надходження в госпіталь (через добу після травми) та перед виписуванням. Більшість (98 %) обстежених залишалися на лікуванні в госпіталі протягом 10–14 діб.

Для оцінювання симптоматики після ЧМТ використали спеціальну шкалу К. Цицерона [14], що містить кілька блоків запитань (афективні реакції, когнітивні,

Таблиця 1. Середні показники психофізіологічних характеристик досліджуваних груп військовослужбовців до та після лікування у військовому мобільному госпіталі

Психо-фізіологічні характеристики	Показники до лікування, бали		Показники після лікування, бали	
	Група I, M ₁ ± σ	Група II, M ₂ ± σ	Група I, M ₁ ± σ	Група II, M ₂ ± σ
Прояви тривоги	6,93 ± 3,75	9,36 ± 2,71*	3,64 ± 2,21 ^{###}	6,93 ± 1,64 ^{####}
Прояви депресії	7,32 ± 2,98	9,36 ± 4,52	5,25 ± 2,62 [#]	5,50 ± 2,79 ^{##}
Соматичні скарги	12,75 ± 3,79	13,21 ± 4,39	4,00 ± 2,81 ^{###}	5,00 ± 2,96 ^{###}
Сенсорні порушення	16,51 ± 4,26	7,86 ± 5,03 ^{***}	5,00 ± 3,26 ^{###}	4,79 ± 3,80 ^{##}
Когнітивні розлади	10,78 ± 3,87	6,14 ± 4,23 ^{**}	3,07 ± 2,71 ^{###}	3,43 ± 2,89 [#]
Афективні реакції	8,57 ± 3,61	7,79 ± 3,82	4,67 ± 2,44 ^{###}	4,29 ± 3,80 [#]
Порушення функцій слухового аналізатора	24,25 ± 3,47	6,57 ± 4,14 ^{***}	8,82 ± 4,09 ^{###}	4,14 ± 3,11 ^{####}

*, **, ***: вірогідність різниці середніх значень груп дослідження за U-критерієм Мана–Уїті відповідає рівням $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ відповідно; #, ##, ###: вірогідність різниці середніх значень у групах дослідження до та після лікування за U-критерієм Мана–Уїті відповідає рівням $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

соматичні та сенсорні функції), на які респондент дає відповіді за шкалою 0–4 бали, де 0 – ніколи не було чи було дуже рідко; 1 – рідко трапляється, але не впливає на мою працездатність; 2 – часто буває та інколи порушує працездатність; 3 – дуже часто буває і порушує працездатність; 4 – завжди турбує, не можу працювати та потребує допомоги.

У зв'язку з тим, що в пацієнтів діагностована також акубаротравма, цей опитувальник доповнили іншими запитаннями, зокрема щодо спотворення сприйняття звуків, шуму у вухах, оглушення, болю й закладення у вухах, порушення розбірливості мовлення, висока чутливість до гучних звуків.

У дослідженні також застосували госпітальну шкалу тривоги та депресії (HADS) [15], що містить 14 запитань, кожному з них відповідає 4 варіанти відповіді, що показують ступінь наростання відповідної симптоматики. Бали підраховують окремо за шкалою тривоги (Т) і депресії (Д). Критерії оцінювання за HADS: 0–7 балів – норма (відсутність вірогідно виражених симптомів); 8–10 балів – субклінічно виражена тривога/депресія (пограничний стан); 11–15 балів – помірно виражена тривога/депресія; 16 балів і більше – важка форма тривоги/депресії.

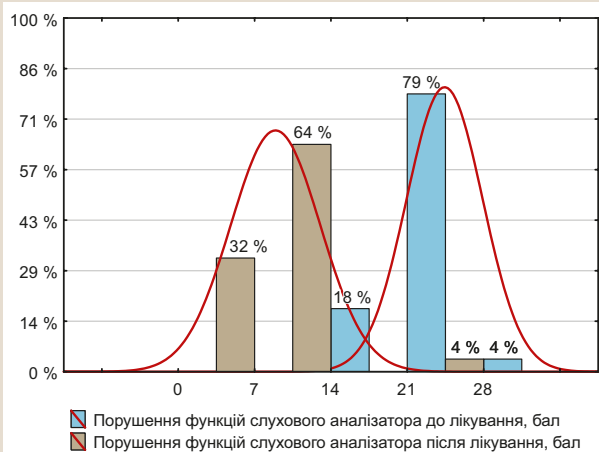
Аналіз результатів виконали методами дескриптивної та непараметричної статистики з допомогою пакета програм Statistica 6.0.

Результати

Характеризуючи анамнестичні дані військовослужбовців, виявили: 88 % осіб із ЧМТ втрачали свідомість до 10 хв, у 12 % випадків втрата свідомості була тривалішою – від 10 до 30 хв. Причиною ЧМТ, що поєднана з акубаротравмою, в 91 % випадків була мінно-вибухова травма.

Аналіз кількісних характеристик груп дослідження за показниками асиметрії та ексцесу показав наявність певної гетерогенності. Тому для аналізу даних застосували непараметричну статистику. Щоб отримати чіткий опис груп, виконали міжгруповий і внутрішньогруповий порівняльний статистичний аналіз (табл. 1).

Група I



Група II

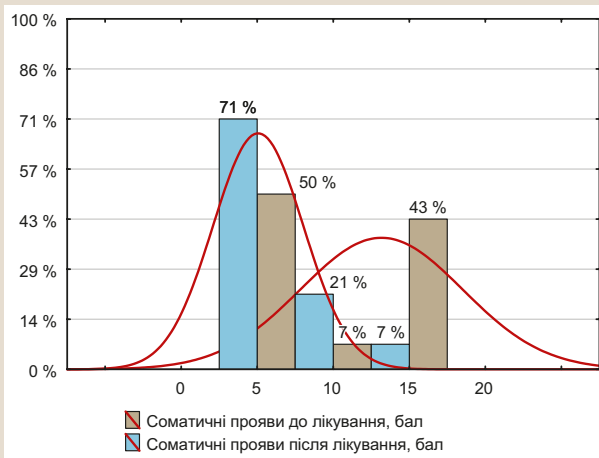
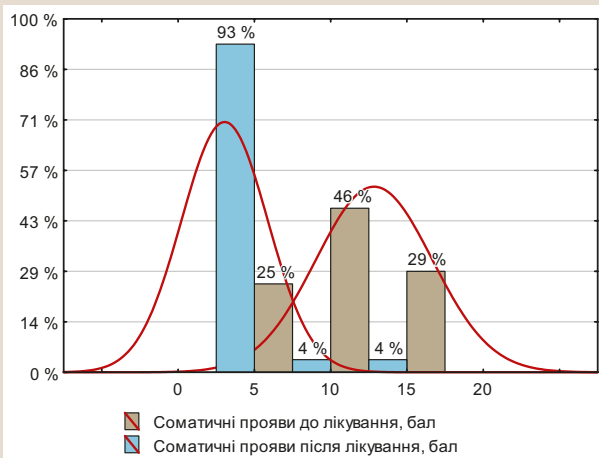
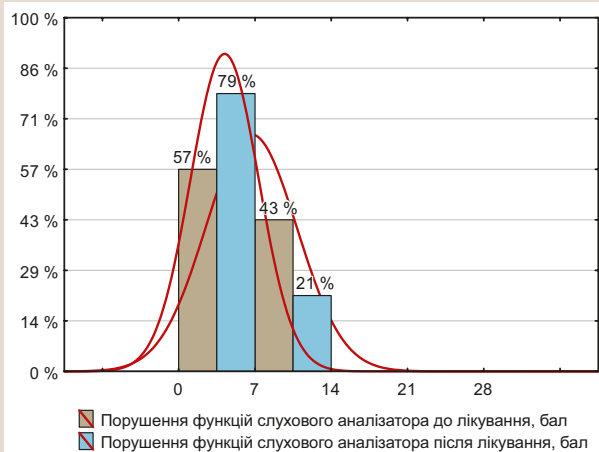


Рис. 1. Аналіз проявів постконтузійної соматичної симптоматики в різних групах військовослужбовців до та після лікування.

Зрозуміло, що під час надходження на лікування в пацієнтів групи I були вірогідно вищі показники порушення функцій слухового аналізатора, сенсорних порушень, когнітивних розладів, а прояви тривоги були істотно нижчими в осіб із ЧМТ, що поєднана з акубаротравмою, порівняно з хворими групи II.

Після лікування всі показники, що визначали, суттєво поліпшилися в обох групах, однак скарги на порушення функцій слухового аналізатора були істотно більшими в пацієнтів із групи I. Прояви тривоги знизилися в обох групах, однак після лікування вони превалювали у групі II.

Важливий етап дослідження – аналіз динаміки структурних змін постконтузійної симптоматики. Так, соматичні помірні прояви, що бувають дуже часто й порушують працездатність (відчуття запаморочення, втрата рівноваги, погана координація рухів, незграбність, нудота, проблеми з зором (розмитість), головний біль) після лікування вірогідно зменшилися в обох групах (у групі I з 29 % до 4 %, $p < 0,001$; у групі II – з 43 % до 7 %, $p < 0,05$). Відновлення цих характеристик до нормальних величин відбулося суттєво краще у представників групи I (майже втричі, $p < 0,001$, рис. 1).

Помірні порушення з боку слухового аналізатора у представників групи I, які до лікування становили 79 %,

після лікування зникли ($p < 0,001$) внаслідок перерозподілу їх у бік нормальних величин у третини військовослужбовців ($p < 0,001$). У групі I після лікування вірогідно збільшилася частка осіб із незначними порушеннями з боку слухового аналізатора (з 18 % до 64 %, $p < 0,001$).

У представників групи II в 43 % випадків виявили незначні порушення з боку слухового аналізатора до лікування, їхня частка після лікування зменшилася вдвічі. Чутливість до світла, шуму, утруднення слуху, відчуття оніміння чи поколювання в тілі, зміна смаку або нюху, втрата апетиту чи його підвищення не перевищували 15 балів, що відповідає нечастим проявам, які можуть порушувати працездатність людини; ці показники відзначили у 29 % представників групи II, а у військовослужбовців з коморбідною патологією ця частка становила 46 %, у 18 % випадків ці характеристики виражені (рис. 2).

Після лікування в осіб групи II ці прояви залишилися майже без змін із незначною тенденцією до покращення. Щодо осіб із коморбідною патологією, то після лікування відбулася вірогідна нормалізація цих характеристик у половини осіб (54 %, $p < 0,001$), у 6 разів збільшилася кількість осіб із незначними проявами сенсорних порушень ($p < 0,001$).

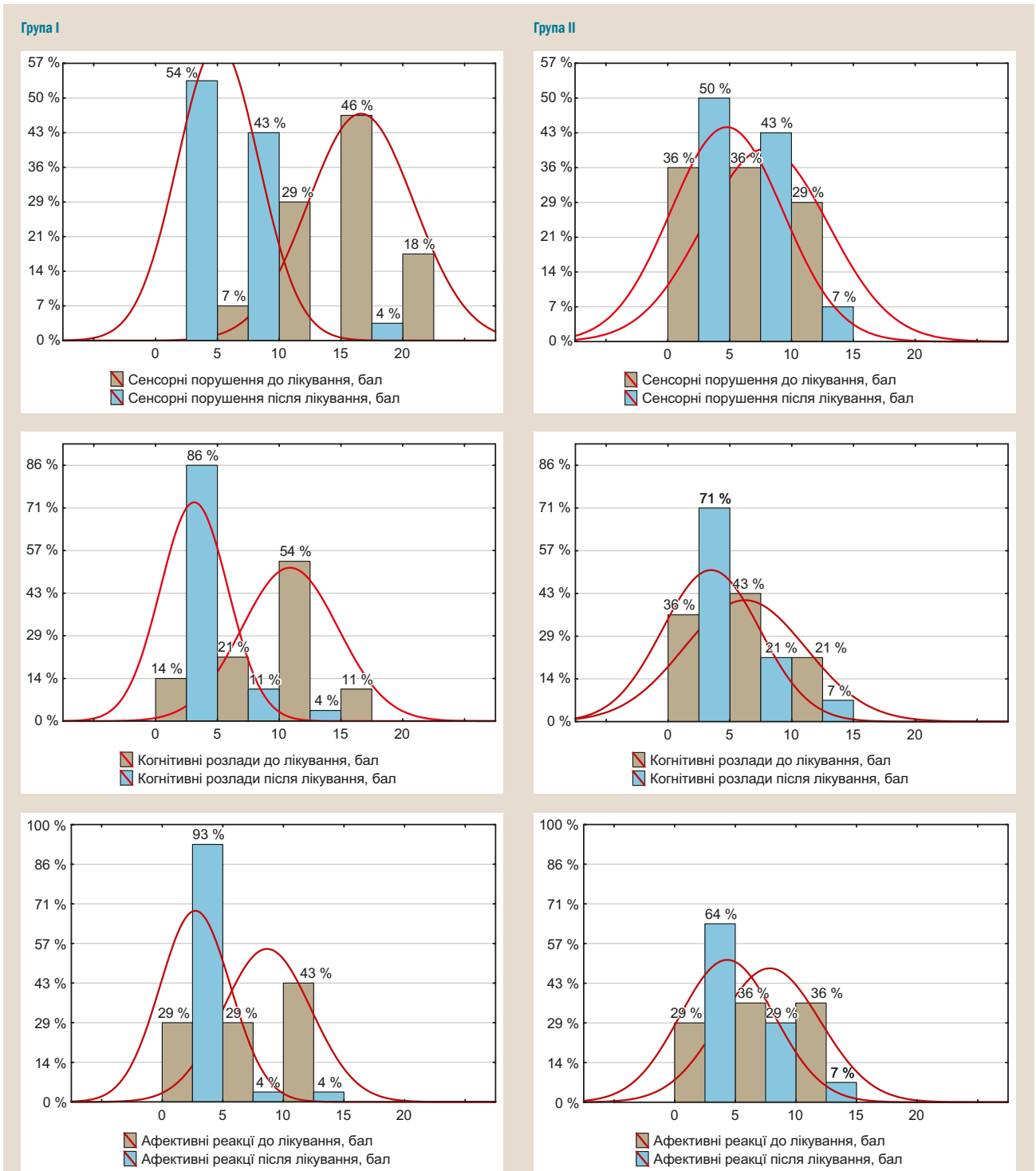


Рис. 2. Аналіз проявів постконтузійної симптоматики в різних груп військовослужбовців за характеристиками сенсорних порушень, когнітивних розладів та афективних реакцій до та після лікування.

Після лікування частка осіб зі зниженими когнітивними функціями (понад 15 балів) зникла у представників групи I (становила 11 %, $p < 0,05$). У представників групи II значущі когнітивні розлади не виявили, їхнє помірне вираження зменшилося втричі після лікування ($p < 0,05$).

Привертає увагу різкий перерозподіл структури когнітивних розладів у представників групи I (покращення

в 6 разів цієї характеристики до нормальних значень відбулося у 86 % осіб, $p < 0,001$).

Помірні прояви афективних реакцій, як-от відчуття занепокоєння, нервово-емоційне напруження, важке засинання, проблеми зі сном, відчуття депресії чи пригнічення, дратівливість, відчуття розчарування від дрібниць) після лікування значущо зменшилися (з 43 % до 4 % у групі I, $p < 0,001$; з 36 % до 7 % у групі II, $p < 0,05$)

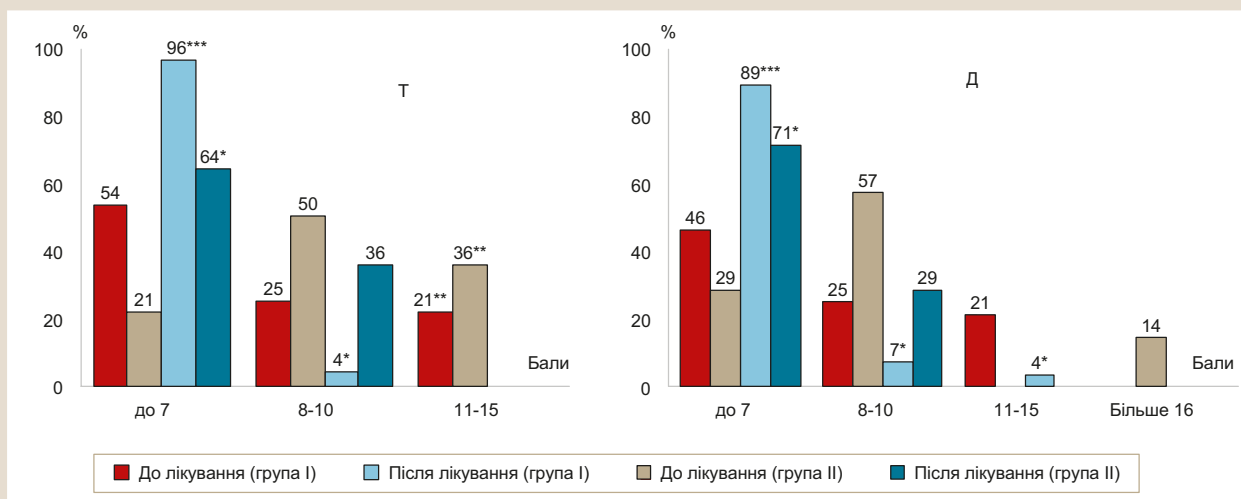


Рис. 3. Аналіз проявів тривоги та депресії в різних групах військовослужбовців до та після лікування (Т – прояви тривоги, Д – прояви депресії).

*, **, ***: вірогідність внутрішньогрупової різниці часток груп дослідження за критерієм Стьюдента відповідно рівням $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

унаслідок зсуву цих характеристик у бік нормальних величин у представників групи I у 3,2 раза, $p < 0,001$, групи II – у 2,2 раза, $p < 0,05$ (рис. 2).

Наведені особливості зменшення афективних розладів дещо кореспондують із проявами тривоги та депресії у представників груп дослідження, що визначені за госпітальною шкалою тривоги та депресії (рис. 3).

Так, у 14 % осіб групи II виявили виражені ознаки депресії, котрі зникли після лікування. Помірні ознаки тривоги спостерігали до лікування в обох групах (36 % у групі II та 21 % у групі I) та зникали після нього ($p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно). Кількість осіб без ознак тривоги зросла втричі (64 %, $p < 0,05$) після лікування у групі II, а у групі I – тільки в 1,8 раза (96 %, $p < 0,001$).

Подібні істотні перебудови структури характеристик депресії визначили після лікування в обох групах дослідження.

Результати підтверджуються також вірогідною кореляцією (γ -критерій) між наявністю акубаротравми та постконтузійними проявами. Так, прояви тривоги до та після лікування мали зворотну залежність із фактором акубаротравми ($\gamma = -0,38$, $p < 0,05$ та $-0,86$, $p < 0,001$ відповідно), соматичних проявів після лікування ($\gamma = -0,49$, $p < 0,01$), афективних реакцій після лікування ($\gamma = -0,33$, $p < 0,05$). Коморбідна патологія до лікування мала суттєвий вплив на сенсорні порушення ($\gamma = 0,84$, $p < 0,001$), когнітивні розлади ($\gamma = 0,55$, $p < 0,001$), порушення функцій слухового аналізатора до та після лікування ($\gamma = 0,98$, $p < 0,001$ та $0,71$, $p < 0,001$ відповідно).

Аналізуючи залежність загального терміну перебування в зоні ООС/АТО з постконтузійними проявами, встановили важливий патерн, що проявляється у відсутності такої залежності під час надходження хворих у госпіталь та її появи після лікування. Так, виявили прямий вплив терміну перебування в зоні бойових дій за критерієм кореляції Спірмена на такі характеристики після лікування обох груп дослідження, як прояви тривоги ($R = 0,47$, $p < 0,01$), соматичні прояви ($R = 0,51$, $p < 0,001$), сенсорні порушення ($R = 0,41$, $p < 0,01$).

Крім порушення з боку слухового аналізатора з допомогою дискримінантного аналізу методом виключення серед 22 характеристик визначили 6 найбільш інформативних, які дають змогу вірогідно ($p < 0,001$) диференціювати пацієнтів зі струсом головного мозку і тих, які додатково мали акубаротравму під час надходження на лікування. Так, дратівливість і чутливість до світла є інформативними маркерами струсу головного мозку, а відчуття занепокоєння, нервово-емоційне напруження, зміна смаку або нюху, проблеми з зором (розмитість) – ознаки, що притаманні особам із коморбідною патологією.

Обговорення

Результати дослідження доповнюють сучасні роботи закордонних учених у галузі нейропсихології ЧМТ [16–18]. Виразніше покращення характеристик соматичних проявів, когнітивних та афективних розладів в осіб із коморбідною патологією після лікування при суттєво вищих показниках сенсорних порушень, когнітивних розладів і зниженні функцій слухового аналізатора після травми є феноменологічним. Такий феномен можна пояснити кількома позиціями. По-перше, у представників групи II порівняно з хворими групи I в анамнезі був вірогідно більший час втрати свідомості ($6,5 \pm 1,2$ хв і $3,2 \pm 0,8$ хв відповідно, $p < 0,05$). По-друге, можливе недооцінювання свого функціонального стану до 4 місяця перебування в зоні збройного конфлікту, що описали раніше [20]. По-третє, можлива наявність певної кількості осіб серед представників групи II, які мали виразніші проблеми психічного здоров'я. І врешті тим, що суб'єктивні характеристики функціонального стану військовослужбовців після ЧМТ у гострому періоді захворювання є динамічнішими порівняно з підгострим періодом реабілітації [19]. Наприклад, протягом постурографічного дослідження пацієнтів із ЧМТ та акубаротравмою виявили суттєву позитивну

динаміку протягом 5 діб лікування в гострому періоді травми (середньозважена частота спектра коливань центру тиску у фронтальній площині, якість функції рівноваги, середня швидкість переміщення центру тиску, довжина траєкторії коливань центру тиску) [4].

Доповнили опитувальник постконтузійної симптоматики для врахування супутньої акубаротравми, адже розпізнавання стусу головного мозку, що поєднаний з акутравмою, часто є непростим завданням, оскільки засноване здебільшого на суб'єктивній симптоматичності. Сформулювали дефініцію акубаротравми (акутравми). Показали важливість врахування вихідного психологічного стану за характеристиками тривоги та депресії.

Більшість сучасних алгоритмів діагностики легкої ЧМТ у країнах НАТО посилаються на застосування шкали MACE (Military Acute Concussion Evaluation) для оцінювання постконтузійної симптоматики у військовослужбовців у гострому періоді. У дослідженні, що виконали, цей опитувальник не застосовували, оскільки, за останніми результатами, він втрачає свою інформативність через 12 годин після травми [21]. Але під час діагностики стусу головного мозку особливо важливо оцінювати обставини травми й інформацію свідків того, що сталося.

Отже, особливості відновлення постконтузійної симптоматики та когнітивних розладів за динамікою психофізіологічних характеристик в учасників бойових дій, які отримали струс головного мозку та акубаротравму, полягають в їхніх вираженіших початкових проявах в осіб із коморбідністю та неочікувано кращою регресією соматичних скарг, сенсорних порушень та афективних реакцій у результаті лікування.

Висновки

1. Визначили поширеність симптомів, що характерні для акубаротравми, у поранених військовослужбовців, учасників АТО (ООС), які мали струс головного мозку та перебували на стаціонарному лікуванні в умовах військового мобільного госпіталю. Оцінили структурні зміни після лікування, що характеризуються суттєвим покращенням усіх досліджуваних характеристик порушення функцій слухового аналізатора, а також когнітивних та афективних розладів, тривоги, депресії, соматичних, сенсорних порушень, що притаманні особам зі струсом головного мозку.

2. Коморбідність патології (струс головного мозку, що поєднаний з акубаротравмою) спричиняє вірогідне превалювання проявів сенсорних порушень і когнітивних розладів після травми, що феноменологічно супроводжується достовірно кращою динамікою відновлення соматичних проявів, сенсорних порушень та афективних реакцій внаслідок наближення цих характеристик до нормативних граничних значень порівняно з пацієнтами, які мали тільки струс головного мозку.

3. Коморбідна патологія до лікування мала суттєвий вплив на сенсорні порушення ($\gamma = 0,84$, $p < 0,001$), когнітивні розлади ($\gamma = 0,55$, $p < 0,001$), порушення функцій слухового аналізатора і до, і після лікування ($\gamma = 0,98$, $p < 0,001$ та $0,71$, $p < 0,001$ відповідно). Прояви тривоги до та після лікування мали зворотну залежність із фак-

тором акубаротравми ($\gamma = -0,38$, $p < 0,05$ та $\gamma = -0,86$, $p < 0,001$ відповідно), а також соматичними проявами та афективними реакціями після лікування ($\gamma = -0,49$, $p < 0,01$; $\gamma = -0,33$, $p < 0,05$ відповідно).

4. Виявлено прямий вплив терміну перебування в зоні бойових дій на прояви тривоги ($R = 0,47$, $p < 0,01$), соматичні прояви ($R = 0,51$, $p < 0,001$), а також сенсорні порушення ($R = 0,41$, $p < 0,01$) лише після лікування в обох групах дослідження, що можна пояснити зменшенням проявів гострої симптоматики.

5. Визначили найбільш інформативні характеристики, що дають змогу диференціювати пацієнтів зі струсом головного мозку і тих, які додатково мали акубаротравму. Так, дратівливість і чутливість до світла є інформативними маркерами стусу головного мозку, а відчуття занепокоєння, нервово-емоційне напруження, зміна смаку або нюху, проблеми із зором (розмитість) – ознаки, що характерні для осіб з коморбідністю.

Перспективи подальших досліджень. Проблема розуміння епідеміології стусу головного мозку в бойових умовах виникає через відсутність алгоритмів його визначення як патології з гетерогенною сутністю (від запаморочення, сплутаності свідомості та її втрати до 30 хвилин).

Часте поєднання власне когнітивних порушень з емоційними та поведінковими розладами також ускладнює встановлення правильного діагнозу. Внаслідок цього абсолютно виправданим є формування єдиних критеріїв посттравматичних когнітивних розладів, що спостерігають у віддаленому періоді травми, а також розроблення класифікації, які можна використовувати в повсякденній клінічній практиці під час формування лікувально-діагностичного алгоритму, а також експертного оцінювання стану хворих. Незважаючи на те, що більшість симптомів і порушень протягом перших днів і тижнів зникають, для формування обґрунтованих пропозицій щодо оцінювання реабілітаційного потенціалу людини потрібно продовжити дослідження коморбідності патології для встановлення особливостей перебігу постконтузійної симптоматики в осіб різного віку залежно від часу, який минув після травми голови, наявності акубаротравми, часу перебування в зоні бойових дій, що може викликати перевтому та граничні психічні розлади, а також розвиток нейродегенеративних процесів тощо.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 22.10.2019

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 14.11.2019

Відомості про авторів:

Швець А.В., д-р мед. наук, старший науковий співробітник, заст. начальника Української військово-медичної академії з наукової роботи, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9461-7129](https://orcid.org/0000-0002-9461-7129)

Подольян Ю. В., начальник, Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна.

Голінько М. І., слухач, Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна.

Information about authors:

Shvets A. V., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Deputy Chief of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.
Podolian Yu. V., Head of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine.
Holinko M. I., Student of the Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Швец А. В., д-р мед. старший научный сотрудник, зам. начальника Украинской военно-медицинской академии, г. Киев, Украина.
Подольян Ю. В., начальник, Военно-медицинский клинический центр Северного региона, г. Харьков, Украина.
Голинко М. И., слушатель, Украинская военно-медицинская академия, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] On the effects of high explosives upon the central nervous system / F. W. Mott et al. *The Lancet*. 1916. Vol. 187. Issue 4826. P. 441-449. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)11159-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)11159-1)
- [2] Penetrating missile injuries in the Gulf war 1991 / T. J. W. Spalding, M. P. M. Stewart, D. N. Tulloch, K. M. Stephens. *British Journal of Surgery*. 1991. Vol. 78. Issue 9. P. 1102-1104. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800780921>
- [3] Spectrum of Care Provided at an Echelon II Medical Unit during Operation Iraqi Freedom / C. K. Murray et al. *Military Medicine*. 2005. Vol. 170. Issue 6. P. 516-520. <https://doi.org/10.7205/milmed.170.6.516>
- [4] Кальниш В. В., Швець А. В., Горолук Д. О. Клінікофункціональні особливості відновлення здоров'я у осіб з наслідками черепномозкової травми після перебування в зоні бойових дій за показниками стабілографічного дослідження. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2018. № 3. С. 22-33. <https://doi.org/10.33573/ujoh2018.03.022>
- [5] Критерии диагностики и классификация посттравматических когнитивных нарушений / М. М. Одинак и др. *Вестник российской Военно-медицинской академии*. 2014. № 4. С. 12-17.
- [6] Адаптація больних, перенесших черепно-лицеву травму / Е. В. Елисеєва і др. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014. Т. 9. № 3. С. 217-220. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2014.09061>
- [7] CDC grand rounds: reducing severe traumatic brain injury in the United States / Centers for Disease Control and Prevention. *Morbidity and mortality weekly report*. 2013. Vol. 62. Issue 27. P. 549-552.
- [8] Veterans Benefits Administration Reports. Annual benefits report. Fiscal Year 2010. Department of Veterans Affairs. 2010. 152 p. https://www.benefits.va.gov/REPORTS/abr/docs/2010_abr.pdf
- [9] Blast-related ear injuries among U.S. military personnel / A. L. Dougherty et al. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2013. Vol. 50. Issue 6. P. 893-904. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2012.02.0024>
- [10] Hearing health and care: The need for improved hearing loss prevention and hearing conservation practices / S. A. Fausti et al. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2005. Vol. 42. Issue 4. Suppl. 2. P. 45-62. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2005.02.0039>
- [11] Blast injury of the ear by massive explosion: a review of 41 cases / S. Ballivet de Régloix et al. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2017. Vol. 163. Issue 5. P. 333-338. <https://doi.org/10.1136/jramc-2016-000733>
- [12] Ear injuries sustained by British service personnel subjected to blast trauma / J. Breeze et al. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2010. Vol. 125. Issue 1. P. 13-17. <https://doi.org/10.1017/s0022215110002215>
- [13] Комплексне отоневрологічне оцінювання вестибулярної симптоматики при бойовій черепно-мозковій травмі легкого ступеня тяжкості внаслідок вибухової дії / О. Є. Скобська та ін. *Патологія*. 2019. Т. 16. № 1. С. 9-15. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166171>
- [14] Cicerone K. D., Kalmal K. Persistent postconcussion syndrome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1995. Vol. 10. Issue 3. P. 1-17. <https://doi.org/10.1097/00001199-199506000-00002>
- [15] Zigmund A. S., Snaith R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983. Vol. 67. Issue 6. P. 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
- [16] Broshek D. K., De Marco A. P., Freeman J. R. A review of post-concussion syndrome and psychological factors associated with concussion. *Brain Injury*. 2014. Vol. 29. Issue 2. P. 228-237. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.974674>
- [17] Postconcussion symptoms reported by Operation Enduring Freedom/ Operation Iraqi Freedom veterans with and without blast exposure, mild traumatic brain injury, and posttraumatic stress disorder / M. E. O'Neil et al. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2017. Vol. 39. Issue 5. P. 449-458. <https://doi.org/10.1080/1380339.5.2016.1232699>

- [18] Longitudinal Study of Postconcussion Syndrome: Not Everyone Recovers / C. Hipolyee et al. *Journal of Neurotrauma*. 2017. Vol. 34. Issue 8. P. 1511-1523. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4677>
- [19] Швець А. В., Кіх А. Ю., Лук'янчук І. А. Особливості відновлення постконтузійної симптоматики після черепно-мозкової травми у військовослужбовців. *Запорозький медичний журнал*. 2019. Т. 21. № 5. С. 618-624. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179424>
- [20] Shvets A. V. Psychomedical Intervention Model for Servicemen Based on a Study of Mental Disorders. *Cybernetics and computer engineering*. 2019. № 2. С. 80-100. <https://doi.org/10.15407/kvt196.02.080>
- [21] Evaluation of the Military Acute Concussion Evaluation for Use in Combat Operations More Than 12 Hours After Injury / R. L. Coldren et al. *Military Medicine*. 2010. Vol. 175. Issue 7. P. 477-481. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-09-00258>

References

- [1] Mott, F. W., Lond, M. D., Lond, F. R. C. P., Hon, L. L. D., Edin, F. R. S., & Major, R. A. M. C. (T.). (1916). On the effects of high explosives upon the central nervous system. *The Lancet*, 187(4826), 441-449. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)11159-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)11159-1)
- [2] Spalding, T. J. W., Stewart, M. P. M., Tulloch, D. N., & Stephens, K. M. (1991). Penetrating missile injuries in the Gulf war 1991. *British Journal of Surgery*, 78(9), 1102-1104. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800780921>
- [3] Murray, C. K., Reynolds, J. C., Schroeder, J. M., Harrison, M. B., Evans, O. M., & Hospenthal, D. R. (2005). Spectrum of Care Provided at an Echelon II Medical Unit during Operation Iraqi Freedom. *Military Medicine*, 170(6), 516-520. <https://doi.org/10.7205/milmed.170.6.516>
- [4] Kalnysh, V. V., Shvets, A. V., & Gorolyuk, D. O. (2018). Kliniko-funktsionalni osoblyvosti vidnovlennia zdorovia u osob z naslidkamy cherepnomozkovoї travmy pislia перебування в зоні бойових дій за показниками стабілографічного дослідження. *Український журнал з проблем медицини праці*, (3), 22-33. <https://doi.org/10.33573/ujoh2018.03.022> [in Ukrainian].
- [5] Oadinak, M. M., Vorobyev, S. V., Emelin, A. Yu., Litvinenko, I. V., & Yurin, A. A. (2014). Kriterii diagnostiki i klassifikatsiya posttravmaticheskikh kognitivnykh narushenii [Diagnostic criteria and classification of posttraumatic cognitive disorders]. *Vestnik Rossijskoi Voenno-meditsinskoi akademii*, (4), 12-17. [in Russian].
- [6] Eliseyeva, E. V., Sharipov, E. M., Gandylyan, K. S., & Suyunova, D. D. (2014). Adaptatsiya bol'nykh, perenesshikh cherepno-litsevuyu travmu [Adaptation mechanisms in patients with craniofacial trauma]. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*, 9(3), 217-220. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2014.09061> [in Russian].
- [7] Centers for Disease Control and Prevention. (2013). CDC grand rounds: reducing severe traumatic brain injury in the United States. *Morbidity and mortality weekly report*, 62(27), 549-552.
- [8] Department of Veterans Affairs. (2010). *Veterans Benefits Administration Reports. Annual benefits report. Fiscal Year 2010*. https://www.benefits.va.gov/REPORTS/abr/docs/2010_abr.pdf
- [9] Dougherty, A. L., MacGregor, A. J., Han, P. P., Viirre, E., Heltemes, K. J., & Galameau, M. R. (2013). Blast-related ear injuries among U.S. military personnel. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 50(6), 893-904. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2012.02.0024>
- [10] Fausti, S. A., Wilmington, D. J., Helt, P. V., Helt, W. J., & Konrad-Martin, D. (2005). Hearing health and care: The need for improved hearing loss prevention and hearing conservation practices. *The Journal of Rehabilitation Research and Development*, 42(4, Suppl. 2), 45-62. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2005.02.0039>
- [11] Ballivet de Régloix, S., Crambert, A., Maurin, O., Lisan, Q., Marty, S., & Pons, Y. (2017). Blast injury of the ear by massive explosion: a review of 41 cases. *Journal of the Royal Army Medical Corps*, 163(5), 333-338. <https://doi.org/10.1136/jramc-2016-000733>
- [12] Breeze, J., Cooper, H., Pearson, C. R., Henney, S., & Reid, A. (2010). Ear injuries sustained by British service personnel subjected to blast trauma. *The Journal of Laryngology & Otology*, 125(1), 13-17. <https://doi.org/10.1017/s0022215110002215>
- [13] Skobka, O. Ye., Kvasha, O. M., Pedachenko, Yu. Ye., Hotin, O. S., & Malysheva, O. Yu. (2019). Kompleksne otonevrolohichne otsiniuvannia vestybuliarnoi symptomatyky pry boiovi cherepno-mozkoviї travmi lehkoho stupenia tiazhkosti vnaslidok vybukhovoi diї [Complex otoneurological evaluation of vestibular disorders in mild blast traumatic brain injury]. *Pathologia*, 16(1), 9-15. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166171> [in Ukrainian].
- [14] Cicerone, K. D., & Kalmal, K. (1995). Persistent postconcussion syndrome. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 10(3), 1-17. <https://doi.org/10.1097/00001199-199506000-00002>
- [15] Zigmund, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

- [16] Broshek, D. K., De Marco, A. P., & Freeman, J. R. (2014). A review of post-concussion syndrome and psychological factors associated with concussion. *Brain Injury*, 29(2), 228-237. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.974674>
- [17] O'Neil, M. E., Callahan, M., Carlson, K. F., Roost, M., Laman-Maharg, B., Twamley, E. W., Iverson, G. L., & Storzbach, D. (2017). Postconcussion symptoms reported by Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom veterans with and without blast exposure, mild traumatic brain injury, and posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 39(5), 449-458. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1232699>
- [18] Hiploylee, C., Dufort, P. A., Davis, H. S., Wennberg, R. A., Tartaglia, M. C., Mikulis, D., Hazrati, L. -N., & Tator, C. H. (2017). Longitudinal Study of Postconcussion Syndrome: Not Everyone Recovers. *Journal of Neurotrauma*, 34(8), 1511-1523. <https://doi.org/10.1089/neu.2016.4677>
- [19] Shvets, A. V., Kikh, A. Yu., & Lukianchuk, I. A. (2019). Osoblyvosti vidnovlennia postkontuziinoi symptomatyky pislia cherepno-mozkovoï travmy u viiskovosluzhbovtiv [Features of postconcussion symptoms recovery after traumatic brain injury among military personnel]. *Zaporozhye medical journal*, 21(5), 618-624. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.5.179424> [in Ukrainian].
- [20] Shvets, A. V. (2019). Psychomedical Intervention Model for Servicemen Based on a Study of Mental Disorders. *Cybernetics and computer engineering*, (2), 80-100. <https://doi.org/10.15407/kvt196.02.080>
- [21] Coldren, R. L., Kelly, M. P., Parish, R. V., Dretsch, M., & Russell, M. L. (2010). Evaluation of the Milit big_200528_isp_06ary Acute Concussion Evaluation for Use in Combat Operations More Than 12 Hours After Injury. *Military Medicine*, 175(7), 477-481. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-09-00258>

Вплив інсулінорезистентності на перебіг післяопераційного періоду у хворих після накладання товстокишкового анастомозу

М. М. Милиця^{1,A,E,F}, В. В. Стеблянко^{*1,A-D}, Т. В. Олійник^{2,C,D}

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», 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:

інсуліно-резистентність, товста кишка, анастомоз, післяопераційний період.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 338-343

*E-mail: vszp88@gmail.com

Мета роботи – визначити вплив інсулінорезистентності (ІР) на розвиток післяопераційних ускладнень у хворих після накладання товстокишкового анастомозу (ТКА).

Матеріали та методи. Для визначення впливу ІР на перебіг післяопераційного періоду після накладання ТКА обстежили та прооперували 80 хворих віком від 24 до 82 років (вік – 63,41 (57,00; 71,50) року), з-поміж них 29 (36,25 %) чоловіків і 51 (63,75 %) жінка. Пацієнтів поділили на 2 групи: 1 – 40 хворих з інсулінорезистентністю (ІР) (вік – 65,00 (57,00; 75,00) року); 2 – 40 хворих без ІР (вік – 62,00 (56,00; 67,00) року). Проаналізували післяопераційні ускладнення, стан вуглеводного та ліпідного обміну, рівні маркерів системного запалення та адипоцитокінів.

Результати. ІР призводить до вірогідного збільшення випадків гнійно-запальних змін у ділянці післяопераційної рани порівняно з хворими без ІР (12 проти 4 відповідно) ($\chi^2 = 5,00$, $df = 1$; $p < 0,05$). У хворих з ІР встановили вірогідно ($p < 0,05$) більші значення індексу маси тіла (на 6,8 %), обводу талії (на 4,65 %), вищі значення рівня інсуліну крові, індексу НОМА-ІР, індексу НОМА 2 та індексу НОМА- β -cell (у 3,42, 3,47, 3,01 та 3,32 раза відповідно), а також рівня тригліцеридів (на 26,2 %), концентрацій СРБ (у 2,14 раза), резистину та ФНП- α (на 51,72 % та 36,51% відповідно). Виявленими кореляційними взаємозв'язками значення індексу НОМА з резистином і ФНП- α , а також маркерів обміну інсуліну з показниками вісцерального ожиріння доведено роль ІР в активації системного запалення та адипоцитокінового дисбалансу.

Висновки. Інсулінорезистентність призводить до збільшення випадків гнійно-запальних ускладнень у хворих у разі накладання товстокишкового анастомозу. Наявність інсулінорезистентності супроводжується вірогідно більшою вираженістю ліпідних порушень і прозапальних змін крові, а її вираженість збільшується з прогресуванням показників вісцерального ожиріння.

Key words:

insulin resistance, colon, anastomosis, surgical, postoperative period.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 338-343

Influence of insulin resistance on postoperative period course in patients after colonic anastomosis

M. M. Mylytsia, V. V. Steblianko, T. V. Oliinyk

Aim – to determine the influence of insulin resistance (IR) on the development of postoperative complications in patients after application of colon anastomosis (CA).

Materials and methods. In order to determine the effect of IR on the postoperative period in patients after CA, 80 patients aged between 24 and 82 years (age – 63.41 (57.00; 71.50) years) were examined and operated, among them 29 (36.25 %) men and 51 (63.75 %) women. Group 1 consisted of 40 patients with insulin resistance (IR) (age of patients – 65.00 (57.00; 75.00) years). Group 2 – 40 patients without IR (age of patients – 62.00 (56.00; 67.00) years). Postoperative complications, carbohydrate and lipid metabolism, levels of systemic inflammation markers and adipocytokines were analyzed.

Results. IR resulted in a significant increase in the incidence of purulent-inflammatory changes in the postoperative wound area as compared to patients without IR (12 vs. 4, respectively) ($\chi^2 = 5.00$, $df = 1$; $P < 0.05$). It was found that in patients with IR, a significant increase ($P < 0.05$) in body mass index by 6.80 %, waist circumference by 4.65 % was observed, higher blood insulin levels, values of NOMA-IR index, NOMA 2 index and NOMA- β -cell index by 3.42, 3.47, 3.01 and 3.32 times, respectively, as well as triglycerides levels (by 26.2 %), CRP concentrations (2.14 times), resistin and TNF- α levels (by 51.72 % and 36.51 %, respectively). The role of IR in the activation of systemic inflammation and adipocytokine imbalance has been proven by a correlation relationship between NOMA index and both resistin and TNF- α , as well as between insulin metabolism markers and visceral obesity indices.

Conclusions. Insulin resistance leads to an increase in purulent-inflammatory complications incidence in patients with colonic anastomosis. The presence of insulin resistance is accompanied by a significant aggravation of lipid disorders and proinflammatory blood changes, and its severity increases in parallel with the progression of visceral obesity indices.

Влияние инсулинорезистентности на течение послеоперационного периода у больных после наложения толстокишечного анастомоза

Н. Н. Милиця, В. В. Стеблянко, Т. В. Олейник

Цель работы – определить влияние инсулинорезистентности (ИР) на развитие послеоперационных осложнений у больных после наложения толстокишечного анастомоза (ТКА).

Материалы и методы. Для определения влияния ИР на течение послеоперационного периода после наложения ТКА обследовали и прооперировали 80 больных в возрасте от 24 до 82 лет (возраст больных – 63,41 (57,00; 71,50) года);

среди них – 29 (36,25 %) мужчин и 51 (63,75 %) женщина. Пациентов поделили на 2 группы: 1 – 40 больных с ИР (возраст больных – 65,00 (57,00; 75,00) года); 2 группа – 40 больных без ИР (возраст больных – 62,00 (56,00; 67,00) года). Проведен анализ послеоперационных осложнений, состояния углеводного и липидного обмена, уровней маркеров системного воспаления и адипоцитокинов.

Результаты. ИР приводит к достоверному увеличению случаев гнойно-воспалительных изменений в области послеоперационной раны, по сравнению с больными без ИР (12 против 4 соответственно) ($\chi^2 = 5,00$, $df = 1$; $p < 0,05$) У больных с ИР установлены достоверно ($p < 0,05$) большие значения индекса массы тела (на 6,8 %), окружности талии (на 4,65 %), уровня инсулина крови, индекса HOMA-IR, индекса HOMA 2 и индекса HOMA- β -cell (в 3,42, 3,47, 3,01 и 3,32 раза соответственно, а также уровня триглицеридов (на 26,2 %), концентраций СРБ (в 2,14 раза), резистина и ФНО- α (на 51,72 % и 36,51 % соответственно). Обнаруженными корреляционными взаимосвязями значения индекса HOMA с резистином и ФНО- α , а также маркеров обмена инсулина с показателями висцерального ожирения доказана роль ИР в активации системного воспаления и адипоцитокинового дисбаланса.

Выводы. Инсулинорезистентность приводит к увеличению случаев гнойно-воспалительных осложнений у больных при наложении толстокишечного анастомоза. Наличие инсулинорезистентности сопровождается достоверно большей выраженностью липидных нарушений и провоспалительных изменений крови, а ее выраженность увеличивается с прогрессированием показателей висцерального ожирения.

Ключевые слова: инсулино-резистентность, толстая кишка, анастомоз, послеоперационный период.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 338-343

Проблема неспроможності анастомозів (НА) – одна з актуальних у сучасній абдомінальній хірургії [1,2]. Під час аналізу відомостей фахової літератури з'ясували, що розрізняють 3 основні групи причин, що мають суттєвий вплив на порушення репаративних процесів у ділянці кишкового анастомозу та можуть призвести до розвитку ускладнень та його неспроможності: 1) патоморфологічні процеси, що наявні в органах і тканинах, які анастомозуються; 2) несприятливі фактори, під впливом яких формуються анастомози, або ті, що виникають у післяопераційному періоді; 3) технічні особливості формування анастомозів [2–4]. Перша група причин, безумовно, є визначальною, оскільки життєздатність стінки органа передусім впливає на спроможність швів кишки й анастомозів. Навіть формування «ідеального» анастомозу з адекватним кровопостачанням, відсутністю натягу між ділянками анастомозу, герметичність не гарантують відсутність НА в післяопераційному періоді, що пояснюється низкою обставин і так чи інакше визначає ризик розвитку цього ускладнення [5].

Результати багатьох робіт як незалежні фактори ризику НА визначають наявність хронічних захворювань ендокринної, серцево-судинної, дихальної систем [6,7].

Основним фактором, що передуює розвитку цукрового діабету 2 типу, а також одним із критеріїв діагностики метаболічного синдрому, є інсулінорезистентність (ІР) [8], вплив якої на перебіг післяопераційного періоду після накладання товстокишкових анастомозів (ТКА) вивчено недостатньо. Відомо, що навіть при незмінених показниках рівня глюкози ІР призводить до розвитку низки патологічних клінічно-лабораторних зрушень, адже здатна впливати на виділення великої кількості біологічно активних речовин [9].

Враховуючи складний патогенез розвитку системного запалення при ІР, а також високу поширеність цього стану, актуальним для сучасної хірургії залишається питання його впливу на розвиток неспроможності ТКА та пошук методів запобігання цього ускладнення.

Мета роботи

Визначити вплив інсулінорезистентності на перебіг післяопераційного періоду у хворих після накладання товстокишкового анастомозу.

Матеріали і методи дослідження

Робота виконана на кафедрі хірургії і проктології, яка розташована на базі КНП «Міська лікарня № 9» ЗМР.

У поперечне дослідження в паралельних групах залучили, обстежили та прооперували 80 хворих віком від 24 до 82 років (вік – 63,41 (57,00; 71,50) року), з-поміж них – 29 (36,25 %) чоловіків і 51 (63,75 %) жінка. Під час формування товстокишкового анастомозу всім хворим наклали однорядовий безперервний шов (ОБШ). Усі анастомози сформували методом «кінець у кінець», використовуючи атравматичний шовний матеріал «Вікріл 3/0».

Усі обстежених, яких залучили в дослідження, поділили на 2 групи: 1 (основна) – 40 хворих з інсулінорезистентністю (ІР) (вік хворих – 65,00 (57,00; 75,00) року); 2 (група порівняння) – 40 хворих без ІР (вік – 62,00 (56,00; 67,00) року).

У дослідження залучали хворих, яким виконали оперативне лікування з накладанням первинного товстокишкового анастомозу; пацієнтів із діагностованою інсулінорезистентністю; осіб, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: діагностовані перитоніт, декомпенсована кишкова непрохідність, злоякісні новоутворення правої половини товстої кишки, цукровий діабет 1 і 2 типів; період загострення та стадія декомпенсації хронічних захворювань внутрішніх органів; наявність психічних захворювань.

Усім хворим після надходження у стаціонар виконали комплексне клінічне обстеження відповідно до наказу МОЗ України від 02.04.2010 № 297, що визначає обсяг надання медичної допомоги дорослому населенню з хірургічною патологією. Також здійснили антропометричне дослідження, що передбачало вимірювання обводу талії (ОТ) та обводу стегон (ОС), розраховували їхнє співвідношення (ОТ/ОС). Абдомінальне ожиріння, за даними International Diabetes Federation (2005 р.), визначали у хворих з $OT \geq 94$ см у чоловіків та $OT \geq 80$ см у жінок. Вимірювали зріст хворого та масу тіла, розраховували індекс Кетле (індекс маси тіла – ІМТ) за формулою: $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$.

Рівень інсуліну в сироватці крові досліджували за допомогою набору реактивів виробництва фірми «Tosoh Bioscience» (Японія); рівні глюкози, загального холестерину (3Х), холестерину ліпопротеїдів високої

Таблиця 1. Структура післяопераційних ускладнень

Ускладнення	Хворі з ІР, (n = 40)	Хворі без ІР, (n = 40)
Абдомінальні, N	24	8
Гнійно-запальні зміни рани, N	12*	4
Евентрація, N	2	0
Перитоніт, N	2	0
Неспроможність ТКА, N	7	3
Рання злукова кишкова непрохідність, N	1	0
Внутрішньочеревна кровотеча, N	0	1
Екстраабдомінальні, N	8	3
Пневмонія, N	2	1
Гостра затримка сечі, N	4	2
Тромбоемболія легеневої артерії, N	1	0
Гострий інфаркт міокарда, N	1	0
Повторні операції, N	6	2
Релапаротомія, N	3	0
Виведення двостовбурової стоми, N	1	1
Відеолапароскопія, N	0	1
Накладання вторинних швів на п/о рану, N	2	0
Летальність, N	2	0

*: статистична значущість при $p < 0,05$; N: кількість випадків ускладнень.

Таблиця 2. Характеристика груп хворих за віком, гендерним складом, показниками антропометрії та супутніми захворюваннями

Показники, одиниці вимірювання	Хворі з ІР, (n = 40)	Хворі без ІР, (n = 40)
Вік, роки	65,00 (57,00; 75,00)	62,00 (56,00; 67,00)
Чоловіки, n/%	14/35,00	15/37,50
Жінки, n/%	26/65,00	25/62,50
Зріст, м	1,64 (1,61; 1,73)	1,64 (1,60; 1,73)
Вага, кг	79,00 (76,00; 84,00)*	74,50 (68,25; 79,00)
Обвід талії, см	90,00 (86,00; 96,00)*	86,00 (74,00; 93,75)
Обвід стегон, см	43,00 (41,00; 46,00)	41,75 (38,50; 46,00)
ІМТ, кг/м ²	28,41 (26,44; 30,09)*	26,90 (24,85; 28,81)
Надмірна вага, n/%	17/42,50	15/37,50
Ожиріння, n/%	15/37,50*	6/15,00
Гіпертонічна хвороба, n/%	22/55,00	17/42,50
Ішемічна хвороба серця, n/%	11/27,50	10/25,00

*: статистична значущість при $p < 0,05$; дані наведені як Me (Q₂₅; Q₇₅) або абс./%.

Таблиця 3. Показники вуглеводного обміну та стан ліпідного спектра

Показники, одиниці вимірювання	Хворі з ІР, (n = 40)	Хворі без ІР, (n = 40)
Рівень глюкози крові, ммоль/л	5,38 (5,02; 5,70)	5,20 (4,60; 5,71)
Рівень інсуліну крові, мкОД/мл	16,30 (15,20; 18,10)*	4,77 (3,00; 7,04)
Індекс НОМА-ІР	3,99 (3,41; 4,41)*	1,15 (0,62; 1,71)
Індекс НОМА 2	2,14 (1,98; 2,35)*	0,71 (0,46; 0,98)
Індекс НОМА-β-cell	185,42 (148,33; 233,85)*	55,93 (34,24; 91,95)
ЗХС, ммоль/л	4,72 (4,04; 5,80)	4,49 (3,83; 5,75)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,66 (2,67; 4,47)	2,90 (2,35; 4,21)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,98 (0,82; 1,30)	1,01 (0,79; 1,19)
ТГ, ммоль/л	1,76 (1,26; 3,10)*	1,26 (0,92; 2,43)
ІА	4,22 (3,49; 5,06)	4,09 (3,07; 5,15)

*: статистична значущість при $p < 0,05$; дані наведені як Me (Q₂₅; Q₇₅).

щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) – наборів реактивів виробництва фірми «Beckman Coulter» (США); рівень СРБ – набору реактивів виробництва фірми «BioSystems S.A.» (Іспанія), резистину – набору реактивів виробництва фірми «Mediagnost» (ФРН), TNF-α – набору реактивів виробництва фірми «Вектор-Бест»

(РФ). Визначення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W. Friedewald (1972 р.) у модифікації G. H. Dahlen (1986 р.). Для визначення ступеня загальної периферійної інсулінорезистентності використовували індекс НОМА-ІР, який розраховували за рівнем базального рівня глюкози (ммоль/л) та базального рівня інсуліну (мкМО/мл), використовуючи формулу D. R. Matthews et al. (1985 р.): НОМА-ІР = інсулін сироватки (мкМО/мл) × глюкоза плазми (ммоль/л) / 22,5. Якщо індекс НОМА-ІР дорівнював понад 2,27, визначали наявність ІР. Індекс НОМА 2 розраховували відповідно до міжнародних рекомендацій, використовуючи модель «НОМА2», за допомогою програми «НОМА2 Calculator» версії 2.2.2. Індекс НОМА-β-cell, що характеризує функціональну активність β-клітин острівців Лангерганса, розраховували за формулою: НОМА-β-cell = 20 × інсулін натще (мкМО/мл) / (глюкоза натще (ммоль/л) – 3,5).

Статистичне опрацювання результатів виконали за загальноприйнятою методикою з використанням програми Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Результати наведено як медіана та міжквартильний розмах – Me (Q₂₅-Q₇₅). Порівняння груп хворих із нормальним розподілом даних виконали, використовуючи Student's t-test; при розподілі, що відрізняється від нормального, – U-критерій Mann-Whitney. Залежно від характеру розподілу даних, ступінь взаємозв'язку між парами незалежних ознак визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Pearson (r) або P. Spearman (R). Якісні показники порівняли за допомогою критерію χ². Статистично значущими вважали відмінності при значенні $p < 0,05$.

Результати

У найближчому післяопераційному періоді після накладання ОБШ ТКА діагностували різні види ускладнень та їхнє поєднання у 13 (32,5 %) пацієнтів із 40 хворих із наявною ІР, та у 8 (20,0 %) хворих без ІР (табл. 1).

Під час аналізу ускладнень виявили: у групі хворих з ІР було вірогідно більше випадків гнійно-запальних змін у ділянці післяопераційної рани порівняно з хворими без ІР (12 проти 4 відповідно) (χ² = 5,00, df = 1; $p < 0,05$), а за рештою абдомінальних ускладнень, зокрема неспроможністю ТКА, спостерігали тільки тенденцію до їхнього збільшення у хворих з ІР.

За даними, що наведені в таблиці 2, групи зіставні за віком і статтю хворих. За кількістю хворих із супутньою патологією групи вірогідно не відрізнялися (табл. 2).

Вивчення антропометричних параметрів із визначенням ІМТ показало вірогідно більше значення цього показника на 5,61 %, ОТ – на 4,65 %, а також кількості пацієнтів з ожирінням у групі з наявною ІР порівняно з групою без ІР (χ² = 22,75, df = 1; $p < 0,05$), а за іншими показниками та кількістю хворих з надмірною вагою спостерігали лише тенденцію до збільшення у групі з ІР.

Під час аналізу маркерів обміну інсуліну у хворих з ІР порівняно з хворими без ІР виявили вірогідно більші значення рівня інсуліну крові, індексу НОМА-ІР, індексу НОМА 2 та індексу НОМА-β-cell у 3,42, 3,47, 3,01 та 3,32 раза відповідно ($p < 0,05$) (табл. 3).

Аналіз даних ліпідного спектра показав вірогідне переважання рівня тригліцеридів у хворих основної групи порівняно з групою хворих без ІР на 39,68 % ($p < 0,05$); інші показники мали тільки тенденцію до збільшення, що вказує на більшу вираженість ліпідних порушень у хворих з ІР.

Вивчення показників прозапальної активації (табл. 4) показало, що у хворих з ІР спостерігали вірогідне ($p < 0,05$) збільшення рівня одного з найбільш досліджених маркерів прозапальної активації – СРБ (у 2,14 раза) порівняно з особами без ІР.

Аналогічну спрямованість виявили для рівнів адипоцитокінів резистину та ФНП- α : спостерігали їхнє вірогідне збільшення на 51,72 % та 36,51 % відповідно ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз довів роль ІР в активації системного запалення та адипоцитокінового дисбалансу, що підтверджується прямими кореляційними взаємозв'язками значення індексу НОМА з резистином ($r = +0,46$; $p < 0,05$) та ФНП- α ($r = +0,51$; $p < 0,05$).

Детальніший аналіз показав наявність прямих кореляційних взаємозв'язків між концентрацією ФНП- α і тригліцеридами ($r = +0,38$; $p < 0,05$), а також фібриногеном ($r = +0,42$; $p < 0,05$); рівнем резистину й індексом атерогенності ($r = +0,46$; $p < 0,05$) і рівнем фібриногену ($r = +0,51$; $p < 0,05$); концентраціями ФНП- α і резистину ($r = +0,54$; $p < 0,05$).

Виразеність ІР збільшується поряд із прогресуванням показників вісцерального ожиріння, про що свідчить прямий зв'язок між індексом НОМА та ІМТ ($r = +0,35$; $p < 0,05$), а також ОТ ($r = +0,41$; $p < 0,05$).

Обговорення

Вірогідно більша кількість випадків гнійно-запальних змін у ділянці післяопераційної рани, яку виявили під час дослідження, в пацієнтів із наявною ІР порівняно з хворими без ІР та описані зміни свідчать, що ІР здатна потенційно підвищувати ризик ускладнень післяопераційного періоду шляхом стимуляції системного запалення та експресії прозапальних цитокінів.

Активацию системи цитокінів вважають маркером ІР, і вона відіграє важливу роль у патогенезі ІР, починаючи з ранніх етапів формування [10]. За результатами дослідження, ІР асоціюється з вірогідним збільшенням концентрацій СРБ, резистину та ФНП- α у хворих з ІР порівняно з пацієнтами без ІР, що свідчить про більшу вираженість прозапальної активації у хворих за наявності ІР. Ці дані відповідають результатам досліджень інших авторів, які довели, що розвиток ІР поєднується зі збільшенням маси жирової тканини, порушенням кліренсу інсуліну та прозапальним станом навіть без загального ожиріння [11,12]. Відомо також, що СРБ відіграє важливу роль у запальних процесах і реакціях організму на інфекцію, включаючи шлях комплементу, апоптоз, фагоцитоз, викид оксиду азоту та вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини- α [13].

Ключовим моментом ІР є активація в умовах компенсаторної гіперінсулінемії другого сигнального шляху інсуліну – через міоген-активовані протеїнкінази, які призводять до ефекту інсуліну як фактора росту, тобто сти-

Таблиця 4. Показники прозапальної активації

Показник, одиниці вимірювання	Хворі з ІР, (n = 40)	Хворі без ІР, (n = 40)
Резистин, нг/мл	11,03 (6,64; 18,10) *	7,27 (4,68; 9,87)
ФНП- α , пг/мл	2,58 (1,91; 4,02) *	1,89 (1,08; 2,63)
СРБ, мг/л	95,85 (65,40; 144,00) *	44,85 (26,36; 95,35)

*: статистична значущість при $p < 0,05$; дані наведені як Me (Q_{25} ; Q_{75}).

мулятора проліферації клітин і запалення. Дисоціація між двома сигнальними шляхами інсуліну в умовах гіперінсулінемії призводить до розвитку глибоких метаболічних розладів [14], що можуть впливати на процеси загоєння.

За даними низки популяційних досліджень, між поширеністю ожиріння та ІР наявний прямий кореляційний зв'язок [15,16], але не всі особи з ожирінням мають ІР, та не всі особи з ІР мають ожиріння [17]. Вірогідне переважання рівня тригліцеридів у хворих із наявною ІР порівняно з хворими без ІР, що визначили під час дослідження, поряд із тенденцією до збільшення решти проатерогенних фракцій ліпідів узгоджуються з даними інших авторів, які показали: ІР закономірно поєднується з гіперліпідемією та ожирінням [16,18].

Кореляційний аналіз показав роль ІР в активації системного запалення, адипоцитокінового дисбалансу та зростанні рівнів проатерогенних фракцій ліпідів, а також показав, що вираженість ІР збільшується з прогресуванням показників вісцерального ожиріння.

Відомо також, що крім вираженості системного запалення на процеси загоєння ран впливає концентрація колагену, яка знижується до мінімуму через 3 дні після оперативного втручання при нормальних умовах загоєння [19]. Попередні дослідження показали: ожиріння, інсулінорезистентність, гіперглікемія та пригнічена функція лейкоцитів впливають на синтез колагену, погіршуючи процеси загоєння ран [20]. Доведено, що розлади загоєння рани в період запальної фази (передусім елімінація макрофагів) є безпосередньою причиною порушення проліферації фібробластів і синтезу колагену [21], а інсулін стимулює синтез РНК і білка фібробластами, що доведено в експерименті на тканинних експлантах [22]. Отже, незадовільне загоєння ран у пацієнтів з інсулінорезистентністю може бути пов'язане з дефектом запальної відповіді [23].

Висновки

1. Інсулінорезистентність призводить до збільшення випадків гнійно-запальних змін у ділянці післяопераційної рани під час накладання товстокишкового анастомозу.
 2. Наявність інсулінорезистентності супроводжується більшою вираженістю ліпідних порушень і прозапальних змін.
 3. Виразеність інсулінорезистентності збільшується з прогресуванням показників вісцерального ожиріння.
- Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні діагностичної значущості маркерів прозапальної активації в розвитку ускладнень післяопераційного періоду при накладанні товстокишкового анастомозу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 09.10.2019
Після доопрацювання / Revised: 23.12.2019
Прийнято до друку / Accepted: 08.01.2020

Відомості про авторів:

Милиця М. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. хірургії і проктології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Стеблянко В. В., аспірант каф. хірургії і проктології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Олійник Т. В., канд. мед. наук, асистент каф. загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about the authors:

Mylytsia M. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgery and Proctology, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Steblianko V. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Surgery and Proctology, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Oliinik T. V., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice – Family Medicine and Internal Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Милиця Н. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. хирургии и проктологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Стеблянко В. В., аспирант каф. хирургии и проктологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Олейник Т. В., канд. мед. наук, ассистент каф. общей практики – семейной медицины и внутренних болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Превентивная стома после низких передних резекций прямой кишки: улучшаем результаты или перестраховываемся? / В. В. Половинкин и др. *Колопроктология*. 2016. № 1. С. 16-21.
- [2] Факторы риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов / М. А. Тарасов и др. *Журнал имени академика Б. В. Петровского*. 2016. Т. 4. № 2. С. 80-88.
- [3] Влияние несостоятельности анастомоза на онкологические результаты лечения больных раком прямой кишки / Е. Г. Рыбаков и др. *Тазовая хирургия и онкология*. 2018. Т. 8. № 2. С. 18-23. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-2-18-23>
- [4] Несостоятельность колоректального анастомоза. Современное состояние проблемы (обзор литературы) / Д. В. Черданцев и др. *Колопроктология*. 2015. № 4. С. 57-64.
- [5] Barreto S. G., Shukla P. J. Different types of pancreatico-enteric anastomosis. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2017. Vol. 2. Issue 11. P. 89. <https://doi.org/10.21037/tgh.2017.11.02>
- [6] Predictive Factors for Small Intestinal and Colonic Anastomotic Leak: a Multivariate Analysis / A. Sakr et al. *Indian Journal of Surgery*. 2016. Vol. 79. Issue 6. P. 555-562. <https://doi.org/10.1007/s12262-016-1556-0>
- [7] Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery / A. Sciuto et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2018. Vol. 24. Issue 21. P. 2247-2260. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2247>
- [8] Чубірко К. І. Інсулінорезистентність та ожиріння. *Україна. Здоров'я нації*. 2017. № 2. С. 125-128.
- [9] Білецький С. В. Інсулінорезистентність як складова патогенезу артеріальної гіпертензії (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2015. Т. 19. № 2. С. 216-219.
- [10] Зак К. П., Попова В. В. Цитокини и сахарный диабет 1-го типа у человека (обзор с включением собственных данных). *Український медичний часопис*. 2006. № 1. С. 78-88.
- [11] A multicomponent nutrient bar promotes weight loss and improves dyslipidemia and insulin resistance in the overweight/obese: chronic inflammation blunts these improvements / J. C. McCann et al. *The FASEB Journal*. 2015. Vol. 29. Issue 8. P. 3287-3301. <https://doi.org/10.1096/fj.15-271833>
- [12] Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney International*. 2015. Vol. 87. Issue 3. P. 497-499. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.392>

- [13] Sproston N. R., Ashworth J. J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- [14] Расин М. С. Воспаление и инсулинорезистентность как объекты профилактики и терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3. С. 105-112.
- [15] Correlation of Insulin Resistance with Anthropometric Measures and Blood Pressure in Adolescents / P. R. Morais et al. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016. Vol. 106. Issue 4. P. 319-326. <https://doi.org/10.5935/abc.20160041>
- [16] Insulin-sensitive and insulin-resistant obese and non-obese phenotypes: role in prediction of incident pre-diabetes in a longitudinal biracial cohort / I. Owei et al. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2017. Vol. 5. Issue 1. P. e000415. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000415>
- [17] Trends in Adolescents Obesity and the Association between BMI and Blood Pressure: A Cross-Sectional Study in 714,922 Healthy Teenagers / E. Chorin et al. *American Journal of Hypertension*. 2015. Vol. 28. Issue 9. P. 1157-1163. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv007>
- [18] Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of Medicine*. 2013. Vol. 7. Issue 1. P. 14-24. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0262-6>
- [19] Expression and inhibition of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9 and MMP-12 in early colonic anastomotic repair / P. Krarup et al. *International journal of colorectal disease*. 2013. Vol. 28. Issue 8. P. 1151-1159. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1697-6>
- [20] Ekmektzoglou K. A. A concomitant review of the effects of diabetes mellitus and hypothyroidism in wound healing. *World Journal of Gastroenterology*. 2006. Vol. 12. Issue 17. P. 2721-2729. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i17.2721>
- [21] Бардова К. О. Деякі аспекти лікування рубців. *Дерматологія та венерологія*. 2015. № 1. С. 55-62.
- [22] Czech M. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*. 2017. Vol. 23. Issue 7. P. 804-814. <https://doi.org/10.1038/nm.4350>
- [23] K121Q ENPP1/PC-1 gene polymorphism is associated with insulin resistance in a North Indian population / J. Prakash et al. *Journal of genetics*. 2013. Vol. 92. Issue 3. P. 571-576. <https://doi.org/10.1007/s12041-013-0287-2>

References

- [1] Polovinkin, V. V., Porkhanov, V. A., Khmelik, S. V., Shcherba, S. N., & Igolkin, A. N. (2016). Preventivnaya stoma posle nizkikh perednikh rezektsiy priyamoj kishki: uluchshaem rezul'taty ili perestrahovuyem-sya? [Preventive stoma after low anterior resection of the rectum: improving results or being overcautious?]. *Koloproktologiya*, (1), 16-21. [in Russian].
- [2] Tarasov, M. A., Pikunov, D. Yu., Zarodnyuk, I. V., Eligulashvili, R. R., Rybakov, E. G., & Shelygin, Yu. A. (2016). Faktory riska nesostoyatel'nosti nizkikh kolorektal'nykh anastomozov [Risk factors of low colorectal anastomosis leakage]. *Zhurnal imeni akademika B. V. Petrovskogo*, 4(2), 80-88. [in Russian].
- [3] Rybakov, E. G., Shelygin, Yu. A., Tarasov, M. A., Alekseev, M. V., & Kashnikov, V. N. (2018). Vliyaniye nesostoyatel'nosti anastomozov na onkologicheskie rezul'taty lecheniya bol'nykh rakom priyamoj kishki [Impact of anastomotic leakage on outcomes in patients with rectal cancer]. *Tazovaya khirurgiya i onkologiya*, 8(2), 18-23. <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2018-8-2-18-23> [in Russian].
- [4] Cherdantsev, D. V., Pozdnyakov, A. A., Shpak, V. V., Rybakov, Y. V., & Popov, A. E. (2015). Nesostoyatel'nost' kolorektal'nogo anastomozov. Sovremennoe sostoyaniye problemy (obzor literatury) [Colorectal anastomotic failure. Current state of the problem (study review)]. *Koloproktologiya*, (4), 57-64. [in Russian].
- [5] Barreto, S. G., & Shukla, P. J. (2017). Different types of pancreatico-enteric anastomosis. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 2(11), Article 89. <https://doi.org/10.21037/tgh.2017.11.02>
- [6] Sakr, A., Emile, S. H., Abdallah, E., Thabet, W., & Khafagy, W. (2016). Predictive Factors for Small Intestinal and Colonic Anastomotic Leak: a Multivariate Analysis. *Indian Journal of Surgery*, 79(6), 555-562. <https://doi.org/10.1007/s12262-016-1556-0>
- [7] Sciuto, A., Merola, G., Palma, G. D. D., Sodo, M., Pirozzi, F., Bracale, U. M., & Bracale, U. (2018). Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World Journal of Gastroenterology*, 24(21), 2247-2260. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2247>
- [8] Chubirko, K. I. (2017). Insulinorezistentnist ta ozhyrinnia. Ukraina [Insulin resistance and obesity]. *Zdorovia natsii*, (2), 125-128. [in Ukrainian].
- [9] Biletskyi, S. V. (2015). Insulinorezistentnist yak skladova patohenezu arterialnoi hipertenzii (ohliad literatury) [Insulin resistance as the main constituent in pathogenesis of arterial hypertension (reference review)]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 19(2), 216-219. [in Ukrainian].

- [10] Zak, K. P., & Popova, V. V. (2006). Tsitokiny i sakharnyi diabet 1-go tipa u cheloveka (obzor s vsklyucheniem sobstvennykh dannyykh) [Cytokines and human type 1 diabetes mellitus (literature review and own data)]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (1), 78-88. [in Russian].
- [11] McCann, J. C., Shigenaga, M. K., Mietus-Snyder, M. L., Lal, A., Suh, J. H., Krauss, R. M., Gildengorin, G. L., Goldrich, A. M., Block, D. S., Shenvi, S. V., McHugh, T. H., Olson, D. A., & Ames, B. N. (2015). A multicomponent nutrient bar promotes weight loss and improves dyslipidemia and insulin resistance in the overweight/obese: chronic inflammation blunts these improvements. *The FASEB Journal*, 29(8), 3287-3301. <https://doi.org/10.1096/fj.15-271833>
- [12] Soleimani, M. (2015). Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney International*, 87(3), 497-499. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.392>
- [13] Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, 9, Article 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- [14] Rasin, M. S. (2015). Vospalenie i insulinorezistentnost' kak ob»ekty profilaktiki i terapii nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni [Inflammation and insulin resistance as subjects for prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease]. *Suchasna gastroenterohiia*, (3), 105-112. [in Russian].
- [15] Morais, P. R., Sousa, A. L., Jardim, T., Nascente, F. M., Mendonça, K. L., Povoia, T. I., Carneiro, C., Ferreira, V. R., Souza, W. K., & Jardim, P. C. (2016). Correlation of Insulin Resistance with Anthropometric Measures and Blood Pressure in Adolescents. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 106(4), 319-326. <https://doi.org/10.5935/abc.20160041>
- [16] Owei, I., Umekwe, N., Provo, C., Wan, J., & Dagogo-Jack, S. (2017). Insulin-sensitive and insulin-resistant obese and non-obese phenotypes: role in prediction of incident pre-diabetes in a longitudinal biracial cohort. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 5(1), Article e000415. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000415>
- [17] Chorin, E., Hassidim, A., Hartal, M., Havakuk, O., Flint, N., Ziv-Baran, T., & Arbel, Y. (2015). Trends in Adolescents Obesity and the Association between BMI and Blood Pressure: A Cross-Sectional Study in 714,922 Healthy Teenagers. *American Journal of Hypertension*, 28(9), 1157-1163. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv007>
- [18] Ye, J. (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of Medicine*, 7(1), 14-24. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0262-6>
- [19] Krarup, P., Eld, M., Heinemeier, K., Jorgensen, L., Hansen, M., & Ågren, M. (2013). Expression and inhibition of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9 and MMP-12 in early colonic anastomotic repair. *International journal of colorectal disease*, 28(8), 1151-1159. <https://doi.org/10.1007/s00384-013-1697-6>
- [20] Ekmektzoglou, K. A. (2006). A concomitant review of the effects of diabetes mellitus and hypothyroidism in wound healing. *World Journal of Gastroenterology*, 12(17), 2721-2729. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i17.2721>
- [21] Bardova, E. A. (2015). Deiaki aspekty likuvannia rubtsiv [Some aspects of scarring treatment]. *Dermatohiia ta venerohiia*, (1), 55-62. [in Ukrainian].
- [22] Czech, M. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*, 23(7), 804-814. <https://doi.org/10.1038/nm.4350>
- [23] Prakash, J., Mittal, B., Awasthi, S., Agarwal, C. G., & Srivastava, N. (2013). K121Q ENPP1/PC-1 gene polymorphism is associated with insulin resistance in a North Indian population. *Journal of genetics*, 92(3), 571-576. <https://doi.org/10.1007/s12041-013-0287-2>

Диагностика предопухолевых заболеваний молочной железы

Д. И. Кебало*¹, Н. П. Мирошникова¹, О. П. Шершнева¹, С. Н. Пашченко², Э. Д. Званцева³

¹Коммерческий реабилитационно-диагностический центр «КОМПЕЦ», г. Запорожье, Украина, ²ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», ³Запорожский областной клинический онкологический диспансер, Украина

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:

молочная железа, онкомаркеры, иммуноцитохимия.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 344-349

*E-mail:

komrec.zp@ukr.net

Цель работы – определить оптимальные маркеры для уточнения степени пролиферации в доброкачественных образованиях молочной железы, что может быть использовано при планировании оперативного лечения.

Материалы и методы. Изучены результаты исследования иммуноцитохимическим методом в биопсийном материале экспрессии онкомаркеров пролиферации (Ki-67), раково-эмбрионального антигена (РЭА), металлопротеиназы (ММП-9) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у 108 пациентов с доброкачественными заболеваниями молочной железы и 49 больных раком молочной железы.

Результаты. Установлено, что по мере нарастания пролиферативных процессов возрастало количество больных с проявлением экспрессии Ki-67 до 28,0 %, РЭА до 44,0 %, VEGF до 80,0 %, а ММП-9 уменьшался с 75,0 % до 36,4 %. Среди больных раком молочной железы экспрессия клеток Ki-67 отмечена у 36,8 %, ММП-9 – у 20,7 %, РЭА – у 36,4 %, VEGF – у 48,3 %. Результаты свидетельствуют о наличии у доброкачественных образований неопластического потенциала и повышении его с увеличением пролиферативных свойств.

Выводы. Описанный метод исследования может быть использован для определения злокачественного потенциала в доброкачественных образованиях молочной железы и при выборе метода лечения.

Ключові слова:

молочна залоза, маркери, імуноцитохімія.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 344-349

Діагностика передпухлинних захворювань молочної залози

Д. І. Кебало, Н. П. Мірошникова, С. М. Пашченко, О. П. Шершньова, Е. Д. Званцева

Мета роботи – визначити оптимальні маркери для уточнення ступеня проліферації в доброякісних утвореннях молочної залози, що можна використовувати під час планування оперативного лікування.

Матеріали та методи. Вивчили результати дослідження імуноцитохімічним методом у біопсійному матеріалі експресії онкомаркерів проліферації (Ki-67), раково-ембріонального антигена (РЕА), металопроїєнази (ММП-9) і фактора росту ендотелію судин (VEGF) у 108 пацієнтів із доброякісними захворюваннями молочної залози та 49 хворих на рак молочної залози.

Результати. Встановили, що разом із наростанням проліферативних процесів збільшувалася кількість хворих з проявом експресії Ki-67 до 28,0 %, РЕА до 44,0 %, VEGF до 80,0 %, а ММП-9 зменшувалася з 75,0 % до 36,4 %. Серед хворих на рак молочної залози експресію клітин Ki-67 спостерігали у 36,8 %, ММП-9 – у 20,7 %, РЕА – у 36,4 %, VEGF – у 48,3 %. Результати свідчать про наявність у доброякісних утвореннях неопластичного потенціалу та його підвищення зі збільшенням проліферативних властивостей.

Висновки. Метод дослідження, який описали, можна використовувати для визначення злоякісного потенціалу в доброякісних утвореннях молочної залози і під час вибору методу лікування.

Key words:

mammary gland, biochemical tumor markers, immunocytochemistry.

Zaporozhye medical journal. 2020; 22 (3), 344-349

Diagnosis of precancerous lesions of the breast

D. I. Kebalo, N. P. Miroshnykova, O. P. Shershniyova, S. M. Pashchenko, E. D. Zvantseva

The purpose of this work is to determine the optimal markers for clarifying the degree of proliferative activity in benign breast lesions, which can be used in surgical treatment planning.

Materials and methods. The immunocytochemical results of tumor proliferation marker (Ki-67), cancer-embryonic antigen (CEA), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression were studied in biopsy samples collected from 108 patients with benign breast lesions and 49 patients with breast cancer.

Results. It was found that the proliferative processes rising was accompanied by an increase in the number of patients with expression of Ki-67 to 28.0 %, CEA to 44.0 %, VEGF to 80.0 %, and a decrease in the number of patients with MMP-9 expression from 75.0 % to 36.4 %. Among patients with breast cancer, cells expressing Ki-67 were observed in 36.8 %, MMP-9 in 20.7 %, CEA in 36.4 %, VEGF in 48.3 %. The results indicate the presence of a neoplastic potential in benign lesions and its enhancement with an increase in proliferative properties.

Conclusions. This diagnostic method can be used to determine the malignant potential in benign breast lesions and for therapeutic decision making.

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся злокачественное заболевание у женского населения [7].

По данным канцер-реестра Украины, рак молочной железы занимает 1 место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. Ежегодно в Украине реги-

стрируют около 156 тыс. новых случаев онкологических заболеваний, 19,6 % случаев у женского населения занимает рак молочной железы. Каждый год в Украине от этого заболевания умирает около 8 000 женщин, 26,5 % – женщины репродуктивного возраста. В запущенном состоянии за помощью обращаются 21,7 % женщин, больных РМЖ, и 11,5 % из них умирают в течение года. Отмечено, что у молодой возрастной группы женского населения Украины (20–24 года) за последние 20 лет (с 1999 по 2017 год) отмечен рост рака молочной железы в 2 раза. Средняя продолжительность жизни после специального лечения с I и II стадией у 85 % составляет более лет 10 лет, а при лечении ранних форм 92–98 % живут 20 и более лет [4,6].

Ранняя диагностика рака молочной железы с применением таких методов исследования как УЗИ, МРТ, ММГ достигла определенного уровня. Несмотря на все успехи в диагностике рака молочной железы, удельный вес больных РМЖ на ранних стадиях незначителен и остается сложной задачей даже на современном этапе развития медицинской науки. Ранняя диагностика рака молочной железы, по мнению многих авторов, остается приоритетным направлением современной онкологии [6,7].

Возникновение злокачественного процесса в организме человека – сложный многоступенчатый процесс, при котором злокачественные клетки приобретают специфические способности, не присущие здоровой клетке. К ним относятся повышенная способность к пролиферации, утрата полной способности к дифференцировке и апоптической гибели, способность к инвазии и миграции по организму (метастазированию), выработка специфических факторов, поддерживающих жизнеспособность ракового процесса.

Современная медицина обладает возможностью обнаруживать начало опухолевого процесса при помощи специальных маркеров (белков) на самых ранних стадиях, определить его структуру, тип, рецепторы и др. [3,5].

Маркеры – уникальные специфические белки, содержащиеся в крови, цитоплазме, строме, ядрах клеток и вырабатываемые организмом в ответ на появление онкологического процесса, легко доступные для исследования [3].

Набор маркеров для диагностики онкологического процесса при различных его видах может быть различен.

Для определения риска малигнизации используют маркеры пролиферации (Ki-67), матричной металлопротеиназы (ММП-9), роста эндотелия сосудов (VEGF) и онкофетальный раково-эмбриональный антиген (РЭА) [1,2,8,9].

Проллиферативная активность – ведущий фактор как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Одним из широко используемых маркеров пролиферации является ядерный антиген Ki-67, который экспрессируется почти во всех фазах клеточного цикла (S, G₂, M), кроме G₀ и ранней G₁-фазы. Ki-67 начинает экспрессироваться в середине G₁-фазы митотического цикла, постепенно увеличиваясь, достигает максимального значения в митозе, по завершении которого быстро

катаболизируется. Максимум экспрессии приходится на фазы G-2 и митоз [1,8,9]. Характеризует пролиферативную активность опухоли, т. е. количество клеток, подвергающихся делению. Ki-67 используют как универсальный маркер пролиферации при оценке активности роста, степени злокачественности опухоли, агрессивности клинического течения и неблагоприятного прогноза. Ki-67 считают оптимальным маркером пролиферации, т. к. он дает возможность определить именно «скрытый» пролиферативный потенциал опухоли [1,8,9].

Индекс пролиферации – независимый прогностический признак, прямо коррелирует со степенью злокачественности, размерами опухоли, наличием метастазов в лимфоузлах, определяет вероятность возникновения рецидива, общую и безрецидивную выживаемость. Содержание позитивных клеток менее 10 % оценивают как низкую пролиферативную активность, выше 10 % – как высокую [1].

Способность к инвазии и метастазированию – фундаментальное свойство злокачественных опухолей. Среди механизмов этого процесса центральное место занимает разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса ассоциированными с опухолью протеазами. В этом процессе важную роль играют матриксные металлопротеиназы (ММП), которые вовлечены во все этапы опухолевого процесса и способны после активации разрушать почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей [2].

ММП участвуют в различных физиологических и патологических процессах, требующих пролиферации, миграции клеток и, следовательно, перестройки внеклеточного матрикса [2]. ММП играют важную роль в нормальных физиологических процессах, таких как эмбриогенез, морфогенез, репродукция, репарация, ангиогенез, апоптоз, старение, воспаление и др. Участвуют также во многих патологических процессах: артритах, сердечно-сосудистых заболеваниях и др. Особую роль ММП играют в процессе злокачественного роста, опухолевой инвазии и метастазировании, вовлечены во все этапы прогрессирования опухолевого процесса – от начального формирования клона трансформированных клеток до отдаленного метастазирования опухолей [2,3]. Экспрессия опухолевыми клетками ММП отражает способность к деградации экстрацеллюлярного матрикса, разрушению базальных мембран, а также к метастазированию и инвазии.

ММП вырабатываются как опухолевыми, так и стромальными клетками лимфогистиоцитарного ряда (макрофагами, фиброцитами и др.) в иммунном ответе на возникновение опухоли. Клетки некоторых опухолей – мощный индуктор образования этих протеаз, способствуют инвазии опухоли и метастазированию. Разрушая внеклеточный матрикс, ММП-9 стимулируют высвобождение VEGF, известного своими ангиогенными свойствами [2].

В основе возникновения злокачественных новообразований лежит механизм ускользания опухолевых клеток от иммунологического контроля. Ключевым фактором в формировании опухолевого процесса является формирование новых кровеносных сосудов – ангиогенез. Наиболее значимую роль в стимуляции этого процесса играет фактор роста эндотелия сосудов,

который оказывает воздействие на клетки иммунной системы, участвующие в индукции иммунного ответа против опухолей [3].

Неоангиогенез – формирование новых микрососудов на основе уже существующей в ткани сети сосудов, необходимых для роста опухоли и развития метастазов. Наиболее активным стимулятором и регулятором ангиогенеза в опухолях считается фактор роста эндотелия сосудов – VEGF, который играет ключевую роль в васкуляризации рака молочной железы [3]. VEGF продуцируется макрофагами, фибробластами, эпителиальными, эндотелиальными и другими клетками. Стимулирует рост новых сосудов, поддерживает функционирование недавно сформировавшихся кровеносных сосудов опухоли, которые сохраняют черты незрелости даже по мере своего роста [3,5,7].

Опухоль, достигнув определенного критического размера (100–300 клеток), становится способной к инвазии и метастазированию, так как она не может вырасти до размера более 10^6 клеток ($1-2 \text{ мм}^3$) без неоваскуляризации и формирования сосудистой сети из-за нехватки кислорода и питательных веществ [4,7]. На ранних стадиях развития происходит изменение фенотипа на ангиогенный. Увеличение ангиогенного потенциала происходит постепенно – от нормальной ткани к доброкачественной опухоли, а затем к злокачественной [4,7]. Базальная мембрана и строма протеолитически деградируются металлопротеиназами, что приводит к пролиферации и миграции эндотелиальных клеток и формированию капиллярных трубок. Формирование новых кровеносных сосудов происходит из уже существующей сосудистой сети. В отличие от нормальных сосудов, опухолевые образуют хаотичную сеть из сосудов всех типов сразу. Сосудистая сеть в опухолях часто вызывает кровотечения, обусловленные избыточной выработкой VEGF [3].

Экспрессия VEGF усиливается под влиянием множества проангиогенных факторов. Наиболее высокая активность ангиогенеза отмечена при переходе предрака в рак [3].

Раково-эмбриональный антиген появляется и экспрессируется в течение первых двух триместров беременности. Реэкспрессия генов, ответственных за синтез РЭА, происходит в злокачественно трансформированных клетках эпителиального происхождения. Частота обнаружения РЭА в клетках низкодифференцированных опухолей ниже, чем в высоко и умеренно дифференцированных опухолях [4,5].

РЭА – опухолевый маркер различных злокачественных новообразований, экспрессируется в широком наборе разных типов РМЖ и, как правило, сохраняется в клетках метастазов. РЭА обнаружен в 33 % исследованных опухолей молочной железы, и в половине наблюдений реакция была слабо выраженной. Реакция положительна в участках рака с выраженной пролиферативной активностью и в зонах дистрофических изменений [4,7]. РЭА обнаруживается реакциями слабой и умеренной силы, захватывающими только отдельные участки ткани, экспрессируется не более чем в 35-40 % новообразований молочной железы, процесс отмечен преимущественно при протоковом раке. Отмечают, что исследование экспрессии РЭА в первичной ткани рака

молочной железы не является практически значимым [4,7].

Проведение иммуноцитохимического исследования доброкачественных опухолей молочной железы на маркеры – принципиально новое в диагностике доброкачественных опухолей [4,5]. В доступной научной литературе не удалось найти сведения об экспрессии онкомаркеров при иммуноцитохимическом исследовании доброкачественных опухолей молочной железы.

Многие авторы подтвердили полезность определения экспрессии онкомаркеров во многих сравнительных исследованиях эпителиальных клеток, различных формах рака молочной железы, доброкачественных опухолях, пролиферативных заболеваниях молочной железы, считающихся предраком.

Цель работы

Определить оптимальные маркеры для уточнения степени пролиферации в доброкачественных образованиях молочной железы, что может быть использовано при планировании оперативного лечения.

Материалы и методы исследования

Иммуноцитохимическим методом исследован функциональный биопсийный материал 108 больных с доброкачественным опухолевым процессом молочной железы и 44 пациентов с клиническим диагнозом рак молочной железы. Возраст больных с доброкачественным процессом – 14–82 года, со злокачественным – 25–80 лет.

Прооперировали 31 пациента с доброкачественными процессами; в 11 случаях диагностирована интраканаликулярная фиброаденома, в 5 – периканаликулярная, в 10 – смешанный тип фиброаденомы (интрапериканаликулярная). У 2 больных поставлен гистологический диагноз гиперплазия протокового эпителия, у еще 2 – кистообразное расширение протоков.

Для проведения реакции использовали моноклональные мышиные и кроличьи антитела фирмы «THERMO» к РЭА, K1-67, VEGF, MMP-9. Для визуализации использовали систему детекции фирмы «THERMO» Ultra Vision Quanto. Об интенсивности реакции судили по распределению антител в клетках по такой градации: отрицательный результат – в препарате определяются единичные клетки (1–5) с положительной реакцией; 10–30 % окрашенных клеток – слабо выраженная; 30–70 % – выраженная; 70–100 % – сильно выраженная реакция.

Отдельно подсчитывали результаты в препаратах. В ходе цитологического исследования обнаружены признаки слабо выраженной пролиферации, выраженной пролиферации и без пролиферации.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия χ^2 (различия считали значимыми при $p < 0,05$).

Результаты

Данные, полученные при исследовании экспрессии маркеров в клетках доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы, представлены в *таблице 1*, на *рис. 1, 2*.

Таблица 1. Иммуноцитохимическое определение маркеров при пункционной биопсии заболеваний молочной железы

	РЭА			VEGF			ММП-9			Ki-67		
	чел.	из них реакция:		чел.	из них реакция:		чел.	из них реакция:		чел.	из них реакция:	
		-	+		-	+		-	+		-	+
Без атипии	31	17	14	13	4	9	12	3	9	28	23	5
	%	54,8	45,2	%	30,8	69,2	%	25	75	%	82,1	17,9
Слабо выраженная атипия	52	36	16	31	6	25	26	13	13	48	37	11
	%	69,2	30,8	%	19,4	80,6	%	50	50	%	77,1	22,9
Выраженная атипия	25	14	11	15	3	12	11	7	4	25	18	7
	%	56,0	44,0	%	20,0	80,0	%	63,6	36,4	%	72,0	28,0
Рак молочной железы	44	28	16	31	16	15	29	23	6	38	24	14
	%	63,6	36,4	%	51,7	48,3	%	79,3	20,7	%	63,2	36,8

Экспрессию РЭА изучили у 44 больных с раком молочной железы. У 28 (36,4 %) больных отмечена положительная реакция (рис. 3).

Из 108 больных с доброкачественным процессом в молочных железах экспрессия РЭА была у 41 пациентки (38,0 %). У 54,8 % больных в препаратах без пролиферативных изменений клеток экспрессия РЭА не обнаружена. Экспрессия РЭА при слабо выраженной положительной пролиферации была у 30,8 %, с выраженной – у 44 %. У 27 (53,1 %) пациентов с доброкачественным процессом в молочной железе этот маркер оказался положительным. При отсутствии атипических клеток из 12 случаев реакция была отрицательная у 3 (25 %), положительная – у 9 (75 %) человек. При слабо выраженной пролиферации у 26 человек отрицательная реакция была у 13 (50 %), положительная – у 13 (50 %). При выраженной пролиферации отрицательная реакция была у 7 (63,6 %), положительная – у 4 (36,4 %). При раке молочной железы процент клеток с положительной реакцией равен 20,7 %. По мере озлокачествления опухоли экспрессия ММП-9 уменьшается, что соотносится с данными научной литературы.

Иммуноцитохимическим методом проведено исследование содержания ММП-9 у 29 больных раком молочной железы и у 49 пациентов с доброкачественными процессами (рис. 4). Из 29 человек с раком молочной железы положительная реакция на металлопротеиназу обнаружена у 6 (20,7 %).

Проведено иммуноцитохимическое изучение содержания VEGF в пунктатах тканей молочной железы у 31 человека со злокачественными опухолями и у 54 человек с доброкачественными (рис. 5). Положительная реакция обнаружена у 15 (48,3 %) больных с раковыми опухолями и у 42 (77,8 %) человек с доброкачественными образованиями.

Из 13 человек с доброкачественными образованиями без пролиферативных изменений клеток отрицательная реакция была у 4 (30,8 %), слабо положительная – у 3 (23,0 %), выраженная – у 6 (46,2 %). При слабо выраженных признаках пролиферации отрицательная реакция была у 6 (19,4 %) из 31 пациента, слабо положительная – у 9 (29,0 %), выраженная – у 16 (51,6 %). При выраженной пролиферации реакция была отрицательная у 3 (20,0 %) из 15 человек, слабо положительная – у 5 (33,3 %) и выраженная – у 7 (46,7 %). При увеличении признаков пролиферации процент клеток опухоли с положительной реакцией увеличивается до 80,0 %, при развитии злокачественной опухоли уменьшается до 48,3 %.

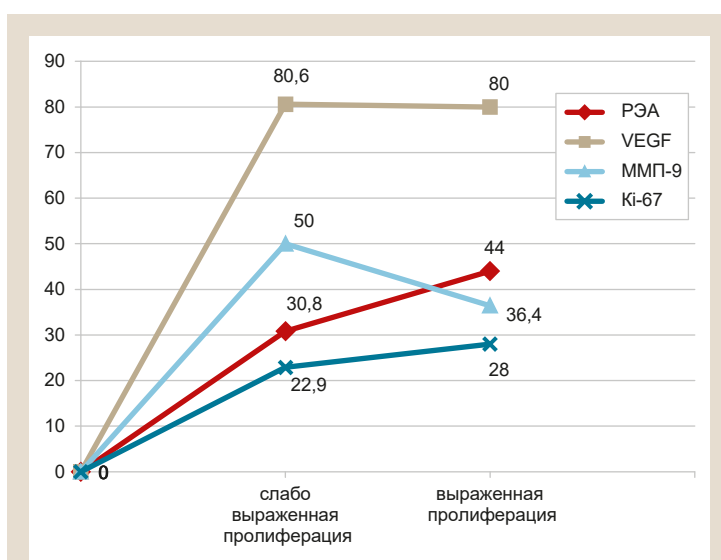


Рис. 1. Показатели экспрессии маркеров при слабо выраженной и выраженной пролиферации в клетках доброкачественных опухолей.

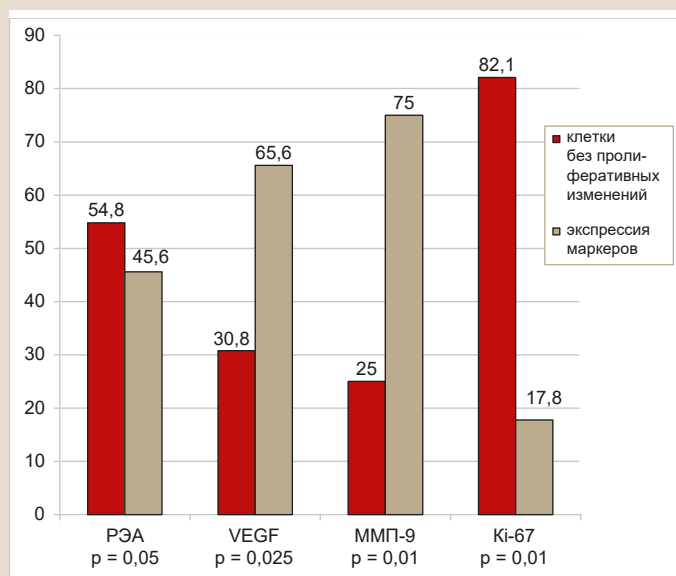


Рис. 2. Экспрессия маркеров в клетках доброкачественных опухолей, не имеющих пролиферативных признаков.

Исследовали экспрессию Ki-67 у 38 человек со злокачественными и у 101 человека с доброкачественными опухолями молочной железы (рис. 6). В первом случае

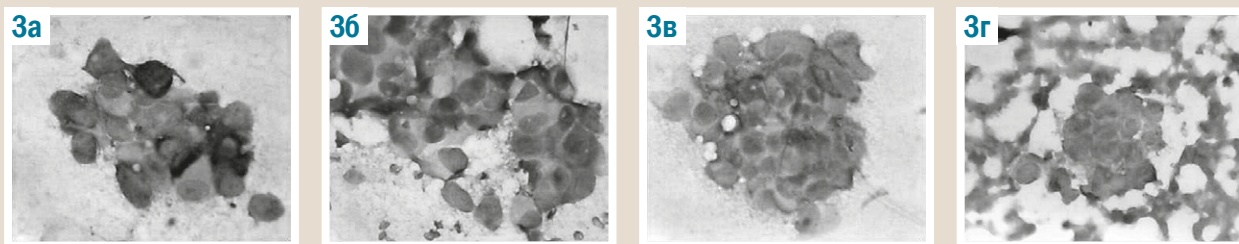


Рис. 3. Экспрессия РЭА в клетках доброкачественных опухолей молочных желез.

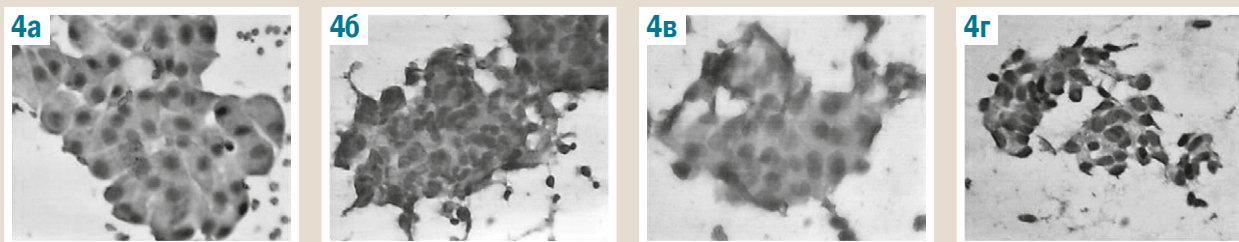


Рис. 4. Экспрессия ММП-9 в клетках доброкачественных опухолей молочных желез.

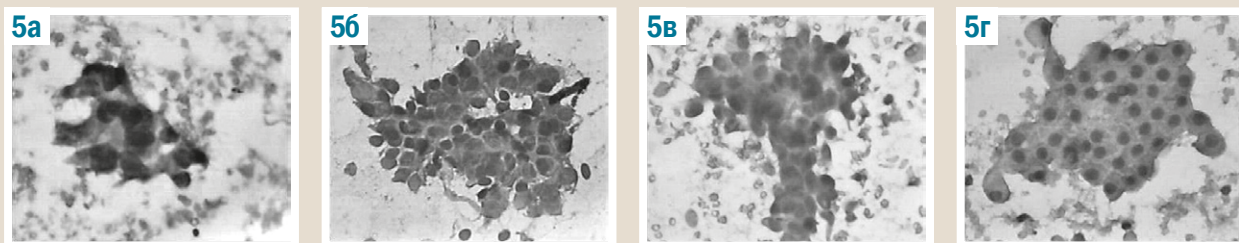


Рис. 5. Экспрессия VEGF в клетках доброкачественных опухолей молочных желез.

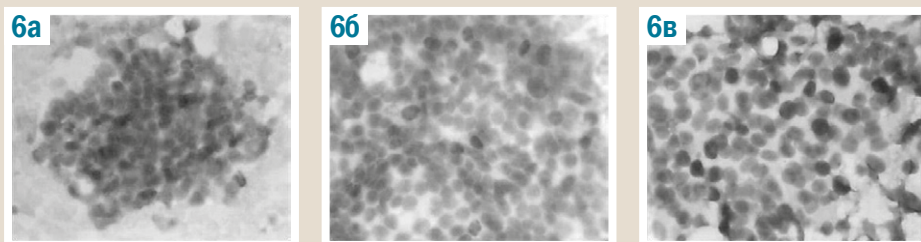


Рис. 6. Экспрессия Ki-67 в клетках доброкачественных опухолей молочных желез.

положительная реакция была у 14 (36,8 %), во втором – у 23 (22,8 %). По мере озлокачествления опухоли растет процент больных с положительной реакцией данного маркера – с 18,9 % до 28,0 %.

Обсуждение

При исследовании экспрессии маркеров в доброкачественных опухолях молочной железы отмечено, что экспрессия РЭА при отсутствии пролиферации и дегенерации больше, чем при слабой пролиферации и сравнима с РЭА при выраженной пролиферации. Экспрессия VEGF увеличивается по мере возрастания признаков злокачественности (слабой и выраженной пролиферации) с 69,2 % до 80,0 % случаев, но при раке молочной железы снижается до 48,3 %. Об этом свидетельствуют и данные научной литературы [3]. Потеря способности клеток к дифференцировке отмечается при исследова-

нии ММП-9, установлена обратно пропорциональная зависимость, т. е. по мере озлокачествления опухоли процент положительных клеток снижается с 75 % до 50 % при слабой пролиферации и 36,4 % при выраженной, в злокачественных опухолях – до 20,7 % [2]. Ki-67 – при отсутствии пролиферации положительную реакцию наблюдают в 17,9 % случаев, затем увеличивается до 22,9 % при слабой пролиферации, 28 % – выраженной. В злокачественных опухолях положительная реакция отмечена у 36,8 % опухолевых клеток [9].

Выводы

1. В клетках доброкачественных образований, не имевших пролиферативных изменений, отмечена экспрессия маркеров. Так, из 54,8 % клеток без пролиферативных изменений экспрессия раково-эмбрионального антигена была у 45,6 % клеток; из 30,8 %

клеток, не имевших пролиферативных изменений, экспрессия фактора роста эндотелия сосудов была у 65,6 %; экспрессию металлопротеиназы-9 наблюдали у 75,0 % из 25,0 % клеток опухоли; из 82,1 % клеток у 17,8 % установлена экспрессия Ki-67.

2. В процессе малигнизации наиболее заметные изменения происходят в проявлении экспрессии ММП-9 и Ki-67. При выраженной пролиферации отмечен высокий уровень Ki-67, отсутствует экспрессия ММП-9.

3. Вероятно, ММП-9 и Ki-67 – оптимальные маркеры для уточнения степени пролиферации в доброкачественных образованиях молочной железы, что может быть использовано при планировании оперативного лечения.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 14.02.2020

Після доопрацювання / Revised: 17.03.2020

Прийнято до друку / Accepted: 26.03.2020

Сведения об авторах:

Кебало Д. И., врач-онколог, Коммерческий реабилитационно-

диагностический центр «КОМПЕЦ», г. Запорожье, Украина.

Мирошникова Н. П., врач-лаборант, Коммерческий

реабилитационно-диагностический центр «КОМПЕЦ», г. Запорожье, Украина.

Шершнева О. П., врач-рентгенолог, Коммерческий реабилитационно-диагностический «КОМПЕЦ», г. Запорожье, Украина.

Пашченко С. Н., д-р мед. наук, профессор каф. онкологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины».

Званцева Э. Д., врач гинеколог-онколог, Запорожский областной клинический онкологический диспансер, Украина.

Відомості про авторів:

Кебало Д. І., лікар-онколог, Комерційний реабілітаційно-

діагностичний центр «КОМПЕЦ», м. Запоріжжя, Україна.

Мірошникова Н. П., лікар-лаборант, Комерційний реабілітаційно-діагностичний «КОМПЕЦ», м. Запоріжжя, Україна.

Шершньова О. П., лікар-рентгенолог, Комерційний реабілітаційно-діагностичний центр «КОМПЕЦ», м. Запоріжжя, Україна.

Пашченко С. М., д-р мед. наук, професор каф. онкології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України».

Званцева Е. Д., лікар гінеколог-онколог, Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер, Україна.

Information about the authors:

Kevalo D. I., MD, Oncologist, CRDC COMREC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Miroshnykova N. P., MD, Doctor-Laboratory Assistant, CRDC COMREC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Pashchenko S. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Oncology, SI "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine".

Zvantseva E. D., MD, Oncogynecologist, Zaporizhzhia Regional Clinical Oncology Hospital, Ukraine.

Shershniyova O. P., MD, Radiologist, CRDC COMREC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Список литературы

[1] Кушнарев В. А., Артемьева Е. С., Кудайбергенова А. Г. Сравнение цифрового и визуального методов оценки Ki-67 в инвазивных

карциномах молочной железы. *Архив патологии*. 2018. Т. 80. № 2. С. 38-42. <https://doi.org/10.17116/patol201880238-42>

- [2] Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова, В. В. Здор, А. Л. Романчук, О. Н. Бирко. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2016. № 2. С. 11-22. <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.23>
- [3] Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте / Н. А. Нефедова и др. *Архив патологии*. 2016. Т. 78. № 2. С. 55-62. <https://doi.org/10.17116/patol201678255-62>
- [4] Савостикова М. В., Коротких И. Ю., Лактионов К. П. Иммуноцитохимическое определение важнейших факторов прогноза у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*. 2014. Т. 2. № 1. С. 33-36.
- [5] Современная цитологическая диагностика заболеваний молочной железы / под ред. Н. Н. Волченко, Е. Н. Славновой. Москва: Изд-во МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2014. 198 с.
- [6] Епідеміологічні та організаційні передумови впровадження скринінгу раку грудної залози в Україні / З. П. Федоренко та ін. *Клінічна онкологія*. 2018. Т. 8. № 3. С. 1-7.
- [7] Gnant M., Thomssen C., Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel, Switzerland)*. 2015. Vol. 10. Issue 2. P. 124-130. <https://doi.org/10.1159/000430488>
- [8] Penault-Llorca F., Radošević-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*. 2017. Vol. 49. Issue 2. P. 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.11.006>
- [9] Petrelli F., Viale G., Cabiddu M., Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2015. Vol. 153. Issue 3. P. 477-491. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>

References

- [1] Kushnarev, V. A., Artemyeva, E. S., & Kudaybergenova, A. G. (2018). Svravnenie tsifrovogo i vizual'nogo metodov otsenki Ki-67 v invazivnykh kartsinomakh molochnoi zhelezy [Comparison of digital and visual methods for Ki-67 assessment in invasive breast carcinomas]. *Arkhiv patologii*, 80(2), 38-42. <https://doi.org/10.17116/patol201880238-42> [in Russian].
- [2] Markelova, E. V., Zdor, V. V., Romanchuk, A. L., & Birko, O. N. (2016). Matriksnye metalloproteinazy: ikh vzaimosvyaz' s sistemoi tsitokinov, diagnosticheskii i prognosticheskii potentsial [Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential]. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya*, (2), 11-22. <https://doi.org/10.14427/jipai.2016.2.23> [in Russian].
- [3] Nefedova, N. A., Kharlova, O. A., Danilova, N. V., Malkov, P. G., & Gaifullin, N. M. (2016). Markery angiogeneza pri opukhlevom roste [Markers of angiogenesis in tumor growth]. *Arkhiv patologii*, 78(2), 55-62. <https://doi.org/10.17116/patol201678255-62> [in Russian].
- [4] Savostikova, M. V., Korotkikh, I. Yu., & Laktionov, K. P. (2014). Immunotsitokhimicheskoe opredelenie vazhnishikh faktorov prognoza u bol'nykh rakom molochnoi zhelezy [Immunocytochemical determination of the most important prognostic factors in patients with breast cancer]. *Onkologiya. Zhurnal im. P. A. Gertsena*, 2(1), 33-36. [in Russian].
- [5] Volchenko, N. N., & Slavnova, E. N. (Eds). (2014). *Sovremennaya tsitologicheskaya diagnostika zabolevanii molochnoi zhelezy [Modern cytological diagnosis of breast diseases]*. Izd-vo MGTU im. N. E. Bauman. [in Russian].
- [6] Fedorenko, Z. P., Michailovich, Y. I., Gulak, L. O., Gorokh, Y. L., Ryzhov, A. Y., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L. B. (2018). Epidemiologichni ta orhanizatsiini peredumovy vprovadzhennia skryninhu raku hrudnoi zalozy v Ukraini [Epidemiological and organisational background of breast cancer screening in Ukraine]. *Klynycheskaia onkologiya*, 8(3), 1-7. [in Ukrainian].
- [7] Gnant, M., Thomssen, C., & Harbeck, N. (2015). St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel, Switzerland)*, 10(2), 124-130. <https://doi.org/10.1159/000430488>
- [8] Penault-Llorca, F., & Radošević-Robin, N. (2017). Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*, 49(2), 166-171. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.11.006>
- [9] Petrelli, F., Viale, G., Cabiddu, M., & Barni, S. (2015). Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 153(3), 477-491. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>

Клініко-інструментальні та морфологічні паралелі при поєднанні хронічного гастродуоденіту й первинної артеріальної гіпертензії в дітей

Ю. В. Марушко^{1,E,F}, А. С. Злобинець^{1,2,A-D}, С. Г. Гичка^{1,C}, Т. В. Гищак^{1,E},
О. В. Хомич^{1,A,E}, І. В. Гриневич^{1,2,E}

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ²Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

хронічний гастродуоденіт, артеріальна гіпертензія, діти, морфологічне дослідження.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 350-355

*E-mail: grynevychinna@gmail.com

Мета роботи – надати клініко-інструментальну характеристику та оцінити морфологічні зміни слизової оболонки (СО) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) у дітей із коморбідним перебігом хронічного гастродуоденіту (ХГД) і первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ).

Матеріали та методи. Обстежили 102 дитини віком 9–17 років із ХГД і ПАГ. Перша група – 47 дітей із поєднанням ХГД і стабільної ПАГ, друга група – 55 дітей із ХГД і нормальним артеріальним тиском. Морфологічне дослідження біоптатів СО шлунка та ДПК виконали у 33 дітей.

Результати. Під час ФЕГДС еритематозну гастродуоденопатію виявили у 57,4 % дітей I групи та 60,0 % дітей II групи ($p = 0,79$), гіпертрофічні зміни СО шлунка та ДПК – у 6,4 % дітей I групи та 12,7 % дітей II групи ($p = 0,28$), субатрофію – в 10,6 % дітей I групи та 14,5 % дітей II групи ($p = 0,56$), ерозії – у 25,5 % дітей I групи та 12,7 % дітей II групи ($p = 0,1$), моторно-евакуаторні порушення – у 63,8 % дітей I групи і 41,8 % дітей II групи ($p = 0,03$).

Морфологічне дослідження біоптатів СО показало статистично значущу різницю щодо порушення мікроциркуляції СО: повнокров'я СО виявили у 81,3 % дітей I групи і 52,9 % дітей II групи ($p = 0,02$), виразний набряк – у 75,0 % дітей I групи і 41,2 % дітей II групи ($p = 0,049$), крововиливи у власній пластинці – у 62,5 % дітей I групи і 23,5 % дітей II групи ($p = 0,02$), мікротромбози – у 37,5 % дітей I групи і 5,9 % дітей II групи ($p = 0,03$). Різниця встановлена також щодо деструктивних змін СО: мікроерозії виявили у 56,3 % дітей I групи і 17,6 % дітей II групи ($p = 0,02$), ерозії – у 43,8 % дітей I групи та 11,8 % дітей II групи ($p = 0,04$).

Висновки. Поєднаний перебіг ХГД і ПАГ у дітей характеризується частішими моторно-евакуаторними й мікроциркуляторними порушеннями (повнокров'ям, вираженим набряком, крововиливами у власній пластинці, мікротромбозами), а також виразнішими ерозивними змінами СО порівняно з ізольованим перебігом ХГД.

Key words:

gastritis, duodenitis, hypertension, children, morphological study.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 350-355

Clinical, instrumental and morphological parallels in combination of chronic gastroduodenitis and primary hypertension in children

Yu. V. Marushko, A. S. Zlobynets, S. H. Hychka, T. V. Hyshchak, O. V. Khomych, I. V. Hrynevych

The aim: to provide clinical and instrumental characteristics and to evaluate the morphological changes of the stomach and duodenum mucous membrane in children with comorbidity of chronic gastroduodenitis (HGD) and primary hypertension (PH).

Materials and methods. 102 children aged 9–17 years with HGD and PH were examined. The first group consisted of 47 children with a combination of HGD and PH, the second group – 55 children with HGD and normal arterial pressure. Morphological study of biopsy specimens of the stomach and duodenum mucous membrane (MM) was performed in 33 children.

Results. Gastroduodenoscopy showed an erythematous gastroduodenopathy in 57.4 % of children in group I and 60.0 % of children in group II ($P = 0.79$), hypertrophic changes in the stomach and duodenal MM – in 6.4 % of children in group I and 12.7 % of children in group II ($P = 0.28$), subatrophy – in 10.6 % of children in group I and 14.5 % of children in group II ($P = 0.56$), erosion – in 25.5 % of children in group I and 12.7 % of children in group II ($P = 0.1$), motor-evacuation disorders – in 63.8 % of children in group I and 41.8 % of children in group II ($P = 0.03$).

Unlike this data, the morphological study of the MM biopsy revealed a statistically significant difference in microcirculatory disturbances in the MM, namely plethora was detected in 81.3 % of children in group I and 52.9 % of children in group II ($P = 0.02$), severe edema was observed in 75.0 % of children in group I and 41.2 % of children in group II ($P = 0.049$), hemorrhages in the lamina propria – in 62.5 % of children in group I and 23.5 % of children in group II ($P = 0.02$), microthrombosis – in 37.5 % of children in group I and 5.9 % of children in group II ($P = 0.03$), as well as concerning destructive changes in the MM: micro-erosion were found in 56.3 % of children in group I and 17.6 % of children in group II ($P = 0.02$), erosion – in 43.8 % of children in group I and 11.8 % of children in group II ($P = 0.04$).

Conclusions. The combined course of HGD and PH in children is characterized by more frequent motor-evacuation and microcirculatory disorders (plethora, severe edema, hemorrhages in the lamina propria, microthrombosis), as well as more pronounced erosive changes in the MM as compared to an isolated course of HGD.

Клинико-инструментальные и морфологические параллели при сочетании хронического гастродуоденита и первичной артериальной гипертензии у детей

Ю. В. Марушко, А. С. Злобинец, С. Г. Гичка, Т. В. Гишак, О. В. Хомич, І. В. Гриневич

Цель работы – дать клинико-инструментальную характеристику и оценить морфологические изменения слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у детей с коморбидным течением хронического гастродуоденита (ХГД) и первичной артериальной гипертензии (ПАГ).

Материалы и методы. Обследовали 102 ребенка в возрасте 9–17 лет с ХГД и ПАГ. Первую группу составили 47 детей с сочетанием ХГД и стабильной ПАГ, вторую группу – 55 детей с ХГД и нормальным артериальным давлением. Морфологическое исследование биоптатов СО желудка и ДПК проведено у 33 детей.

Результаты. Во время ФЭГДС эритематозная гастродуоденопатия диагностирована у 57,4 % детей I группы и 60,0 % детей II группы ($p = 0,79$), гипертрофические изменения СО желудка и ДПК – у 6,4 % детей I группы и 12,7 % детей II группы ($p = 0,28$), субатрофия – у 10,6 % детей I группы и 14,5 % детей II группы ($p = 0,56$), эрозии – у 25,5 % детей I группы и 12,7 % детей II группы ($p = 0,1$), моторно-эвакуаторные нарушения – у 63,8 % детей I группы и 41,8 % детей II группы ($p = 0,03$). Морфологическое исследование биоптатов СО показало статистически значимую разницу в нарушении микроциркуляции СО: полнокровие СО отмечено у 81,3 % детей I группы и 52,9 % детей II группы ($p = 0,02$), значительный отек – у 75,0 % детей I группы и 41,2 % детей II группы ($p = 0,049$), кровоизлияния в собственной пластинке – у 62,5 % детей I группы и 23,5 % детей II группы ($p = 0,02$), микротромбозы – у 37,5 % детей I группы и 5,9 % детей II группы ($p = 0,03$). Разница отмечена также относительно деструктивных изменений СО: микроэрозии обнаружены у 56,3 % детей I группы и 17,6 % детей II группы ($p = 0,02$), эрозии – у 43,8 % детей I группы и 11,8 % детей II группы ($p = 0,04$).

Выводы. Сочетанное течение ХГД и ПАГ у детей характеризуется частыми моторно-эвакуаторными и микроциркуляторными нарушениями (полнокровием, выраженным отеком, кровоизлияниями в собственной пластинке, микротромбозами), а также более выраженными эрозивными изменениями СО по сравнению с изолированным течением ХГД.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, артериальная гипертензия, дети, морфологическое исследование.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 350-355

Останнім часом усе більшу увагу привертає проблема поєднаної (коморбідної) патології в дитячому віці. Особливо актуальним є поєднання первинної артеріальної гіпертензії (ПАГ) і патології гастродуоденальної зони (ГДЗ), які посідають одні з провідних місць у загальній структурі захворюваності в дітей. Так, за поширенням захворювання органів травлення посідають друге місце після захворювань органів дихання. За даними Державного комітету статистики України, станом на 01 січня 2016 р. серед дітей віком до 17 років зареєстровано 1240 132 випадків захворювань органів травлення. В Україні поширеність хронічного гастродуоденіту (ХГД) у дітей становить 16,21 % [1]. Нині невпинно відбувається «омолодження» серцево-судинних захворювань. Частота виявлення артеріальної гіпертензії в дітей і підлітків, за даними різних авторів, становить від 2 % до 18 % [2,3]. Частота поєднання АГ і патології ГДЗ у дорослих, за відомостями фахової літератури, коливається від 7 % до 50 % [2], у дітей – 3–13 % [1,4].

На частоту та вірогідність виникнення ХГД і ПАГ у дітей впливають багато чинників, як-от спадковість, інфекції, екологічна ситуація та соціально-побутові негаразди. Серед переліку різноманітних факторів особливу роль відіграють гострі та хронічні стреси.

За наявності коморбідної патології можливі істотні зміни основних патогенетичних факторів, клінічних проявів, а також перебігу та наслідків кожного з асоційованих захворювань [5]. При коморбідному перебігу АГ і ХГД передусім мають значення патогенетичні зміни в нейроендокринній системі та системні зміни на рівні артеріол.

Як свідчать попередні дослідження [4], в дітей із поєднаним перебігом ХГД і ПАГ частіше виявляли і більш вираженими диспептичні й астено-невротичні прояви (нудота, відрижка повітрям, почуття переповнення в ділянці шлунка, головний біль і кардіалгія), менше спо-

стерігали абдомінальний больовий синдром порівняно з ізольованим ХГД. Враховуючи такі особливості клінічної картини, актуальним є пошук патогенетичних механізмів, що зумовлюють патологічні зміни в організмі дитини при поєднанні ХГД і ПАГ. У цьому аспекті важливими є морфологічні дослідження біоптатів слизової оболонки (СО) шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) у таких хворих.

На жаль, морфологічні зміни СО шлунка і ДПК у дітей із поєднаним перебігом ПАГ і ХГД вивчені недостатньо. Більшість досліджень здійснені в дорослих. Відомо, що для АГ характерне порушення мікроциркуляції (МЦ), яке проявляється зниженням вазомоторної активності та збільшенням тону м'язових судин. Унаслідок гемодинамічних змін збільшується товщина м'язового шару артеріол, зменшується просвіт і зовнішній діаметр судини, призводячи до порушення локального кровообігу в СО органів [6]. В СО шлунка та ДПК такі зміни гемодинаміки спричиняють облітерацію органних артерій і шунтів, зменшення кількості дрібних артерій і скорочення об'єму капілярного річища. Щодо дітей є тільки поодинокі повідомлення – це зумовлює актуальність продовження досліджень у цьому напрямі.

Мета роботи

Надати клініко-інструментальну характеристику та оцінити морфологічні зміни слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки в дітей із коморбідним перебігом ХГД і ПАГ.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 102 дитини віком від 9 до 17 років (середній вік – $13,60 \pm 0,25$ року) із ХГД і ПАГ, які перебували на стаціонарному лікуванні в дитячій клінічній лікарні № 5 Святошинського району м. Києва. Пацієнтів поділили на

2 групи дослідження: перша – 47 дітей із поєднанням ХГД і стабільної ПАГ; друга – 55 дітей із ХГД і нормальним артеріальним тиском.

Критерії залучення дітей у дослідження: клінічні прояви ХГД і ПАГ, враховуючи скарги й анамнез; виконання діагностичної фіброезофагодуоденоскопії (ФЕГДС), добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ); наявність інформованої згоди батьків на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: приймання протимікробних препаратів і колоїдних препаратів вісмуту протягом попередніх 2 місяців перед дослідженням.

Матеріали клінічного дослідження розглянуті та затверджені комісією з питань етики ПВНЗ «Київський медичний університет» (протокол № 2 від 02.12.2014 р.).

Діагноз верифіковано згідно з протоколами діагностики та лікування захворювань органів травлення в дітей (наказ МОЗ від 29.01.2013 № 59).

В обох групах пацієнтів виконали загальноклінічне обстеження та лабораторно-інструментальні дослідження, що необхідні для уточнення основного та супутніх захворювань.

Стан слизового, підслизового шару стінки шлунка та ДПК визначали у процесі ФЕГДС із прицільною біопсією.

Морфологічне дослідження біоптатів СО шлунка та ДПК виконали в 16 дітей першої групи та 17 дітей другої групи в лабораторії кафедри патологічної анатомії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (завідувач – професор С. Г. Гичка). Біоптати фіксували протягом 24 годин у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну та заливали в парафін за стандартною методикою. Гістологічні препарати фарбували гематоксилином, еозином і реактивом Гімзе. Препарати вивчали за допомогою мікроскопа «Olympus BX 51», цифрової камери «Olympus C 5050 Z» і програмного забезпечення «Olympus DP-Soft». Результати морфологічного дослідження оцінювали за Х'юстонською модифікацією Сіднейської системи.

Хелікобактерну інфекцію діагностували гістологічним методом, експрес-діагностикою за допомогою тест-системи «ХЕЛІК» з індикаторною трубкою (ООО «АМА», РФ), та визначенням антигенів *H. pylori* в калі (CITO TEST *H. pylori* Ag, виробник – фірма CerTestBiotec. S. L., Іспанія).

Стабільну форму ПАГ визначали за класифікацією В. Г. Майданника, М. В. Хайтовича, М. М. Коренева, Л. Ф. Богмат (2006 р.), за допомогою ДМАТ, використовуючи апарат Meditech АВРМ-04 (Угорщина). Артеріальний тиск (АТ) вимірювали за стандартним протоколом кожні 15 хвилин вдень (6.30–21.30) і кожні 30 хвилин вночі (22.00–6.00).

Результати опрацювали комплексом ліцензійного програмного забезпечення для статистичної обробки даних SPSS і Microsoft Excel-2003 з обчисленням середнього значення (M) і похибки середньої величини (m). Вірогідність відмінностей оцінювали параметричними та непараметричними методами за допомогою критеріїв Ст'юдента та Вілкоксона. Для порівняння частотних показників у вибірках застосовували критерій Пірсона χ^2 . Відмінності вважали значущими при вірогідності помилки (α) нульової гіпотези не більше ніж 5 % ($p < 0,05$).

Результати

За нашими даними, під час ФЕГДС у більшості дітей і майже з однаковою частотою в обох групах дослідження виявлена еритематозна гастродуоденопатія – 27 (57,4 %) дітей I групи та 33 (60,0 %) дитини II групи ($\chi^2 = 0,07$, $p = 0,79$). Гіпертрофічні зміни СО шлунка і ДПК спостерігали у 3 (6,4 %) дітей I групи та 7 (12,7 %) дітей II групи ($\chi^2 = 1,15$, $p = 0,28$); субатрофія СО – у 5 (10,6 %) дітей I групи та 8 (14,5 %) дітей II групи ($\chi^2 = 0,35$, $p = 0,56$), ерозії – у 12 (25,5 %) дітей I групи і 7 (12,7 %) дітей II групи ($\chi^2 = 2,74$, $p = 0,1$). На відміну від цих даних, що не мали вірогідних розбіжностей у групах, різниця за частотою моторно-евакуаторних порушень виявилася більш значущою. Такі порушення виявилися більш характерними для пацієнтів із поєднаним перебігом (у групі I діагностували у 30 (63,8 %) дітей, у другій – у 23 (41,8 %) дітей; $\chi^2 = 4,92$, $p = 0,03$).

Під час дослідження біоптатичних матеріалів у дітей обох груп виявили ознаки хронічної запальної інфільтрації власної пластинки СО переважно середнього та важкого ступеня. Власна пластинка СО була інфільтрована лімфоцитами, плазматичними клітинами, макрофагами, також траплялися поодинокі нейтрофіли (рис. 1).

Протягом морфологічного дослідження в дітей обох груп спостерігали ознаки порушення мікроциркуляції. У СО шлунка та ДПК виявили дилатацію, повнокров'я судин мікроциркуляторного русла (МЦР), зокрема капілярної та венолярної ланки (рис. 2).

Названі порушення МЦР виявляли й у власній пластинці, й у верхівках складок та ворсинках. Спостерігали також ознаки підвищеної проникності стінок судин МЦР: вогнища еритродіapedезу, утворення дрібновогнищевих крововиливів, плазморагії. Власна пластинка зазнавала набряку, потовщувалася, залози підкреслено відділялися одна від одної оптично порожніми зонами. При великому збільшенні спостерігали розширення сітки лімфатичних судин власної пластинки СО.

Атрофічні зміни СО шлунка легкого та середнього ступеня виявили у 4 (25,0 %) дітей I групи і 3 (17,6 %) дітей II групи ($\chi^2 = 0,27$, $p = 0,61$). Атрофічні зміни СО ДПК спостерігали у 4 (25,0 %) дітей I групи та 2 (11,8 %) дітей II групи ($\chi^2 = 0,97$, $p = 0,32$).

Ознаки тонко- та товстокишкової метаплазії СО шлунка виявили у 7 (43,8 %) дітей I групи і 4 (23,5 %) дітей II групи ($\chi^2 = 1,52$, $p = 0,22$).

Найбільша різниця між першою та другою групою стосувалася мікроциркуляторних змін і частоти виявлення ерозування СО (табл. 1). Так, результати морфологічного дослідження при поєднаній патології ХГД і ПАГ характеризувалися більшою частотою виникнення повнокров'я судин, виразного набряку СО, крововиливів у власній пластинці СО, мікротромбозів, а також мікроерозій та ерозій.

У дітей із поєднаною патологією ХГД і ПАГ, крім запальної інфільтрації, іноді з утворенням у власній пластинці лімфоїдних фолікулів, виявили істотне посилення ознак розладів кровообігу з утворенням крововиливів у власній пластинці. Покривний епітелій і поверхневі залози вогнищево зазнавали деструкції, розвивався ерозивний чи папульозний гастрит (рис. 3).

У дітей із поєднаною патологією виявили більш виражені прояви альтерації в епітелії залоз порівняно

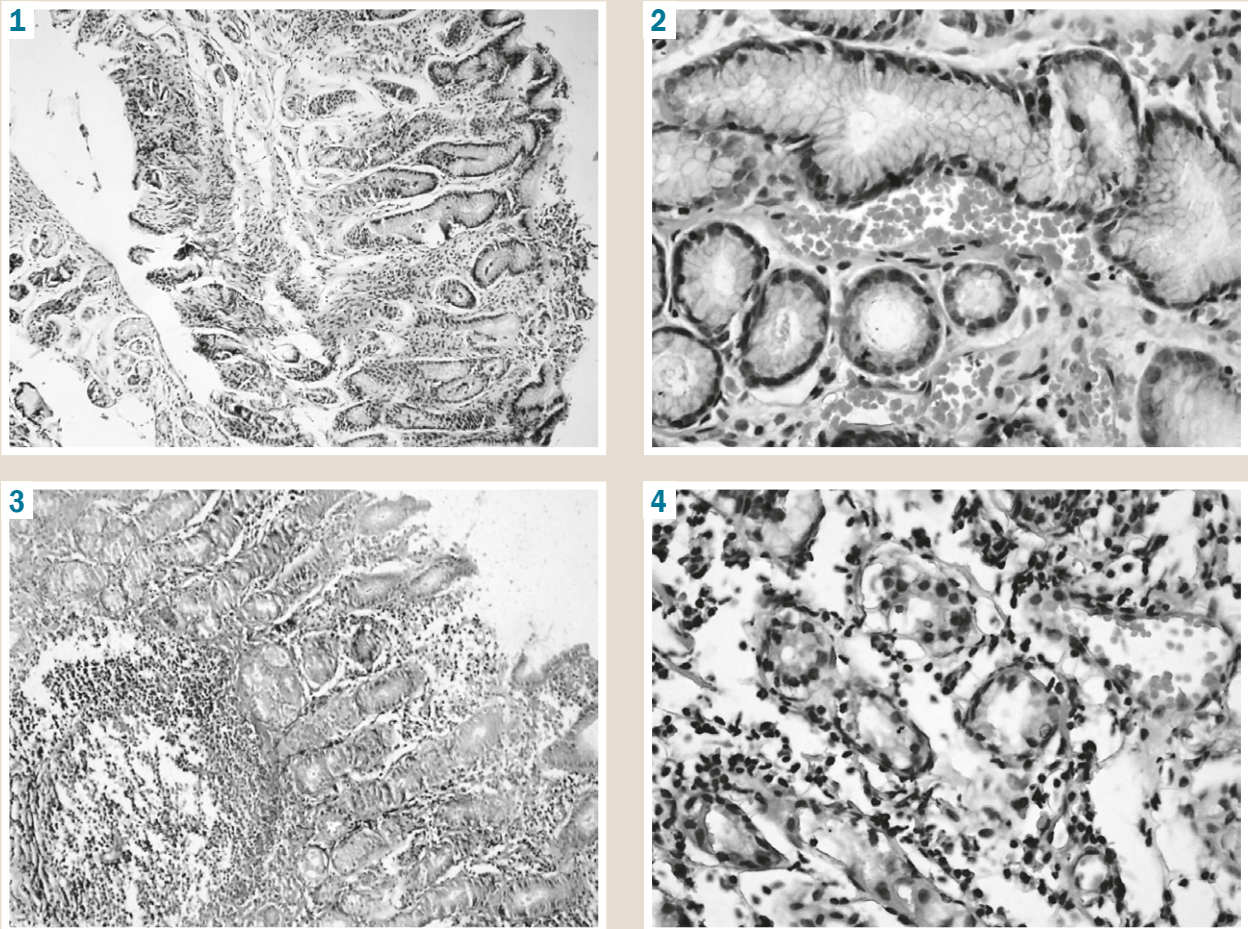


Рис. 1. Пацієнт Д., 12 років. Хронічний гастрит. Запальна інфільтрація власної пластинки СО шлунка. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 100$.

Рис. 2. Пацієнт Я., 17 років. Хронічний гастрит. Розширення та повнокров'я судин МЦП власної пластинки СО антрального відділу шлунка. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 400$.

Рис. 3. Пацієнт Г., 15 років. Хронічний папульозний гастрит із мікроерозуванням. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 100$.

Рис. 4. Пацієнт Г., 15 років. Виразені дистрофічні зміни залоз СО тіла шлунка. Забарвлення гематоксиліном-еозином. $\times 400$.

з ізольованим ХГД. Спостерігали суттєві дистрофічні зміни залоз у всій товщі СО всіх досліджених відділів шлунка та ДПК (рис. 4).

Аналіз результатів обстеження на хелікобактеріоз показав, що вірогідної різниці інфікування *H. pylori* у двох групах дослідження не було: у 30 (63,8 %) дітей I групи і 41 (74,5 %) дитини II групи ($\chi^2 = 1,38$, $p = 0,24$).

Обговорення

Результати гістологічного дослідження біоптатів свідчать, що основною патогенетичною ланкою розвитку та прогресування ХГД, що поєднаний із ПАГ, є порушення МЦ. Вона однією з перших реагує на дію різноманітних патологічних чинників, а її порушення є ранньою та іноді єдиною ознакою патологічного процесу. У патогенезі багатьох захворювань розлади МЦ відіграють важливу, а іноді й провідну роль. Це стосується і патології серцево-судинної системи [7,8], і захворювань травної системи [5,9].

Важливість МЦ як кінцевої ланки всієї системи кровообігу зумовлена тим, що саме на цьому рівні забез-

Таблиця 1. Ознаки порушення мікроциркуляції СО шлунка та ДПК

Ознака	I, ХГД і ПАГ, n = 16 Абс. (%)	II, ХГД, n = 17 Абс. (%)	χ^2	p
Повнокров'я	13 (81,3)	7 (52,9)	5,54	0,02
Набряк СО				
відсутній	0	6 (35,5)	6,9	0,009
помірний	4 (25,0)	4 (23,5)	0,01	0,92
виражений	12 (75,0)	7 (41,2)	3,86	0,049
Крововиливи у власній пластинці	10 (62,5)	4 (23,5)	5,12	0,02
Мікротромбози	6 (37,5)	1 (5,9)	4,93	0,03
Мікроерозії	9 (56,3)	3 (17,6)	5,31	0,02
Ерозії	7 (43,8)	2 (11,8)	4,25	0,04

печується постачання кисню до тканин. Отже, розлади МЦ лежать в основі трофічних порушень і призводять до погіршення функціонального стану різних органів і систем [10].

При ПАГ структурні зміни у великих судинах призводять до зменшення податливості й підвищення ригідності судинної стінки, що викликає ураження органів-мішеней [11].

В основі порушень цілісності СО шлунка та ДПК – порушення балансу між факторами, що підтримують цілісність СО, та агресивними факторами – її ішемія, гіперсекреція соляної кислоти та пепсин [12,13]. Захисні можливості СО залежать від адекватної МЦ, тому порушення кровопостачання СО призводить до ушкодження її структури, цілісності та функції.

СО шлунка є тканиною, що швидко проліферує, тому її адекватне кровопостачання є основним фактором збалансованого клітинного морфогенезу [14]. Порушення тонусу великих судин, переважання спастичного типу при АГ зумовлює зменшення кількості дрібних артерій, що кровопостачають СО шлунка та ДПК. Збільшується товщина м'язового шару артеріол шляхом перегрупування гладком'язових клітин довкола просвіту судин і, меншою мірою, внаслідок їхньої гіпертрофії. Так зменшується просвіт і зовнішній діаметр судини, підвищуються внутрішньосудинний опір і тонус мікросудин, знижується ефективність МЦ і посилюються застійні явища у венулярній ланці МЦ, порушується здатність ендотелію виробляти вазодилатори та реакція ендотелію на дію гуморальних вазоконстрикторів, що призводить до порушення локального кровообігу внаслідок скорочення площі капілярного річища. У результаті розвивається міжклітинний набряк, стоншення та вкорочення шлункових залоз, а також дистрофічні зміни покривного епітелію та епітелію залоз [15]. Тривалий стаз у капілярній системі в поєднанні з характерним для АГ підвищенням агрегаційних властивостей еритроцитів і тромбоцитів, збільшенням в'язкості крові призводить до утворення тромбоцитарних агрегатів і тромбів у місцях звуження судин, супроводжується периваскулярним набряком і крововиливами.

Отже, поєднаний перебіг ХГД і ПАГ призводить до додаткового порушення МЦ, що пов'язано зі зниженням локального кровообігу й захисного бар'єра, а основними факторами агресії є гіпоксія та пов'язані з нею трофічні порушення, що спричиняють виникнення ерозивних процесів навіть на тлі незначного запального процесу.

Результати, що отримали, є перспективними щодо розробки нових ефективних лікувально-профілактичних схем у дітей із коморбідним перебігом ХГД і стабільної ПАГ, які дали б змогу скоротити тривалість запальних змін і зменшити вірогідність ускладненого перебігу.

Висновки

1. У дітей із поєднаним перебігом ХГД і ПАГ виявили частіше моторно-евакуаторні порушення верхніх відділів шлунково-кишкового тракту порівняно з ізольованим перебігом ХГД (при поєднаному перебігу спостерігають у 63,8 % дітей, при ізольованому ХГД – у 41,8 % дітей, $p = 0,03$).

2. На відміну від ізольованого ХГД поєднаний перебіг ХГД і ПАГ у дітей характеризується частішими мікроциркуляторними порушеннями: повнокров'ям (у 81,3 % дітей порівняно з 52,9 % дітей з ізольованим ХГД, $p = 0,02$); вираженим набряком (у 75,0 % дітей порівняно з 41,2 % дітей з ізольованим ХГД, $p = 0,049$); крововиливами у власній пластинці (у 62,5 % дітей порівняно з 23,5 % дітей з ізольованим ХГД, $p = 0,02$); мікротромбозами (у 37,5 % дітей порівняно з 5,9 % дітей з ізольованим ХГД, $p = 0,03$).

3. Під час морфологічного дослідження біоптатів СО шлунка й ДПК у дітей із поєднаним перебігом ХГД і ПАГ частіше виявляли мікроерозії (у 56,3 % дітей порівняно з 17,6 % дітей з ізольованим ХГД, $p = 0,02$) та ерозії (у 43,8 % дітей порівняно з 11,8 % дітей з ізольованим ХГД, $p = 0,04$).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.10.2019

Після доопрацювання / Revised: 14.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 27.11.2019

Відомості про авторів:

Марушко Ю. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-8066-9369

Злобинець А. С., асистент каф. дитячих хвороб, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0003-3817-1684

Гичка С. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної анатомії № 2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6821-0085

Гишак Т. В., д-р мед. наук, доцент каф. педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7920-7914

Хомич О. В., асистент каф. педіатрії післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9272-7159

Гриневич І. В., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих хвороб, ПВНЗ «Київський медичний університет», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-6535-7356

Information about authors:

Marushko Yu. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Zlobynets A. S., MD, Assistant of the Department of Children's Diseases, Private Higher Educational Establishment "Kyiv Medical University", Ukraine.

Gychka S. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy No. 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Hyshchak T. V., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Pediatrics Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Khomych O. V., MD, Assistant of the Department of Pediatrics Postgraduate Education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Hrynevych I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children's Diseases, Private Higher Educational Establishment "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Марушко Ю. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии последипломного образования, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Злобинец А. С., ассистент каф. детских болезней, ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.

Гичка С. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. патологической анатомии № 2, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Гишак Т. В., д-р мед. наук, доцент каф. педиатрии последипломного образования, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.

Хомич О. В., ассистент каф. педиатрии последипломного образования, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
Гриневич И. В., канд. мед. наук, доцент каф. детских болезней, ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», Украина.

Список літератури

- [1] Skirda I. Yu., Petishko O. P., Zavgorodnyia N. Yu. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення в дітей та підлітків в Україні. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51. № 4. С. 229-236. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.4.2017.119287>
- [2] Bell C. S., Samuel J. P., Samuels J. A. Prevalence of Hypertension in Children. *Hypertension*. 2019. Vol. 73. Issue 1. P. 148-152. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11673>
- [3] Матюха Л. Ф., Орловська Н. В., Маяцька О. В. Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків: фактори ризику, аспекти діагностики та основи профілактики. *Сімейна медицина*. 2015. № 6. С. 131-135.
- [4] Використання левокарнітину у комплексному лікуванні дітей з поєднаною хронічною патологією гастродуоденальної зони та первинною артеріальною гіпертензією / Ю. В. Марушко, Т. В. Гишак, А. С. Злобинець, М. Ю. Міка. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24. С. 313-318.
- [5] Богослав Т. В., Кузнецова Л. П., Решетілов Ю. І. Клінічні особливості та стан серцево-судинної системи при сполученому перебігу артеріальної гіпертензії і кислото залежних захворювань. *Україна. Здоров'я нації*. 2017. № 2. С. 7-11.
- [6] Rizzoni D., Agabiti-Rosei C., Agabiti-Rosei E. Hemodynamic Consequences of Changes in Microvascular Structure. *American Journal of Hypertension*. 2017. Vol. 30. Issue 10. P. 939-946. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx032>
- [7] Tiberiçá E., Lorenzo A., Oliveira, G. M. M. Microcirculation and Cardiovascular Diseases. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2018. Vol. 111. Issue 2. P. 120-121. <https://doi.org/10.5935/abc.20180149> [in Portuguese].
- [8] Laurent S., Boutouyrie P. The Structural Factor of Hypertension. *Circulation Research*. 2015. Vol. 116. Issue 6. P. 1007-1021. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.303596>
- [9] Особливості перебігу хронічної гастродуоденальної патології за станом периферичної мікроциркуляції у дітей шкільного віку / Ю. М. Нечитайло, Д. Ю. Нечитайло, Т. М. Міхеєва, О. Г. Буряк. *Світ медицини та біології*. 2018. № 3. С. 95-99. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-3-65-95-99>
- [10] The Human Microcirculation / D. D. Gutterman et. al. *Circulation Research*. 2016. Vol. 118. Issue 1. P. 157-172. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.305364>
- [11] Target Organ Abnormalities in Pediatric Hypertension / E. M. Urbina, M. B. Lande, S. R. Hooper, S. R. Daniels. *The Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 202. P. 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.026>
- [12] The stomach in health and disease / R. H. Hunt et. al. *Gut*. 2015. Vol. 64. Issue 10. P. 1650-1668. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307595>
- [13] Yandrapu H., Sarosiek J. Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Current Gastroenterology Reports*. 2015. Vol. 17. Issue 6. P. 24. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0452-2>
- [14] Kvietyš P. R. Anatomy and Physiology of the Gastrointestinal Microcirculation. *PanVascular Medicine* / ed. P. Lanzer. Springer, Berlin, Heidelberg, 2015. P. 3501-3534. https://doi.org/10.1007/978-3-642-37078-6_141
- [15] Motherwell J., Murfee W. L. Modelling microvascular pathology. *Nature Biomedical Engineering*. 2018. Vol. 2. Issue 6. P. 349-350. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0251-9>

References

- [1] Skirda, I. Yu., Petishko, O. P., & Zavgorodnyaya, N. Yu. (2017). Epidemiological features of diseases of the digestive system in children and adolescents in Ukraine. *Hastroenterologia*, 51(4), 229-236. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.4.2017.119287> [in Ukrainian].
- [2] Bell, C. S., Samuel, J. P., & Samuels, J. A. (2019). Prevalence of Hypertension in Children. *Hypertension*, 73(1), 148-152. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11673>
- [3] Matukha, L. F., Orlovskaya, N. V., & Mayatska, O. V. (2015). Arterialna hipertenzija u ditei ta pidlitkiv: faktory ryzyku, aspekty diahnozyky ta osnovy profylaktyky [Arterial Hypertension for children and teenagers: risk factors, diagnostic aspects and prophylaxis bases]. *Simeina medytsyna*, (6), 131-135. [in Ukrainian].
- [4] Marushko, Yu. V., Gischak, T. V., Zlobynets, A. S., & Myka, M. Yu. (2015). Vykorystannia levokarnitynu u kompleksnomu likuvanni ditei z poiednanoi khronichnoi patolohieiu hastrroduodenalnoi zony ta pervynnoi arterialnoi hipertenzieiu [Using Complex Treatment with Levocarnitine for Children with Combined Chronic Gastrointestinal

- Disease and Primary Arterial Hypertension]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO im. P. L. Shupyka*, (24), 313-318. [in Ukrainian].
- [5] Bogoslav, T. V., Kuznetsova, L. P., & Reshetilov, Y. I. (2017). Klinichni osoblyvosti ta stan sertsevo-sudynnoi systemy pry spoluchennomu perebihu arterialnoi hipertenzii i kyslotozaleznykh zakhvoriuvan [Clinical features and state of the cardiovascular system in a combined course of hypertension and acid-related disease]. *Ukraina. Zdorovia natsii*, (2), 7-11. [in Ukrainian].
- [6] Rizzoni, D., Agabiti-Rosei, C., & Agabiti-Rosei, E. (2017). Hemodynamic Consequences of Changes in Microvascular Structure. *American Journal of Hypertension*, 30(10), 939-946. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx032>
- [7] Tiberiçá, E., Lorenzo, A., & Oliveira, G. M. M. (2018). Microcirculation and Cardiovascular Diseases. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 111(2), 120-121. <https://doi.org/10.5935/abc.20180149> [in Portuguese].
- [8] Laurent, S., & Boutouyrie, P. (2015). The Structural Factor of Hypertension. *Circulation Research*, 116(6), 1007-1021. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.303596>
- [9] Nechitalo, Yu. N., Nechitalo, D. Yu., & Miheeva, T. N. (2018). Osoblyvosti perebihu khronichnoi hastrroduodenalnoi patolohii za stanom periferichnoi mikrotsyrkulatsii u ditei shkilnoho viku [Peculiarities of chronic gastroduodenal pathology course by the status of peripheral microcirculation in children of school age]. *Svit medytsyny ta biolohii*, (3), 95-99. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2018-3-65-95-99> [in Ukrainian].
- [10] Gutterman, D. D., Chabowski, D. S., Kadlec, A. O., Durand, M. J., Freed, J. K., Ait-Aissa, K., & Beyer, A. M. (2016). The Human Microcirculation. *Circulation Research*, 118(1), 157-172. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.305364>
- [11] Urbina, E. M., Lande, M. B., Hooper, S. R., & Daniels, S. R. (2018). Target Organ Abnormalities in Pediatric Hypertension. *The Journal of Pediatrics*, 202, 14-22. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.07.026>
- [12] Hunt, R. H., Camilleri, M., Crowe, S. E., El-Omar, E. M., Fox, J. G., Kuipers, E. J., Malfertheiner, P., McColl, K. E. L., Pritchard, D. M., Ruge, M., Sonnenberg, A., Sugano, K., & Tack, J. (2015). The stomach in health and disease. *Gut*, 64(10), 1650-1668. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307595>
- [13] Yandrapu, H., & Sarosiek, J. (2015). Protective Factors of the Gastric and Duodenal Mucosa: An Overview. *Current Gastroenterology Reports*, 17(6), Article 24. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0452-2>
- [14] Kvietyš, P. R. (2015). Anatomy and Physiology of the Gastrointestinal Microcirculation. In P. Lanzer (Ed.), *PanVascular Medicine* (pp. 3501-3534). Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-37078-6_141
- [15] Motherwell, J., & Murfee, W. L. (2018). Modelling microvascular pathology. *Nature Biomedical Engineering*, 2(6), 349-350. <https://doi.org/10.1038/s41551-018-0251-9>

Association of ECG early repolarization phenomena and “T-infantile” with autonomic regulation of the heart rhythm in young athletes

Ye. L. Mykhaliuk¹*, A. B. F., V. V. Syvolap^{1, A, E, F}, L. M. Hunina^{1, A, E}, M. S. Potapenko^{1, C, E},
D. Al Kaddah^{B, D}

¹Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine, ²Educational and Scientific Olympic Institute of the National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Kyiv

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:

“T-infantile”, young athletes, autonomic balance.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (3), 356-362

*E-mail:
evg.mikhalyuk@gmail.
com

The incidence of autonomic disorders in athletes varies widely from 6.2 % to 36.5 %. With the improving sport qualification, the frequency and severity of autonomic dysfunction increase. Various ECG phenomena, including SEVR and “T-infantile” are associated with a type of autonomic tone. Moreover, ANS dysfunction does not determine the genesis, but only contributes to the manifestation of these syndromes signs. The association between the ECG phenomena and autonomic dysfunction nature, age and gender of athletes remains an open question.

The purpose of this work was to study the incidence of juvenile T-wave and SEVR, their association with the autonomic regulation of heart rate in young athletes in the age range between 6 and 17 years.

Materials and methods. An electrocardiographic study and 5-minute recordings of the heart rate variability were carried out in 3720 children and adolescents aged between 6 and 17 years, of them 74.6 % were boys (n = 2774) and 25.4 % were girls (n = 946), engaged in various sports.

The study results. The “T-infantile” phenomenon was detected in 1.5 % (56/3720) of athletes, among them 1.07 % (40) were boys and 0.43 % (16) were girls. In five (12.5 %) athletes, “T-infantile” was combined with incomplete right bundle branch block, in 3 (7.5 %) – with short PQ syndrome, and in one (2.5 %) – with SEVR. In addition to the ECG signs of “T-infantile”, three (18.75 %) athletes additionally had incomplete RBBB, and also short PQ syndrome was detected in one athlete (6.25 %).

A comparative analysis of HRV indices in boys and girls with the “T-infantile” phenomenon showed that in boys, the D value was significantly higher, reflecting the vagal regulation activity of the heart rhythm (0.403 ± 0.028 s versus 0.311 ± 0.025 s, $P = 0.019$). When assessing the autonomic state according to R. M. Baevsky, it was found that 40 % (n = 16) of male athletes with T-infantile ECG phenomenon had an increased parasympathetic nervous system tone, 50 % (n = 20) had normal ANS tone, and 10 % (n = 4) had an increased sympathetic nervous system tone. In girls, there were 31.25 % (n = 5) with increased PNS tone, 50 % (n = 8) with normal ANS tone and 18.75 % (n = 3) with increased SNS tone, respectively.

Conclusions. Early repolarization syndrome and “T-infantile” are more common in case of increased parasympathetic nervous system tone rather than in other variants of autonomic tone. A combination of parasympathetic overactivity with these ECG phenomena is observed mainly in males. The phenomenon of “T-infantile” can be combined with incomplete right bundle branch block in young athletes of both sexes.

Ключові слова:

“T-infantile”,
юні спортсмени,
вегетативний
баланс.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 356-362

Асоціація ЕКГ-феноменів ранньої реполяризації і «T-infantile» з вегетативною регуляцією серцевого ритму в юних спортсменів

Є. Л. Михалюк, В. В. Сиволап, Л. М. Гуніна, М. С. Потапенко, Д. Аль Каддах

Частота вегетативних розладів у спортсменів коливається в широкому діапазоні – від 6,2 % до 36,5 %. З підвищенням спортивної кваліфікації частота й тяжкість вегетативної дисфункції збільшуються. Різні ЕКГ-феномени, зокрема СРПШ і «T-infantile», мають зв'язок із типом вегетативного тону. Дисфункція АНС не визначає генез, а тільки зумовлює прояву ознак цих синдромів. Відкритими залишаються питання зв'язку ЕКГ-феноменів із характером вегетативної дисфункції, віком і статтю спортсменів.

Мета роботи – вивчити частоту виявлення ювенільного зубця Т і СРПШ, їхньої асоціації з вегетативною регуляцією серцевого ритму в юних спортсменів у віковому діапазоні від 6 до 17 років.

Матеріали та методи. Здійснили електрокардіографічне дослідження та запис 5-хвилинних інтервалів варіабельності серцевого ритму у 3720 дітей і підлітків віком від 6 до 17 років, хлопців – 74,6 % (n = 2774), дівчат – 25,4 % (n = 946), які займаються різними видами спорту.

Результати. Феномен «T-infantile» виявили у 1,5 % (56/3720) спортсменів, з-поміж них 1,07 % (n = 40) хлопців і 0,43 % (n = 16) дівчат. У 5 (12,5 %) спортсменів «T-infantile» поєднувався з неповною блокадою правої ніжки пучка Гіса, у 3 (7,5 %) – із синдромом укороченого PQ, у 1 (2,5 %) – з синдромом ранньої реполяризації шлуночків. Крім ЕКГ-ознак «T-infantile» у 3 (18,75 %) спортсменок додатково зафіксована неповна блокада ПНПГ, в 1 (6,25 %) спортсменки зафіксували синдром укороченого PQ. Протягом порівняльного аналізу показників ВСР у хлопців і дівчат із феноменом «T-infantile» з'ясували: у хлопців вірогідно більша величина D, що показує активність вагусної регуляції ритму серця ($0,403 \pm 0,028$ с проти $0,311 \pm 0,025$ с, $p = 0,019$). Оцінюючи вегетативний стан за Р. М. Баєвським у спортсменів з ЕКГ-феноменом «T-infantile», встановили: у 40 % (n = 16) хлопців була ваготонія, у 50 % (n = 20) – ейтонія, в 10 % (n = 4) – симпатикотонія. З-поміж дівчат 31,25 % (n = 5) ваготоників, 50 % (n = 8) ейтоників і 18,75 % (n = 3) симпатикотоників.

Висновки. Синдром ранньої реполяризації шлуночків і «T-infantile» виявляють у випадку ваготонії порівняно частіше, ніж при інших варіантах вегетативного тонусу. Поєднання надлишкових парасимпатичних впливів із цими ЕКГ-феноменами спостерігають здебільшого в осіб чоловічої статі. Феномен «T-infantile» може поєднуватися в юних спортсменів із неповною блокадою правої ніжки пучка Гіса.

Ассоциация ЭКГ-феноменов ранней реполяризации и «T-infantile» с вегетативной регуляцией сердечного ритма у юных спортсменов

Е. Л. Михалюк, В. В. Сыволап, Л. М. Гунина, М. С. Потапенко, Д. Аль Кадах

Частота встречаемости вегетативных расстройств у спортсменов колеблется в широком диапазоне – от 6,2 % до 36,5 %. С ростом спортивной квалификации частота и тяжесть вегетативной дисфункции увеличиваются. Различные ЭКГ-феномены, в том числе СРРЖ и «T-infantile» имеют сопряженность с типом вегетативного тонуса. При этом дисфункция АНС не определяет генез, а только способствует проявлению признаков этих синдромов. Открытыми остаются вопросы связи ЭКГ-феноменов с характером вегетативной дисфункции, возрастом и полом спортсменов.

Цель работы – изучить частоту встречаемости ювенильного зубца Т и СРРЖ, их ассоциации с вегетативной регуляцией сердечного ритма у юных спортсменов в возрастном диапазоне от 6 до 17 лет.

Материалы и методы. Проведено электрокардиографическое исследование и запись 5-минутных интервалов вариабельности сердечного ритма у 3720 детей и подростков в возрасте от 6 до 17 лет, мальчиков – 74,6 % (n = 2774), девочек – 25,4 % (n = 946), занимающихся различными видами спорта.

Результаты. Феномен «T-infantile» обнаружен у 1,5 % (56/3720) спортсменов, из них 1,07 % (n = 40) мальчиков и 0,43 % (n = 16) девочек. У 5 (12,5 %) спортсменов «T-infantile» сочетался с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса, у 3 (7,5 %) – с синдромом укороченного PQ, у 1 (2,5 %) – с синдромом ранней реполяризации желудочков. Кроме ЭКГ признаков «T-infantile» у 3 (18,75 %) спортсменок дополнительно зафиксирована неполная блокада ПНПГ, а у одной спортсменки (6,25 %) обнаружен синдром укороченного PQ. Сравнительный анализ показателей ВСП у мальчиков и девочек с феноменом «T-infantile» показал, что у мальчиков достоверно больше величина Д, отражающая активность вагусной регуляции ритма сердца ($0,403 \pm 0,028$ с против $0,311 \pm 0,025$ с, $p = 0,019$). При оценке вегетативного состояния по Р. М. Баевскому у спортсменов с ЭКГ-феноменом «T-infantile» установлено, что у 40 % (n = 16) мальчиков имела место ваготония, у 50 % (n = 20) – эйтония, у 10 % (n = 4) – симпатикотония. Среди девочек было 31,25 % (n = 5) ваготоников, 50 % (n = 8) эйтоников, 18,75 % (n = 3) симпатикотоников.

Выводы. Синдром ранней реполяризации желудочков и «T-infantile» отмечают при ваготонии сравнительно чаще, чем при других вариантах вегетативного тонуса. Сопряжение избыточных парасимпатических влияний с этими ЭКГ-феноменами обнаруживают преимущественно у лиц мужского пола. Феномен «T-infantile» может сочетаться у юных спортсменов с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса.

Ключевые слова: «T-infantile», юные спортсмены, вегетативный баланс.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 356-362

Scientific works concerning the study of “T-infantile” in children and adolescents are presented both in a cohort of young athletes [6], as well as their peers who are not involved in sports [23,24]. According to M. Gomirato-Sandrucci, G. Bono [17], “T-infantile” is a reflection of the epicardial right ventricular repolarization. “T-infantile” is characterized by inverted and biphasic T-waves in the right precordial leads, while such finding in syndrome of early ventricular repolarization (SEVR) is typical in the left precordial leads and less often in the limb leads. SEVR is associated with the presence of accessory pathway conduction. This phenomenon is a manifestation of atrioventricular conduction abnormalities with functioning of accessory atrioventricular or paranodal pathways.

In this case, a change in the autonomic nervous system tone is important. SEVR occurs when both the parasympathetic and the sympathetic divisions of the autonomic nervous system (ANS) predominate. It is believed that the ANS dysfunction does not determine the genesis, but only contributes to the syndrome signs manifestation. It is thought that SEVR, which is recorded in healthy individuals in the inferior leads in the presence of bradycardia, can serve as a reflection of an increased tone of the parasympathetic nervous system (PNS). However, the shortening of PQ, which is one of the frequent occurrence for SEVR, is not fully consistent with this concept [4].

Attempts to compare the changes in an autonomous homeokinesis found in athletes with the phenomenon of repolarization processes disturbances on the ECG were unsuccessful. According to I. M. Kurbanova, the presence of ST-T-shifts did not statistically significantly increase the frequency of the main symptoms of autonomous dysregulation in young athletes [8].

At the same time, there is convincing evidence that various ECG phenomena are associated with the type of autonomic tone. Signs of increased electrical activity of the left ventricular and right atrial myocardium, as well as lengthening of the electrical systole, are more common for an increased tone of the sympathetic nervous system (SNS). In case of an increased PNS tone, SEVR and pacemaker migration in the atria [8] are relatively more common than in other variants of autonomic tone.

It has been established that in the process of long-term adaptation of the athlete's body, the parasympathetic type of autonomic regulation of the cardiovascular system prevails, physiological hypertrophy of the left ventricle develops, the stroke volume increases, and the myocardial contractility improves. In the process of acute adaptation, adaptive mechanisms are improved, the economization of functions is increased and recovery processes are accelerated [7].

It has been shown that 3/4 of young athletes have autonomic dysfunction with a predominance of cholinergic influences – more often with autonomic overactivity and in-

sufficient autonomic provision for activity. Every third athlete is diagnosed with autonomic dysfunction type with increased sympathetic tone associated with more pronounced shifts in the parameters of autonomous homeokinesis. Moreover, with the improving sport qualification, the frequency and severity of autonomic dysfunction increase [8].

The incidence of autonomic disorders in athletes varies widely from 6.2 % to 36.5 %. In the last decade, the prevalence of autonomic disorders has trended upwards in athletes due to an increase in psychophysical stress, environmental condition deterioration, as well as a number of negative social phenomena [9].

The above facts gave occasion to study the relationship between ECG – phenomena “T-infantile” and SEVR and autonomic regulation in young athletes.

Aim

The aim was to study the incidence of juvenile T-wave and SEVR, their association with the heart rate autonomic regulation in young athletes aged between 6 and 17 years.

Materials and research methods

An electrocardiographic study and recording of the heart rate variability using an automated complex “Cardio+” were carried out in 3720 children and adolescents aged between 6 and 17 years, of them 74.6% were boys (n = 2774) and 25.4% were girls (n = 946), engaged in various sports.

The girls were significantly older than boys (11.1 ± 0.68 years versus 9.3 ± 0.27 years, P = 0.02). There were 10 (25 %) boys at the age of 9 years old, 8 (20 %) at the age of 10 years, 6 (15 %) children each at the age of 8 and 11 years old, 4 (10 %) children at the age of 7 years, 3 (7.5 %) – at the age of 12 years, 2 (5 %) – at the age of 6 years and one (2.5 %) teenager aged 15 years. There were 4 (25 %) girls at the age of 11 years, 3 (18.75 %) girls each at the age of 9 and 12 years, and one (6.25 %) girl each aged 7, 8, 10, 13, 16 and 17 years.

Boys were involved in the following sports: martial arts (karate, taekwondo, jujitsu, kickboxing, hand-to-hand fighting) – 22 (55 %), sports games (football, hockey, table tennis) – 8 (20 %), horting – 4 (10 %), diving – 3 (7.5 %), swimming – 2 (5 %), fencing – 1 (2.5 %). Girls were engaged in sports games (basketball, handball, volleyball) – 5 (31.25 %), swimming 5 (31.25 %), martial arts (wushu, karate) – 2 (12.5 %), and one person from each (6.25 %) – diving, sports aerobics, rhythmic gymnastics and archery.

In order to assess the state of the neurohumoral regulation mechanisms of the heart, activity of segmental and suprasegmental parts of the ANS, mathematical and spectral methods for analyzing heart rate variability (HRV) were used [10]. In the analysis of HRV, short (5-minute) records were measured in accordance with the International Standard [22].

Analysis of the ANS indices was performed using an integral index of HRV, which was a stress index (SI). According to the recommendation of R. M. Baevsky [2] with SI values less than 50 rel. units, the state was regarded as increased PNS tone, within 51–199 rel. units – as normal ANS tone and the state of increased SNS tone was seen to be at SI above 200 rel. units.

The results were statistically processed using the Statistica for Windows 13 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J) employing parametric methods. The values were given as mean (M) ± standard error of the mean (m). P not exceeding 0.05 was considered as a level of statistically significant differences between indices.

Results

Out of the total number of 3720 athletes, there were 56 people with “T-infantile” phenomenon, which amounted to 1.5 %, including 40 (1.07 %) boys and 16 (0.43 %) girls.

The greatest number of young athletes with juvenile T-wave on the ECG was among boys aged 9–10 years and among 9-, 11- and 12-year-old girls. The most common types of sports practicing by boys and girls were mainly martial arts and sports games, despite the fact that an earlier starting age with sports is currently common for all types of gymnastics (rhythmic, athletic, aesthetic) and diving. The differences in “T-infantile” incidence among young athletes, as compared with the data of other authors, can be attributed to the analysis of different cohorts of athletes involved in other sports, and a number of gender-related factors (hormonal, autonomic, etc.).

The analysis of ECG features in young athletes with the “T-infantile” phenomenon revealed the following.

In boys with “T-infantile” (n = 40), normal sinus rhythm was found in 80 % (n = 32) of cases, right atrial rhythm was in 20 % (n = 8). Rhythm regularity was assessed in 80 % (n = 32), and in 20 % (n = 8) – sinus respiratory arrhythmia. Normal voltage on ECG was recorded in all boys. In boys with T-infantile, the electrical heart axis was not deviated in 30 % (n = 12), it was in a semi-vertical position in 30 % (n = 12), in vertical position – in 25 % (n = 10), right axis deviation was in 7.5 % (n = 3), 5 % (n = 2) had a semi-horizontal position and left axis deviation was in one (2.5%) person. Bradycardia was detected in 15 % (n = 6), 2 equal 42.5 % groups (17 athletes each) had heart rate ranging from 61 to 79 beats/min and more than 80 beats/min in each one.

In five (12.5 %) athletes, “T-infantile” was combined with incomplete right bundle branch block (RBBB), in 3 (7.5 %) – with short PQ syndrome and in one (2.5 %) – with SEVR.

In girls with “T-infantile” (n = 16), normal sinus rhythm was found in 87.5 % (n = 14) of cases, right atrial rhythm was in 12.5 % (n = 2). Regular rhythm was found in 75 % (n = 12) of athletes and respiratory sinus arrhythmia was in 25 % (n = 4). Normal voltage on ECG was measured in all girls. In 43.75 % (n = 7) of young athletes, the electrical axis of the heart was in semi-vertical position, it was not deviated in 25 % (n = 4) of athletes, its vertical position was in 25 % (n = 4) and right axis deviation was in one (6.25 %) case. Bradycardia was detected in 12.5 % (n = 2), heart rate within 61–79 beats/min – in 50 % (n = 8) and in 37.5 % (n = 6), heart rate was 80 beats/min and more.

In addition to the ECG signs of “T-infantile”, incomplete RBBB was seen in three (18.75 %) athletes, and one athlete (6.25 %) showed short PQ syndrome.

A comparative analysis of HRV indices in boys and girls with the “T-infantile” phenomenon found that the D value was significantly higher in boys, reflecting an active vagal control of the heart rhythm regulation (0.403 ± 0.028 s versus 0.311 ± 0.025 s, P = 0.019).

Also in boys, there was a tendency to decrease in the values of a number of indicators: AMo, which reflects the measure of the mobilizing influence of the sympathetic part (36.321 ± 2.059 % versus 40.200 ± 4.465 %, $P = 0.425$); AMo/D – index indicating a relationship between the sympathetic and parasympathetic parts activity (122.80 ± 16.18 %/s versus 167.97 ± 37.58 %/s, $P = 0.269$); autonomic rhythm index (ARI), indicating a balance of the autonomic sinus node regulation (4.363 ± 0.376 1/s² versus 5.307 ± 0.761 1/s², $P = 0.265$); index of adequacy of regulatory processes (IARP) showing a correspondence between the sympathetic part of the ANS activity and the leading level of the sinus node function (52.869 ± 3.577 %/s versus 58.814 ± 8.566 %/s, $P = 0.517$); stress index (SI) indicating a centralization degree of the heart rate control (90.835 ± 12.904 conventional units versus 127.226 ± 32.763 conventional units, $P = 0.300$) and LF/HF – sympatho-vagal index (1.159 ± 0.188 conventional units against 1.413 ± 0.282 conventional units, $P = 0.450$). The results obtained are indicative of the parasympathetic effects of ANS prevalence in boys with the phenomenon of “T-infantile”.

Assessment of the autonomic state according to the classification of R. M. Baevsky (1997) found that in athletes with the ECG phenomenon of “T-infantile”, 40 % ($n = 16$) of boys had increased PNS tone, 50 % ($n = 20$) had normal ANS tone, and 10 % ($n = 4$) – increased SNS tone. In girls, there were 31.25 % ($n = 5$) with increased PNS tone, 50 % ($n = 8$) with normal ANS tone and 18.75 % ($n = 3$) with increased SNS tone, respectively. Thus, persons with normal ANS tone (50 % each) predominated in the studied groups, which corresponded to the value of SI 51–199 conventional units.

Discussion

The following signs are characteristic for “T-infantile”: 1) negative T-wave or a negative phase of two-phased T-wave progressive decrease from lead V1 to lead V4; 2) the apices of negative T-waves or the apices of negative phases of two-phased T-waves in the right precordial leads coinciding or slightly exceeding positive T-waves apices in the left precordial leads; 3) the central depth of T-wave in lead V3 or V4, giving a two-humped shape to it, coincidence with the top of positive T-wave in leads V5, V6; 4) ST segment is on the isoelectric line in the right chest leads without upward convex pattern.

According to N. A. Skuratova [14], signs of “T-infantile” are: 1) negative T-wave apices in the right chest leads coincide (or slightly precede) with positive T-waves in the left chest leads; 2) a reduction in the depth of T-waves negative phase from V1 to V4; 3) the central depth of T-wave coincidence (with two-humped occurrence) in the right precordial leads with the apex of TV5 and TV6 waves; 4) the absence of an arcuate ST segment elevation in the chest leads of the ECG. The described ECG changes in young athletes are a variant of the norm, that have nothing to do with ECG manifestations of cardiomyopathy due to chronic physical stress [1,6].

Elevation of ST segment in combination with negative T-wave in the right chest leads is often detected in black athletes, less often in people with fair skin, and can imitate

acute myocardial ischemia. Changes in repolarization in the left chest leads, including ST depression, should be evaluated at different phases of the training cycle, as such changes may be indicative of cardiomyopathy due to physical overstrain in an athlete [18].

In healthy trained athletes, T-waves recorded on an ECG can be high and sharpened, smoothed or isoelectric, prolonged or biphasic as well as inverted. Normally, the amplitude of T-wave changes during physical exercise. With good adaptation to the load, the amplitude of T-wave either remains at the initial level or even slightly increases. If the subject does not tolerate this load, the amplitude of T-wave begins to decrease. Such shifts become larger with a pulse exceeding 150–160 beats/min [13].

The literature data indicate a higher frequency of “T-infantile” registration in healthy children of both sexes aged 7–12 years, with a decrease in the percentage of this ECG phenomenon by 13–17 years. So, according to V. R. Abramova [1], “T-infantile” is registered in 25 % of girls aged 11–12, in 16.6 % of boys aged 11–12 years and in 12.5 % at the age of 13–14 years. M. Gomirato-Sandrucci, G. Bono [17] found “T-infantile” in 30 % of healthy children and adolescents under the age of 14 years, while A. V. Shiyan [16] registered “T-infantile” among 7–9-year-old children in 21.7 %, and among 13–15-year-old in 1.5 %.

A. Pelliccia et al. [21] analyzed the incidence of ECG abnormalities in individuals involved in amateur sports. The survey results of 32652 athletes (80 % of men) were presented. T-wave inversion in more than two precordial and / or standard leads was detected in ($n = 751$; 2.3 %); overexcitation syndrome – in ($n = 42$; 0.1 %); PR interval prolongation, incomplete RBBB pattern, premature repolarization, corresponding to 2280 athletes (7 %), predominantly (>75 %) in young athletes and in those aged over 30 years. 1170 athletes (3.6 %) presented rhythm abnormalities – sinus bradycardia predominated in 340 (1 %); supraventricular premature beats in 377 (1.1 %); ventricular premature beats in 349 (1.1 %); supraventricular tachycardia in 29 (0.09 %); atrial flutter or fibrillation in 5 (0.02 %); polymorphic ventricular premature beats in 40 (0.1 %); non-sustained ventricular tachycardia in 3 (0.01 %); and second degree atrioventricular block type 1 in 14 (0.04 %).

Surely, it is not entirely correct to compare the results of our study and the data of A. Pelliccia et al. [21], since Italian researchers combined people under and above the age of 18 years into one group, while the cohort in our study included only children aged 8–17 years. Considering the fact that juvenile T-waves are more common in young people, we made an analogy between the results of these two studies. It should be emphasized that T-wave inversion in more than two precordial and / or standard leads was detected by A. Pelliccia et al. [21] in a slightly higher percentage of persons surveyed than it was in our study (2.3 % versus 1.5 %). The differences in indices are probably due to an age-related heterogeneity and a variation in the sample size.

The frequency of ECG signs combinations detected by A. Pelliccia et al. [21] is also worth mentioning: prolonged PR interval, incomplete RBBB and SEVR. In almost 7% of the examined athletes, mainly (75 %) in young people, these three ECG abnormalities were recorded. We observed a combination of “T-infantile” with incomplete RBBB in 18.75 % of cases in girls and 12.5 % in boys. In addition

to this, in boys "T-infantile" was combined with short PQ syndrome in 7.5 % of cases and in 2.5 % – with SEVR.

According to V. I. Pavlova et al., incomplete RBBB is recorded in 50 % of healthy endurance-training athletes. The presence of QRS complex of more than 0.12 seconds or left bundle branch block requires further examination to exclude organic damage to the myocardium [11].

SEVR manifested by an elevation of both J point and ST segment, is observed in 8-9% of athletes. It is necessary to differentiate between SEVR and ECG changes in acute pericarditis [11,18].

Yu. L. Venevtseva and co-authors conducted an ECG examination of 252 students, including 120 Russian-speaking and 13 foreign girls, as well as 54 Russian-speaking and 65 foreign boys. The incidence of SEVR was 5.3 % and 7.7 % in girls, respectively, and 14.8 % and 26.2 % in boys, respectively. HRV was evaluated in all students with a calculation of generally accepted indicators in sitting and standing positions. As a study result, Russian-speaking young men with SEVR showed signs of a relative increase in the parasympathetic influences: on the background of a longer average cardio interval (936.2 ± 42.6 and 809.0 ± 19.3 ms; $P = 0.022$), they had a lower LF / HF ratio (1.03 ± 0.30 and 2.33 ± 0.35 ; $P = 0.0047$), relative wave power LF% ($P = 0.012$), AMo%, autonomic equilibrium index (AEI), index of adequacy of regulatory processes (IARP), autonomic rhythm index (ARI) and SI, and higher HF relative wave power (41.1 ± 6.9 and 26.0 ± 1.9 %; $P = 0.034$), however girls showed only a tendency to such an increase due to a decrease in the LF/HF ratio and the relative power of the vasomotor LF waves in a past history, while there were no differences in orthostasis. SEVR on ECG in foreign young men may indicate an increase in sympathetic influences: the power of high-frequency HF wave in a past history was lower than in boys without this phenomenon ($P = 0.048$) with a tendency to increase in the LF/HF ratio ($P = 0.051$). There were no differences in orthostasis [3].

This way, Yu. L. Venevtseva and co-authors received a confirmation of the linkage between an increase in parasympathetic influences and SEVR in Russian-speaking young men. In the study, we also observed the association between increased PNS tone and the ECG-phenomenon "T-infantile" only in young athletes, such a relationship was not observed in girls.

E. V. Pshenichnaya and E. V. Prokhorov examined 547 teenage boys aged 15–16 years, who had come to a clinic to decide on an ability of practicing sport in sports sections, educational institutions with a high level of physical activity. A standard ECG was performed in 311 (56.9 ± 2.1 %) adolescents with identified changes during an objective examination of the cardiovascular system. In 174 (63.0 ± 2.9 %) children, cardiac arrhythmias and conduction disorders were detected: sinus tachycardia in 48 (17.4 ± 2.3 %), sinus bradycardia in 43 (15.6 ± 2.2 %), premature atrial contractions – in 34 (12.3 ± 2.0 %), premature ventricular contractions – in 37 (13.4 ± 2.1 %), atrioventricular block I – in 10 (3.6 ± 1.1 %), the WPW phenomenon – in 2 (0.7 ± 0.5 %). The spectrum of rhythm and conduction disorders and the frequency of their detection according to the standard ECG data did not fundamentally differ from the results of other authors. At the same time, during an additional 24-hour Holter monitoring for all adolescent boys with changes in

the standard ECG, heart rhythm disturbances were detected only in 51 (9.3 %) examined [12].

Young athletes with the ECG-phenomenon "T-infantile" can present with cardiomyopathy. According to L. A. Butchenko [5], the following changes were revealed on the ECG in such cases: 1) the absence of a progressive decrease in negative T-wave or a negative phase of two-phased T-wave from lead V1 to lead V4, and even an increase in the negative T-wave or negative phase of the two-phased T-wave towards lead V3; 2) the appearance in one of the leads, more often in the leads V3, V4, of a negative or a positive flat T-wave; 3) final negativization of the T-wave; 4) upward convex pattern of ST-segment elevation. The ECG signs of cardiomyopathy described in young athletes can occur in various combinations.

F. Migliore et al. [19], when examining 2765 children (1914 male and 851 female) between 8 and 18 years old (average age 13.9 ± 2.2 years), recorded T-wave inversion in the right precordial leads in 131 children, which amounted to 4.7 %. The prevalence of "T-infantile" decreased significantly with increasing age (8.4 % of children under 14 years of age compared with 1.7 % of those over 14 years of age, $P < 0.001$). Of 158 children with T-wave inversion, 4 (2.5 %) were diagnosed with cardiomyopathy, including arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle in three and hypertrophic cardiomyopathy in one. The authors suggest that T-wave inversion is a common ECG violation in hereditary heart muscle diseases, such as hypertrophic cardiomyopathy and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, which are the main causes of sudden cardiac death in young athletes.

These cardiomyopathies are genetically determined and show age-related phenotypic expression. Since the early manifestations of the disease usually occur after puberty, the persistence of T-wave inversion in post-puberty raises the problem of differential diagnosis between a developing heart muscle disease and a benign juvenile type of repolarization. In this age group, T-wave inversion, localized mainly in the right precordial leads, was documented in 5.7 % of cases, decreased significantly with age, in the puberty, and, most importantly, was a sign of arrhythmogenic right ventricular and hypertrophic cardiomyopathy, verified in 2.5 % of cases. These results showed that following the end of puberty, T-wave inversion is much less common than is widely assumed, and its persistence can indicate a heart muscle disease and a high risk of sudden cardiac death. Therefore, the post-puberty persistence of T-wave inversion in children involved in sports dictates the need for a mandatory echocardiographic examination with the aim of early preclinical verification of heart muscle pathology.

M. Papadakis et al. [20] examined 1710 adolescent athletes and 400 children not practicing sports (control group). The authors did not obtain significant differences in the overall prevalence of T-wave inversion between athletes and the control group (4 % versus 3 %; $P = 0.46$). T-wave inversion in leads V1-V3 was mainly limited to both groups over the age of 16 years. Only 0.1 % of athletes aged 16 years and older had T-wave inversions beyond V2. T-wave inversion in the inferior and / or lateral leads and deep T-wave inversion occurred infrequently in athletes (1.5 % and 0.8 %, respectively) and were associated with a high prevalence of left ventricular hypertrophy or congenital heart

anomalies. Despite an in-depth examination, no athlete was diagnosed with a cardiomyopathy.

Telesheva I. A. and co-authors analyzed 849 ECGs of children aged from 4 months to 17 years who were in a hospital with various somatic diseases in the departments of rheumatology, endocrinology, nephrology, allergology, psychoneurology. Children did not present with complaints concerning cardiological symptoms. During the examination, the authors identified 3 groups of patients in whom the following ECG phenomena were recorded: pacemaker migration (PM), SEVR, supraventricular scallop syndrome (SSS). SSS was most commonly registered, in 40 patients (5 %), PM – in 26 (3 %), and SEVR – in 16 (2 %) patients. In none of the cases was a clinically significant cardiological pathology confirmed. The researchers concluded that PM, SEVR and SSS are prognostically and clinically favorable ECG phenomena even in children with concomitant somatic pathology, and do not require further examination and treatment [15].

Thus, SEVR and “T-infantile” are more common in increased PNS tone than in other variants of autonomic tone. A combination of parasympathetic overactivity with these ECG phenomena is observed mainly in males. The phenomenon of “T-infantile” in young athletes of both sexes can be combined with an incomplete RBBB.

Conclusions

1. The prevalence of “T-infantile” among young athletes aged between 6 and 17 years was 1.50 %, 1.07 % in boys and 0.43 % in girls.

2. The highest percentage of young athletes with “T-infantile” was among 9- and 10- year-old boys and among 9-, 11- and 12-year-old girls.

3. In five (12.5 %) athletes, “T-infantile” was combined with incomplete right bundle branch block, in 3 (7.5 %) – with short PQ syndrome and in one (2.5 %) – with early repolarization syndrome.

4. The phenomenon of “T-infantile” was combined with incomplete right bundle branch block in three (18.75 %) athletes and with short QT syndrome in one (6.25 %).

5. HRV data indicate the predominance of parasympathetic influences of the autonomic nervous system in boys with the ECG phenomenon “T-infantile”, while 50 % of boys and girls with juvenile T-wave have a state of normal ANS tone.

Prospects for further research are to study the effect of exercise on the electrophysiological properties of the myocardium in athletes.

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

Надійшла до редакції / Received: 31.01.2020
Після доопрацювання / Revised: 04.02.2020
Прийнято до друку / Accepted: 17.02.2020

Information about authors:

Mykhaliuk Ye. L., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation, Sports Medicine, Physical Education and Health, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
ORCID ID: [0000-0003-3607-7619](https://orcid.org/0000-0003-3607-7619)

Syvolap V. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutic 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)

Hunina L. M., PhD, DSc, Professor, Deputy Director of the Educational and Scientific Olympic Institute of the National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Kyiv.
Potapenko M. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
Diana Al Kaddah, MD, second-year internship doctor, Department of Propedeutic Internal Medicine, Radiation Diagnostic and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Михалюк Є. Л., д-р мед. наук, професор, зав. 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.
Гунина Л. М., д-р біол. наук, професор, заступник директора Навчально-наукового олімпійського інституту, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.
Поталенко М. С., канд. мед. наук, асистент каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Діана Аль Каддах, лікар-інтерн другого року навчання на каф. пропедевтики внутрішньої медицини, променевої діагностики та променевої терапії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Михалюк Е. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. 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.

Гунина Л. М., д-р биол. наук, профессор, зам. директора Учебно-научного олимпийского института, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

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

Диана Аль Каддах, врач-интерн второго года обучения на каф. пропедевтики внутренней медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- [1] Abramova, V. R. (2006). *Morfofunktsional'nyye osobennosti adaptatsii i uroven' fizicheskoy podgotovlennosti organizma yunyh sportsmenov 11-16 let korennoogo naseleniya Respubliki Sakha (Yakutiya)* : avtoref. dis. ... kand. biol. nauk : spets. 03.00.13 [Morphological and functional features of adaptation and the level of physical fitness of the body of young athletes 11-16 years old of the indigenous population of the Republic of Sakha (Yakutia)]. Extended abstract of candidate's thesis. Tyumen State University. [in Russian].
- [2] Baevskii, R. M., & Berseneva, A. P. (1997). *Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostei organizma i risk razvitiya zabolevaniy* [Assessment of the adaptive capabilities of the body and the risk of developing diseases]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
- [3] Venetseva, Yu. L., Balko, A. S., & Mel'nikov, A. Kh. (2019). Osobennosti vegetativnogo statusa molodykh lyudey s EKG-fenomenom ranney repolyarizatsii zheludochkov serdtsa [Features of the vegetative status of young people with an ECG phenomenon of early repolarization of the ventricles of the heart]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, (4s2). 13. [in Russian].
- [4] Gorokhov, S. S. (2013). Sindrom ranney repolyarizatsii zheludochkov na EKG – sovremennoye sostoyaniye voprosa: Soobshcheniye 1. [The syndrome of early ventricular repolarization on the ECG – the current state of the issue: Message 1]. *Voyennaya meditsina*, (4), 117-124. [in Russian].

- [5] Tikhvinskii, S. B., & Khrushchev, S. V. (Eds). (1991). *Detskaya sportivnaya meditsina* [Children's sports medicine] (2nd ed.). Moscow: Meditsina. [in Russian].
- [6] Butchenko, L. A., Kushakovskii, M. S., & Zhuravleva, N. B. (1980). *Distrofiya miokarda u sportsmenov* [Myocardial dystrophy in athletes]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
- [7] Iordanskaya, F. A., Buchina, Ye. V., & Tsepikova, N. K. (2016). Vozrastnye polovye osobennosti adaptatsii serdechno-sosudistoi i vegetativno-nervnoi sistem v obespechenii rabotosposobnosti grebtsov akademistov [Age and sex characteristics of adaptation of the cardiovascular and autonomic nervous system in ensuring the health of rowers rowing]. *Vestnik sportivnoi nauki*, (3), 23-29. [in Russian].
- [8] Kurbanova, I. M. (2002). *Funktsional'noe sostoyanie vegetativnoi nervnoi i serdechno-sosudistoi sistem u yunyh sportsmenov* : dis. kand. med. nauk: 14.00.09 Pediatriya [The functional state of the autonomic nervous and cardiovascular systems in young athletes]. Extended abstract of candidate's thesis. Ivanovo State Medical Academy. [in Russian].
- [9] Mitin, M. S. (2015). Rasprostranennost' i vyrazhennost' vegetativnoi disfunktsii sredi molodykh sportsmenov [The prevalence and severity of autonomic dysfunction among young athletes]. *Nauchnyi rezul'tat. Seriya Meditsina i farmatsiya*, 1(2), 30-38. [in Russian].
- [10] Mikhaylov, V. M. (2002). *Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya metoda* [Heart rate variability: experience of the practical application of the method]. (2nd ed.). Ivanovo: Ivanovo State Medical Academy. [in Russian].
- [11] Pavlov, V. I., Pachina, A. B., Ivanova, Yu. M., & Sharoiko, M. V. (2009). Otsenka elektrokardiograficheskikh izmenenii pri dispanserizatsii sportsmenov [Assessment of electrocardiographic changes during medical examination of athletes]. *Vestnik aritmologii*, (Suppl. A), 163-164. [in Russian].
- [12] Pshenichnaya, Ye. V., & Prokhorov, Ye. V. (2019). Narusheniya ritma serdtsa u uslovno-zdorovykh mal'chikov-podrostkov predpriyzyvnogo vozrasta [Heart rhythm disturbances in conditionally healthy teenage boys of business age]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 24(Suppl.), 18. [in Russian].
- [13] Skuratova, N. A. (2010). Sportivnoye serdtse [Athletic heart]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, (2), 71-77. [in Russian].
- [14] Skuratova, N. A. (2016). Sindrom rannei repolarizatsii zheludochkov u detei i podrostkov: diagnosticheskii algoritm pri dopuske k fizicheskim nagruzkam [Early repolarization syndrome in children and adolescents: diagnostic algorithm to allow children to do physical exercise]. *Problemy zdorov'ya i ekologii*, (4), 96-100. [in Russian].
- [15] Telesheva, I. A., Makarov, L. M., & Komolyatova, V. N. (2019). Klinicheskoe znachenie nekotorykh EKG-fenomenov u detei s somaticheskoi patologiei [Clinical significance of some ECG phenomena in children with somatic pathology]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 24(Suppl.), 15. [in Russian].
- [16] Shiyan, A. V. (2005). *Osobennosti funktsional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoi sistem i vegetativnogo statusa u detei i podrostkov* : avtoref. dis. ... kand. biol. nauk: spets. 03.00.13 [Features of the functional state of the cardiovascular system and autonomic status in children and adolescents]. Extended abstract of candidate's thesis. Kuban State University of Physical Education, Sport and Tourism. [in Russian].
- [17] Sandruchchi, M. G., & Bono, G. (1966). *Elektrokardiografiya v detskom vozraste s elementami fonokardiografii i ballistokardiografii* [Electrocardiography in childhood with elements of phonocardiography and ballistic cardiography]. Moscow: Meditsina. [in Russian].
- [18] Corrado, D., Pelliccia, A., Bjornstad, H. H., Vanhees, L., Biffi, A., Borjesson, M., ... Thiene, G. (2005). Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol – Consensus statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 26(5), 516-524. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi108>
- [19] Migliore, F., Zorzi, A., Michieli, P., Marra, M. P., Siciliano, M., Rigato, I., Bauce, B., Basso, C., Toazza, D., Schiavon, M., Iliceto, S., Thiene, G., & Corrado, D. (2012). Prevalence of Cardiomyopathy in Italian Asymptomatic Children With Electrocardiographic T-Wave Inversion at Preparticipation Screening. *Circulation*, 125(3), 529-538. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.055673>
- [20] Papadakis, M., Basavarajiah, S., Rawlins, J., Edwards, C., Makan, J., Firoozi, S., Carby, L., & Sharma, S. (2009). Prevalence and significance of T-wave inversions in predominantly Caucasian adolescent athletes. *European Heart Journal*, 30(14), 1728-1735. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp164>
- [21] Pelliccia, A., Culasso, F., Di Paolo, F. M., Accettura, D., Cantore, R., Castagna, W., ... Di Luigi, L. (2007). Prevalence of abnormal electrocardiograms in a large, unselected population undergoing pre-participation cardiovascular screening. *European Heart Journal*, 28(16), 2006-2010. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm219>
- [22] Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Circulation*, 93(5), 1043-1065.
- [23] Ziegler, R. F. (1951). *Electrocardiographic Studies in Normal Infants and Children*. Springfield, Illinois, Charles C Thomas Publisher.
- [24] Zuckermann, R. (1959). *Grundri und Atlas der Electrocardiographie*. Leipzig: Verlag Georg Thieme.

Забезпеченість вітаміном D у дітей із назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

Л. В. Гребенюк

Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – визначити особливості забезпеченості вітаміном D у дітей із назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби для поліпшення профілактики розвитку хронічного тонзиліту.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 88 дітей, середній вік яких становив $4,60 \pm 0,14$ року. Пацієнтів поділили на 3 групи: 1 група (основна) – 22 особи з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) та хронічним тонзилітом (ХТ), 2 група – 22 особи з ХТ без ГЕРХ, 3 група – 22 дитини з ГЕРХ без ХТ. Група контролю (4 група) – 22 дитини без патологій з боку шлунково-кишкового тракту та ЛОР-органів. Між групами дослідження не було вірогідних відмінностей за статтю пацієнтів.

Аналіз забезпеченості дітей вітаміном D виконали імуноферментним методом з використанням набору реактивів «25 OH Vitamin Total ELISA» виробництва фірми DAsource ImmunoAssays S.A. (Бельгія), «1,25-Dihydroxy Vitamin D EIA» виробництва фірми Immunodiagnostic Systems Limited (Великобританія), «Vitamin-D-Bindungsprotein ELISA kit» виробництва фірми Immunodiagnostik AG (ФРН). Результати статистично опрацьовані з використанням програм Microsoft Office Excel і Statistica 13.

Результати. Встановили, що для всіх дітей 1 групи притаманний дефіцит вітаміну D, для 9 % – важкий дефіцит вітаміну D (менше ніж 10 нг/мл). 3-поміж дітей 2 групи дефіцит вітаміну D встановили у 86,4 % осіб. У 3 групі дефіцит вітаміну D притаманний тільки 4,5 % дітей, а у 91,0 % визначили його недостатній рівень. У дітей контрольної групи дефіцит вітаміну D не діагностували, для 86,4 % притаманний недостатній рівень вітаміну D, у 13,6 % осіб рівень вітаміну D достатній. Середні показники рівня 25(OH)D3 у групах дослідження вірогідно нижчі, ніж у дітей групи контролю, а в дітей 1 групи показники нижчі, ніж у дітей інших груп ($p = 0,00001$). У дітей із назофарингеальними проявами ГЕРХ реєстрували нижчі показники 25(OH)D3, ніж у дітей 2 групи ($13,05 \pm 0,55$ проти $17,91 \pm 0,45$, $p = 0,00001$). Дослідження рівня 1,25(OH)2D показало, що в усіх дітей груп дослідження показники вірогідно вищі, ніж у дітей групи контролю. У дітей 1 групи показники вірогідно вищі ($142,28 \pm 6,99$), ніж у дітей групи контролю ($46,38 \pm 2,61$, $p = 0,00001$) та дітей інших груп ($76,63 \pm 1,73$ та $109,06 \pm 4,68$ відповідно, $p = 0,00001$). У дітей 1 групи спостерігали негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D ($r = -0,52$, $p = 0,01$). У дітей 3 групи та групи контролю визначили позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = 0,63$, $p = 0,0016$ та $r = 0,66$, $p = 0,0009$ відповідно). За результатами дослідження рівня вітаміну D зв'язувального білка не виявили вірогідні відмінності за групами та з групою контролю. Не встановили кореляційний зв'язок між рівнями 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D та рівнем D зв'язувального білка, що не суперечить відомостям фахової літератури.

Висновки. У пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та хронічним тонзилітом (1–3 групи) спостерігали знижений рівень вітаміну D, який мав зв'язок із ненасиченням плода вітаміном D в антенатальному періоді. Результати дослідження, як і відомості наукової літератури, показали: майже в 90 % дітей спостерігали недостатню забезпеченість вітаміном D. У 93 % дітей із хронічним тонзилітом незалежно від наявності ГЕРХ визначили дефіцит вітаміну D. У дітей із ГЕРХ визначили нижчий рівень вітаміну D щодо дітей групи контролю. Ще нижчий рівень 25(OH)D3 реєстрували в дітей із назофарингеальними проявами ГЕРХ, що може вказувати на вплив дефіциту вітаміну D на розвиток цієї патології.

Ключові слова:

гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічний тонзиліт, діти, 25(OH)D3, 1,25(OH)2D, вітамін D зв'язувальний білок.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 363-370

*E-mail: larisavasilevna@gmail.com

Vitamin D status in children with nasopharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease

L. V. Hrebeniuk

The aim of the study is to estimate the peculiarities of vitamin D status in children with nasopharyngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease to improve the prevention of chronic tonsillitis.

Materials and methods. Eighty-eight children with an average age of 4.60 ± 0.14 years were enrolled into the study. The patients were divided into three groups: group 1 (treatment group) comprised 22 people with gastroesophageal reflux disease (GERD) and chronic tonsillitis (CT); group 2 consisted of 22 people having CT without GERD, and group 3 included 22 children with GERD but without CT. The control group (group 4) included 22 children without gastrointestinal and ENT pathologies. There were no any significant sex differences among children from all the groups. The analysis of vitamin D status in children was performed. The results were statistically processed by means of Microsoft Office Excel and Statistica 13 software.

Results. It has been found that vitamin D deficiency was common for all group 1 children, and 9 % of them had severe vitamin D deficiency (less than 10 ng/ml). Deficiency of vitamin D was observed in 86.4 % of group 2 children. Only 4.5 % of group 3 children demonstrated vitamin D deficiency, and insufficient level of vitamin D was revealed in 91.0 % of children. Vitamin D deficiency was not detected in the control group children, 86.4 % of whom demonstrated insufficient vitamin D level, and 13.6 % had sufficient vitamin D level. The average 25(OH)D3 level in the studied groups was significantly lower than in children from the control group, and that was lower in group 1 children than in children from other studied groups ($P = 0.00001$). Children with nasopharyngeal manifestations of GERD demonstrated lower levels of 25(OH)D3 than group 2 children (13.05 ± 0.55 compared to 17.91 ± 0.45 , $P = 0.00001$). The study of 1.25(OH)2D level has confirmed that it was significantly higher in children of all the studied groups than that in the control group. The indicators of group 1 children were significantly higher (142.28 ± 6.99) than those of the control group children (46.38 ± 2.61 , $P = 0.00001$) and children from other studied groups (76.63 ± 1.73 and 109.06 ± 4.68 , $P = 0.00001$, respectively). It has been identified that there was a negative correlation between 25(OH)D3 and 1.25(OH)D2 levels ($r = -0.52$,

Key words:

gastroesophageal reflux disease, tonsillitis, children, 25(OH)D3, 1,25(OH)2D, vitamin D-binding protein.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 363-370

$P = 0.01$). Positive correlation between these indicators ($r = 0.63$, $P = 0.0016$ and $r = 0.66$, $P = 0.0009$, respectively) was revealed in group 3 children. According to the results of vitamin D-binding protein level study, no significant differences were found both among the studied groups and the control group. Besides, no correlation was defined between levels of 25(OH)D3 and vitamin D-binding protein, as well as between 1.25(OH)2D and vitamin D-binding protein, which is compatible with the literature data.

Conclusions. Patients with gastroesophageal reflux disease and chronic tonsillitis (groups 1–3) experienced a decreased level of vitamin D, which was associated with vitamin D undersaturation in the antenatal period. In addition, our results have shown that nearly 90 % of children experienced a deficiency in vitamin D as in the literature data. In 93 % of children with chronic tonsillitis, deficiency of vitamin D was observed regardless of the GERD presence. In children with GERD, a low level of vitamin D was determined comparing to the children of the control group. However, a lower level of 25(OH)D3 was reported in children with nasopharyngeal manifestations of GERD, which may indicate the impact of vitamin D deficiency on the development of this pathology.

Ключевые слова:
гастроэзофаге-
альная рефлюксная
болезнь,
хронический
тонзиллит, дети,
25(OH)D3,
1,25(OH)2D,
витамин D
связывающий
белок.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 363-370

Обеспеченность витамином D у детей с назофарингеальными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Л. В. Гребенюк

Цель работы – определить особенности обеспеченности витамином D у детей с назофарингеальными проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни для улучшения профилактики развития хронического тонзиллита.

Материалы и методы. В исследование включили 88 детей, средний возраст которых составлял $4,60 \pm 0,14$ года. Пациентов поделили на 3 группы: 1 группа (основная) – 22 ребенка с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и хроническим тонзиллитом (ХТ), 2 группа – 22 человека с ХТ без ГЭРБ, 3 группа – 22 ребенка с ГЭРБ без ХТ. Группу контроля (4 группа) составили 22 ребенка без патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и ЛОР-органов. Между группами не было существенных отличий по полу пациентов.

Проанализировали обеспеченность детей витамином D. Результаты статистически обработаны с использованием программ Microsoft Office Excel и Statistica 13.

Результаты. Установлено, что для всех детей 1 группы присущ дефицит витамина D, для 9 % – тяжелый дефицит витамина D (ниже 10 нг/мл). Во 2 группе дефицит витамина D установлен в 86,4 % детей. В 3 группе дефицит витамина D обнаружен только у 4,5 % детей, у 91,0 % – недостаточный уровень. У детей контрольной группы дефицит витамина D не установлен, для 86,4 % присущ недостаточный уровень витамина D, в 13,6 % случаев уровень витамина D достаточен. Средние показатели уровня 25(OH)D3 в исследуемых группах достоверно ниже, чем у детей группы контроля, а у детей 1 группы показатели ниже, чем у детей других групп ($p = 0,00001$). У детей с назофарингеальными проявлениями ГЭРБ регистрировали более низкие показатели 25(OH)D3, чем у детей 2 группы ($13,05 \pm 0,55$ против $17,91 \pm 0,45$, $p = 0,00001$). Исследование уровня 1,25(OH)2D показало: у всех детей исследуемых групп показатели достоверно выше, чем у детей группы контроля. У детей 1 группы показатели достоверно выше ($142,28 \pm 6,99$), чем у детей группы контроля ($46,38 \pm 2,61$, $p = 0,00001$) и у детей других групп ($76,63 \pm 1,73$ и $109,06 \pm 4,68$ соответственно, $p = 0,00001$). У детей 1 группы установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем 25(OH)D3 и 1,25(OH)2D ($r = -0,52$, $p = 0,01$). У детей 3 группы и группы контроля определена положительная корреляционная связь между данными показателями ($r = 0,63$, $p = 0,0016$ и $r = 0,66$, $p = 0,0009$ соответственно). По результатам исследования уровня витамин D связывающего белка не установили достоверные различия по группам и с группой контроля. Не обнаружена также корреляционная связь между уровнями 25(OH)D3 и 1,25(OH)2D и витамин D связывающим белком, что не противоречит данным научной литературы.

Выводы. У пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и хроническим тонзиллитом (1–3 группы) наблюдали пониженный уровень витамина D, который имел связь с ненасыщением плода витамином D в антенатальном периоде. Результаты исследования, как и данные специализированной литературы, показали: почти у 90 % детей наблюдали недостаточную обеспеченность витамином D. У 93 % детей с хроническим тонзиллитом независимо от наличия ГЭРБ диагностировали дефицит витамина D. У детей с ГЭРБ определили низкий уровень витамина D относительно детей группы контроля. Однако более низкий уровень 25(OH)D3 зарегистрировали у детей с назофарингеальными проявлениями ГЭРБ, что может указывать на влияние дефицита витамина D на развитие этой патологии.

В останні два десятиліття вітамін D привернув чималий клінічний та академічний інтерес. Доведена роль вітаміну D у збільшенні ризику розвитку різних захворювань, крім його встановленої функції в метаболізмі кісток і гомеостазі кальцію [1].

Описана важлива роль вітаміну D у функціонуванні травної системи. Виявили, що низький рівень активної форми вітаміну D (25(OH)D3) пов'язаний зі зниженням евакуаторної функції шлунка, його здуттям і схильністю до закріпів або «підразненого кишечника». Доведено, що вітамін D зв'язується з багатьма тканинами-мішенями в травній системі, як-от з епітеліальними клітинами слизової оболонки ротової порожнини та впливає на

роботу м'язових клітин, зокрема верхнього та нижнього стравохідного сфінктерів [2], а також знижує засвоєння магнію і кальцію, які беруть участь у регуляції скоротливої функції м'язових клітин [3]. Отже, нестача вітаміну D в організмі може порушити функціонування та викликати розслаблення м'язових клітин, що може спричинити закид шлункового та дуоденального вмісту в стравохід і зумовити формування гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). За наявності високих патологічних рефлюксів кислотний чи лужний рефлюктат змінює стан назоларингофарингеальної зони.

Лікарі різних спеціальностей інколи ігнорують назофарингеальні симптоми ГЕРХ, але у структурі

захворювань дихальних шляхів цей синдром є дуже важливим [4]. Детальне вивчення причин формування рецидивів захворювання мигдаликів і формування хронічного тонзиліту дало можливість клініцистам Європи та Америки вважати, що до формування тонзиліту може також призводити ГЕРХ у зв'язку з близьким анатомічним положенням ротоглотки та шлунково-кишкового тракту [5]. За наявності високого рефлюксу (кислотного чи лужного) можуть змінюватись умови формування біоплівки мигдаликів, зумовлюючи формування хронічного запального процесу.

Встановлено, що молекула рецептора вітаміну D взаємодіє з ДНК 2727 генів. Питання щодо поширеності дефіциту вітаміну D у світі добре вивчене. За наявними даними можна зробити висновок про повномасштабну пандемію гіповітамінозу D [6].

Відомо, що рецептор вітаміну D впливає на вироблення антимікробних пептидів, які є ендogenousними «антибіотиками», підтримують імунітет шкіри та інших епітеліальних поверхонь [7]. Зниження рівня вітаміну D призводить до зменшення експресії антимікробних пептидів, зокрема кателіцидинів і бета-дефензинів. Вважають, що вітамін D може мати профілактичний вплив на формування бактеріальної біоплівки при рецидивному тонзиліфарингіті [8,9].

Усвідомлення наведених відомостей важливе, оскільки повторні респіраторні інфекції, особливо в дітей раннього віку, є актуальною проблемою для педіатрів. Останніми роками зберігається тенденція до збільшення захворюваності органів лімфоноутворення кільця – периферичного органа імунітету. Поширеність цієї патології у світі становить 2–15 % від усього населення [5]. Хвороба особливо поширена серед дітей – 50 % пацієнтів віком від 5 до 15 років, найчастіше – у ранньому шкільному віці [10]. Такі хворі становлять суттєву частку амбулаторних пацієнтів отоларингологів і педіатрів (за даними Medical Data Management) [11].

Циркуляція метаболітів (25(OH)D3 та 1,25(OH)2D) здійснюється за участю білків. Велика частина (85–90 %) 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D, щор циркулюють тісно пов'язана з вітамін D зв'язувальним білком (ВДЗБ) – α 2-глобуліном, який є одним із ліганд-специфічних переносників стероїдних гормонів, менша кількість (10–15 %) пов'язана з альбуміном. Менше ніж 1 % вітаміну D, що циркулює, є у вільній, незв'язаній формі. За даними Anders H. Berg, Ishir Bhan et al, підвищення активності ВДЗБ може бути регуляторним механізмом, що покликаний активно запобігати надмірній передачі сигналів та активації рецептора вітаміну D, а також підтримувати мінерали та відповідні гормони в гомеостатичному балансі [12]. Раніше вважали, що ВДЗБ регулює тільки кількість вільного 25(OH)D3, доступного у кровотоці, але виявили важливу транспортну систему, що впливає на метаболізм вітаміну D [13].

Наявні докази, що запальні стани знижують концентрацію ВДЗБ, а це призводить до збільшення кількості вільних метаболітів [14,15]. Тому окремі роботи (Н. Б. Зелінська, 2017) вказують на доцільність визначення рівня ВДЗБ у пацієнтів із запальними захворюваннями. Отже, для визначення забезпеченості організму вітаміном D потрібно аналізувати і показники 25(OH)D3, 1,25(OH)2D, і показники ВДЗБ [16].

Розвиток хронічного запалення лімфоноутворення кільця може бути пов'язаний зі зниженим рівнем вітаміну D як модулятора імунних реакцій, а також із впливом рефлюкату при ГЕРХ на мікробіоценоз слизових оболонок.

Мета роботи

Визначити особливості забезпеченості вітаміном D у дітей із назофарингеальними проявами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби для поліпшення профілактики розвитку хронічного тонзиліту.

Матеріали і методи дослідження

Після підписання інформованої згоди в дослідження залучили 88 дітей дошкільного віку з Запорізької області та м. Запоріжжя, які перебували на стаціонарному лікуванні в отоларингологічному та гастроентерологічному відділенні КУ «Запорізька міська багатопрофільна дитяча лікарня № 5».

Середній вік дітей – $4,60 \pm 0,14$ року. Пацієнтів поділили на 3 групи: 1 група (основна) – 22 особи з ГЕРХ і хронічним тонзилітом (ХТ), 2 група – 22 хворих із хронічним тонзилітом без ГЕРХ, 3 група – 22 дитини з ГЕРХ без ХТ. Група контролю (4 група) – 22 дитини без патології з боку шлунково-кишкового тракту та ЛОР-органів. Між групами дослідження не було вірогідних відмінностей за статтю пацієнтів.

ГЕРХ діагностували на підставі наявності відповідних стравохідних симптомів: печії, регургітації, дисфагії, відрижки, відчуття «клубка» в горлі та підтверджували добовим моніторингом рН у стравоході у клінічних умовах на базі КУ «ЗМБДЛ № 5» в ендоскопічному відділенні за допомогою апарата ацидогастрограф АГ-1рН-М (виробник ТОВ «Старт», Україна). Для внутрішньостравохідного рН-моніторингу використовували трансназальне розташування мікросонда протягом 16–24 годин. Датчик мікросонда розташовували за 5 см у проксимальному напрямі від шлунково-стравохідного переходу. Діагностували наявність або відсутність патологічних рефлюксів згідно з класифікацією T. R. DeMeester (1993).

Діагноз хронічний тонзиліт встановлювали за наявності 2 і більше місцевих ознак згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 449 від 25.06.2009, які включали повторні ангіни, субфебрилітет, метатонзиллярні ускладнення та місцеві прояви захворювання: рубцеві спайки між мигдаликами та піднебінними дужками, розрихлені або рубцево змінені та ущільнені мигдалики, кісти мигдаликів, рідкий гній у лакунах мигдаликів, симптом Гізе, симптом Зака, симптом Преображенського та регіонарний лімфаденіт.

Забезпеченість вітаміном D встановлювали шляхом визначення концентрації 25(OH)D3, 1,25(OH)2D і вітаміну D зв'язувального білка. Аналіз виконали імуноферментним методом, використовуючи набір реактивів «25 OH Vitamin Total ELISA» виробництва фірми DIALsource ImmunoAssays S.A. (Бельгія), «1,25-Dihydroxy Vitamin D EIA» виробництва фірми Immunodiagnostic Systems Limited (Великобританія), «Vitamin-D-Bindungsprotein ELISA kit» виробництва

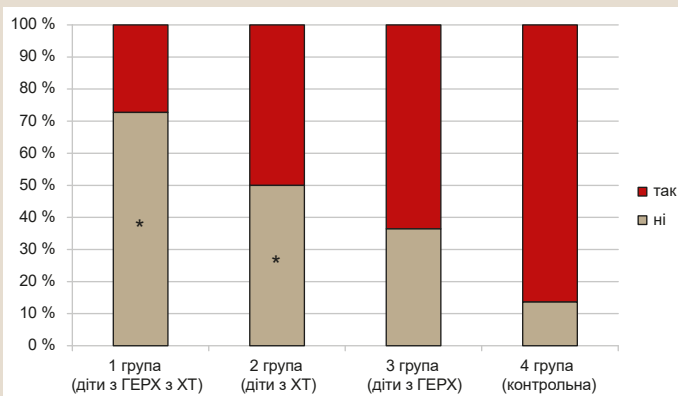


Рис. 1. Вживання вітаміну D матерями обстежених дітей під час вагітності.

*: вірогідна різниця щодо групи контролю ($p < 0,05$).

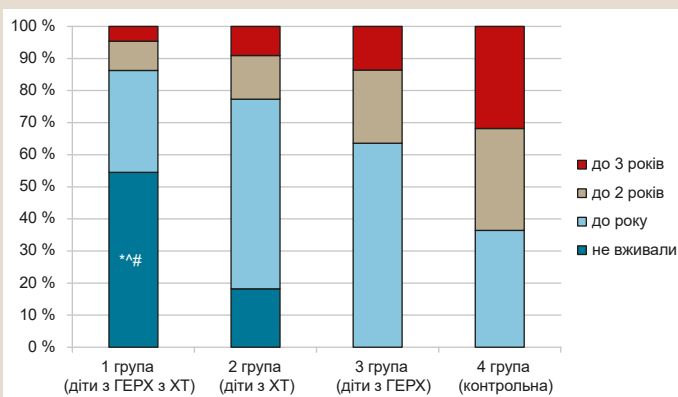


Рис. 2. Вживання вітаміну D дітьми груп дослідження в перші 3 роки.

*: вірогідна різниця щодо групи контролю ($p < 0,05$); ^: вірогідна різниця з 2 групою ($p < 0,05$); #: вірогідна різниця з 3 групою ($p < 0,05$).

фірми Immunodiagnostik AG (ФРН) на базі навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету.

Оцінювання вітаміну D статусу виконали за рекомендаціями Європейського ендокринологічного товариства (M. F. Holick, 2011): дефіцит вітаміну D встановлювали при рівні у крові його активного метаболіту 25(OH)D3 менше ніж 20 нг/мл (<50 нмоль/л), недостатність вітаміну D визначали, якщо рівень у крові 25(OH)D3 дорівнював 21–29 нг/мл (50–75 нмоль/л).

Результати статистично опрацьовані з використанням програм Microsoft Office Excel і Statistica 13. Аналіз нормальності розподілу показників виконали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Результати наведені як середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (m) у випадку нормального розподілу ознак та як медіана (Me) та інтерквартильний розмах [Q25; Q75] у разі розподілу, що відмінний від нормального. Якісні ознаки наведені як абсолютні частоти і відсотки. Кількісні показники у групах порівнювали, застосовуючи U-критерій Манна–Уїтні, якісні – за допомогою двостороннього критерію Фішера. Для визначення взаємозв'язку між дією фактора й формуванням дефіциту вітаміну D і розвитком захворювання розраховували показники відносного ризику (ВР) і відношення шансів (ВШ) та їхній довірчий інтервал.

Результати

За даними анамнезу життя визначили, що в 72,7 % дітей 1 групи матері під час вагітності не отримували вітаміну D додатково, що вірогідно частіше, ніж у дітей 3 групи ($p = 0,03$) та групи контролю ($p = 0,003$) (рис. 1). 50 % матерів дітей 2 групи із XT без патологічних рефлюксів також не отримували вітаміну D під

Таблиця 1. Забезпеченість вітаміном D в обстежених дітей

Рівень 25(OH)D3	1 група (ГЕРХ і XT), n = 22		2 група (XT), n = 22		3 група (ГЕРХ), n = 22		Група контролю, n = 22	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<10 нг/мл	2	9,1	0	0	0		0	0
11–19 нг/мл	20	90,9 [^]	19	86,4 [^]	1	4,5	0	0
20–29 нг/мл	0	0	3	13,6	20	91,0	19	86,4
>30 нг/мл	0	0	0	0	1	4,5	3	13,6

*: вірогідна різниця щодо групи контролю; ^: вірогідна різниця щодо 3 групи.

Таблиця 2. Вплив факторів (відсутність вживання вітаміну D під час вагітності та відсутність вживання вітаміну D після народження та після першого року життя) на розвиток патології в дітей груп дослідження

Групи дослідження	Відсутність вживання вітаміну D під час вагітності			Відсутність вживання вітаміну D після народження та після першого року життя		
	ВШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)	p	ВШ (95 % ДІ)	ВР (95 % ДІ)	p
1 група (n = 22)	16,89 (3,63–78,56)	3,51 (1,70–7,24)	0,0007	11,08 (2,48–49,46)	3,99 (1,39–11,46)	0,01
2 група (n = 22)	6,33 (1,45–27,74)	2,14 (1,24–3,69)	0,006	5,95 (1,58–22,33)	2,58 (1,16–5,75)	0,02
3 група (n = 22)	3,62 (0,81–16,15)	1,71 (1,00–2,93)	0,05	3,06 (0,89–10,46)	1,75 (0,93–3,31)	0,08

Таблиця 3. Рівень метаболітів вітаміну D у сироватці крові дітей, яких обстежили

Показник, одиниці вимірювання	1 група (ГЕРХ і XT), n = 22	2 група (XT), n = 22	3 група (ГЕРХ), n = 22	4 група (контроль), n = 22
25(OH)D3, нг/мл	13,05 ± 0,55 [^] #	17,91 ± 0,45 [*]	22,23 ± 0,82 [*]	25,46 ± 0,68
1,25(OH)2D, пг/мл	142,28 ± 6,99 [^] #	76,63 ± 1,73 [*]	109,06 ± 4,68 [*]	46,38 ± 2,61
Вітаміну D зв'язувальний білок, нг/мл	38,61 ± 4,94	37,50 ± 4,69	32,80 ± 3,49	31,29 ± 2,88

*: вірогідна різниця щодо групи контролю ($p < 0,05$); ^: вірогідна різниця щодо 2 групи ($p < 0,05$); #: вірогідна різниця щодо 3 групи ($p < 0,05$).

час вагітності, що вірогідно частіше, ніж у дітей групи контролю ($p = 0,02$).

Не отримувала вітамін D понад половина дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом – вірогідно частіше, ніж діти з хронічним тонзилітом без ГЕРХ (54,5 % проти 18,2 %, $p = 0,02$) (рис. 2). 3-поміж дітей 1 групи 31,8 % отримували вітамін D до року, тільки 1 дитина – до 3 років. Серед дітей 2 групи також більшість дітей отримувала вітамін D до року, тільки 2 дитини – до 3 років. У 3 групі та групі контролю дітей, які не отримували вітамін D, не було. Проте 2/3 дітей із ГЕРХ без ЛОР-патології отримували вітамін D лише до року, а така ж кількість дітей групи контролю отримувала його до 2–3 років.

Аналіз рівня 25(OH)D3 показав: для всіх дітей із ГЕРХ із назофарингеальними проявами та більшості дітей із ЛОР-патологією без ГЕРХ притаманний дефіцит вітаміну D (табл. 1). Серед дітей із ГЕРХ без назофарингеальних проявів дефіцит вітаміну D притаманний тільки для 4,5 %, у 91,0 % визначили його недостатній рівень. Отже, дефіцит вітаміну D зареєстрований у групах дітей за наявності ЛОР патології (1 та 2 групи), що може вказувати на вплив цього фактора на розвиток патології з боку носоглотки.

За даними фахової літератури, вживання вітаміну D під час вагітності запобігає розвитку інфекційної патології з боку дихальних шляхів у дітей. Визначили, що майже в усіх дітей груп дослідження зареєстровано недостатній рівень і дефіцит вітаміну D, а за даними анамнезу більшість матерів не вживала під час вагітності вітамін D, більшість дітей не отримувала вітамін D взагалі або вживали тільки впродовж першого року від народження. Визначили відносний ризик та відношення шансів розвитку ГЕРХ із назофарингеальними проявами в дітей залежно від наявності цих факторів (табл. 2).

Встановлено, що ці фактори мають значущий вплив на розвиток ГЕРХ із назофарингеальними проявами, дещо менший вплив – на розвиток ЛОР-патології в дітей без ГЕРХ. За даними, що наведені в таблиці 2, відсутність вживання вітаміну D вагітною та відсутність вживання вітаміну D дитиною взагалі та після першого року життя збільшують ризик розвитку ГЕРХ із назофарингеальними проявами в 3,51 та 3,99 рази відповідно. Але ці фактори не збільшують ризик розвитку ГЕРХ без ЛОР-патології ($p \geq 0,05$), а збільшують ризик розвитку патології з боку ЛОР-органів більш ніж удвічі ($p < 0,05$).

Аналіз рівня метаболітів вітаміну D у сироватці крові показав: для дітей із ГЕРХ притаманні вірогідно нижчі рівні 25(OH)D3, ніж у дітей групи контролю (табл. 3, рис. 3). Визначили також, що в дітей із назофарингеальними проявами ГЕРХ (1 група) показники 25(OH)D3 нижчі, ніж у дітей інших груп дослідження ($p = 0,00001$).

Так, рівень 25(OH)D3 вірогідно відрізнявся в дітей із хронічним тонзилітом залежно від наявності ГЕРХ. У дітей із ГЕРХ і хронічним тонзилітом зареєстрували нижчі показники 25-гідроксивітаміну D, ніж у дітей 2 групи ($13,05 \pm 0,55$ проти $17,91 \pm 0,45$, $p = 0,00001$).

Дослідження рівня 1,25(OH)2D показало: в усіх дітей із груп дослідження показники вірогідно вищі, ніж у дітей групи контролю (табл. 3, рис. 4). У дітей 1 групи

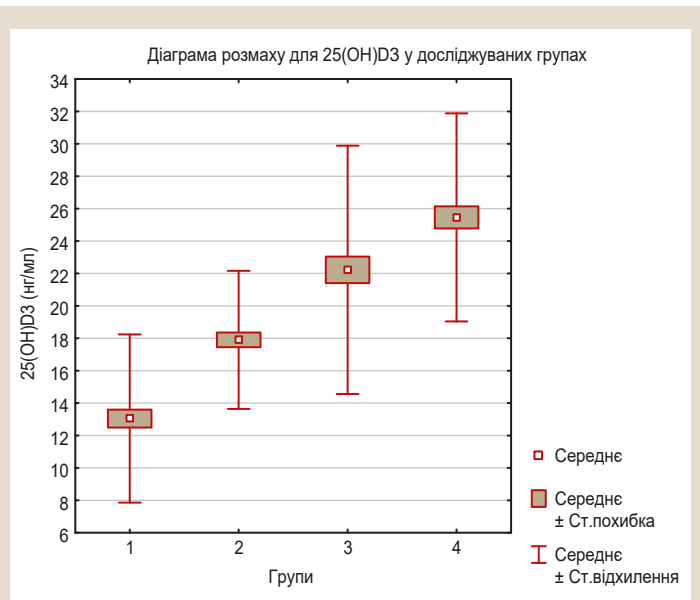


Рис. 3. Рівень 25(OH)D3 у сироватці крові дітей, яких обстежили.

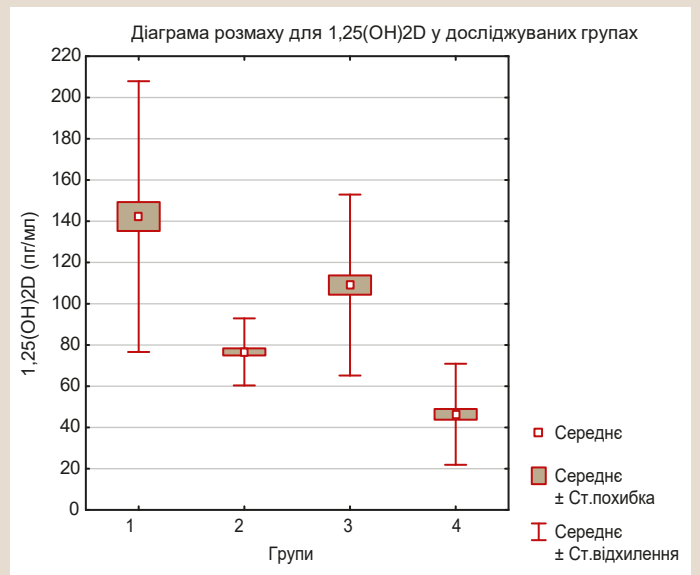


Рис. 4. Рівень 1,25(OH)2D у сироватці крові дітей, яких обстежили.

показники також вірогідно вищі ($142,28 \pm 6,99$) не тільки щодо дітей групи контролю ($46,38 \pm 2,61$, $p = 0,00001$), але й щодо інших груп дослідження ($76,63 \pm 1,73$ та $109,06 \pm 4,68$ відповідно, $p = 0,00001$).

За результатами дослідження, в дітей 1 групи наявний негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D ($r = -0,52$, $p = 0,01$) (рис. 5).

У дітей 2 і 3 груп і групи контролю визначили позитивний кореляційний зв'язок між цими показниками ($r = 0,43$, $p = 0,04$; $r = 0,63$, $p = 0,0016$ та $r = 0,66$, $p = 0,0009$ відповідно) (рис. 6, 7, 8).

У результаті дослідження рівня ВДЗБ не визначили вірогідні відмінності за групами та з групою контролю (табл. 3, рис. 9).

Не встановили також кореляційний зв'язок між рівнями 25(OH)D3 і ВДЗБ і 1,25(OH)2D та ВДЗБ.

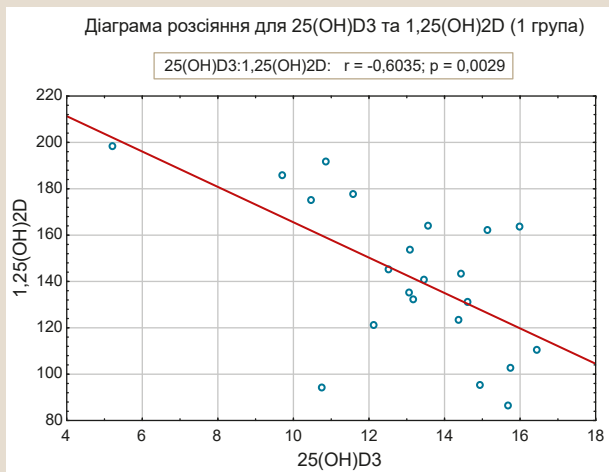


Рис. 5. Визначення зв'язку між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D у дітей із тонзилофарингеальними проявами ГЕРХ.

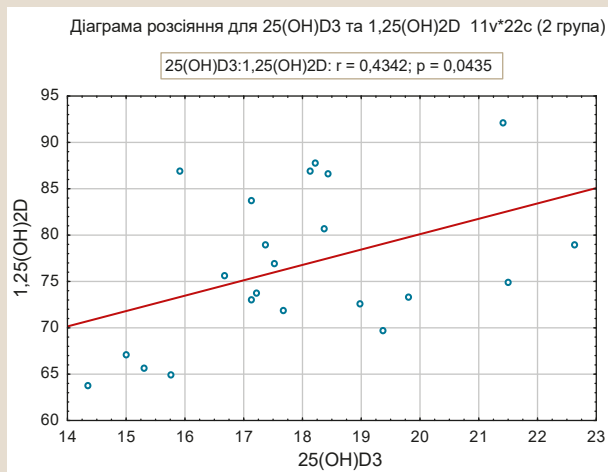


Рис. 6. Визначення зв'язку між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D у дітей із хронічним тонзилітом (2 група).

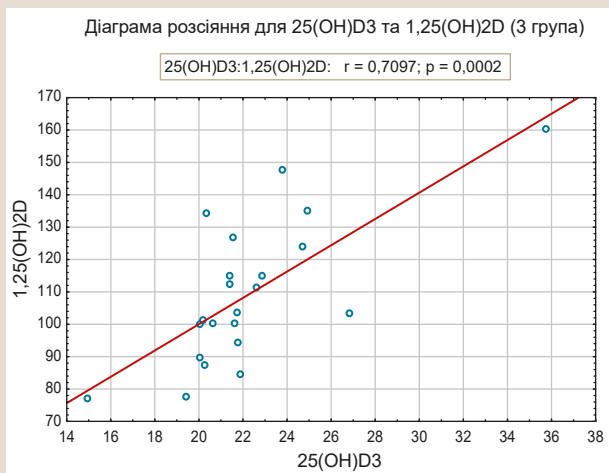


Рис. 7. Визначення зв'язку між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D у дітей із ГЕРХ без ЛОР-патології (3 група).

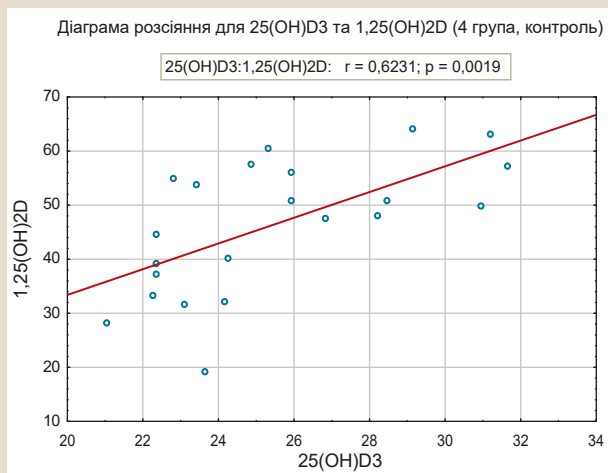


Рис. 8. Визначення зв'язку між рівнем 25(OH)D3 і 1,25(OH)2D у дітей групи контролю (4 група).

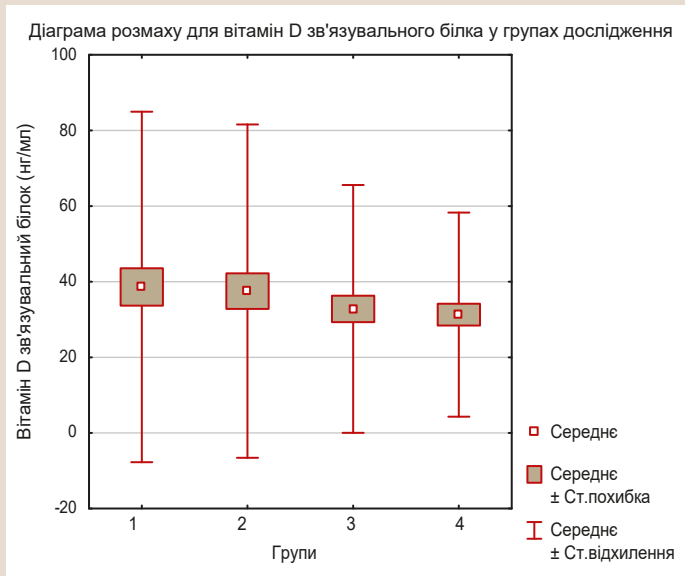


Рис. 9. Рівень вітаміну D зв'язувального білка у сироватці крові дітей, яких обстежили.

Обговорення

Виявили, що для всіх дітей із ГЕРХ і назофарингеальними проявами, а також для більшості дітей із ЛОР-патологією без ГЕРХ притаманний дефіцит вітаміну D, у 91,0 % дітей із ГЕРХ без назофарингеальних проявів визначили його недостатній рівень. Отже, дефіцит вітаміну D зареєстрували у групах дітей за наявності ЛОР-патології, що може вказувати на вплив цього фактора на розвиток патології з боку носоглотки.

За даними фахової літератури, вживання вітаміну D під час вагітності запобігає розвитку інфекційної патології з боку дихальних шляхів у дітей. Визначили, що майже в усіх дітей із груп дослідження зареєстрували недостатній рівень і дефіцит вітаміну D; за даними анамнезу, більшість матерів не вживала під час вагітності вітаміну D і більшість дітей не отримувала вітаміну D взагалі або вживала тільки впродовж першого року від народження.

Встановили, що ці фактори мають значущий вплив на розвиток ГЕРХ із назофарингеальними проявами. Так, відсутність вживання вітаміну D вагітною та відсутність вживання вітаміну D взагалі дитиною та після

першого року життя збільшують ризик розвитку ГЕРХ із назофарингеальними проявами в 3,51 та 3,99 раза відповідно. Втім ці фактори не збільшують ризик розвитку ГЕРХ без ЛОР-патології ($p \geq 0,05$), а збільшують ризик розвитку патології з боку ЛОР органів більш ніж удвічі ($p < 0,05$). Ці дані можуть підтвердити профілактичну роль вітаміну D у випадку приймання його під час вагітності та протягом перших 3 років життя дитини не тільки на функцію м'язових клітин травної системи, але й на розвиток інфекції носоглотки.

Аналіз рівня метаболітів вітаміну D у сироватці крові показав: дітям із ГЕРХ притаманні вірогідно нижчі рівні 25(OH)D3, ніж дітям групи контролю, а за наявності назофарингеальних проявів ГЕРХ показники 25(OH)D3 вірогідно нижчі, ніж у дітей інших груп дослідження. Особливість дітей із ГЕРХ із назофарингеальними проявами – вірогідно вищі показники 1,25(OH)2D.

За даними багатьох досліджень, нижчі рівні 25(OH)D3 не корелюють із меншими рівнями 1,25(OH)2D. Це пов'язано з тим, що концентрація 25(OH)D3 набагато вища, ніж концентрація 1,25(OH)2D. Тому навіть при низьких рівнях 25(OH)D3 у крові наявна кількість дає змогу підтримувати концентрацію 1,25(OH)2D на достатньому рівні.

Циркуляція більшої частини метаболітів вітаміну D (25(OH)D3 і 1,25(OH)2D) здійснюється за участю вітаміну D зв'язувального білка. Є докази, що запальні стани знижують концентрацію ВДЗБ, призводячи до збільшення кількості вільних метаболітів [14,15]. Тому окремі дослідники (Н. Б. Зелінська, 2017) вказують на доцільність визначення рівня ВДЗБ у пацієнтів із запальними захворюваннями. За нашими даними, рівень ВДЗБ не відрізнявся за групами і щодо групи контролю та не корелював із 25(OH)D3 та 1,25(OH)2D. Ці результати підтверджують попередні дослідження, згідно з ними рівень вітаміну D не регулює рівень ВДЗБ прямо, і рівень ВДЗБ не змінюється під час лікування вітаміном D (Н. J. Talib, 2015). Не виявили значущу кореляцію між рівнями 25(OH)D3 і ВДЗБ (Jennifer S. Sonderman, 2012, Marta Kalousova, 2015). Результати вказують на відсутність впливу цього показника на зміну рівня метаболітів вітаміну D, а їхній низький рівень пов'язаний із недостатнім надходженням вітаміну D.

Висновки

1. Для всіх дітей з ГЕРХ із назофарингеальними проявами та більшості (86,4 %) дітей із ЛОР-патологією без ГЕРХ притаманний дефіцит вітаміну D. 3-поміж дітей із ГЕРХ без назофарингеальних проявів дефіцит вітаміну D притаманний лише для 4,5%, у 91,0 % визначили його недостатній рівень.

2. Відсутність вживання вітаміну D вагітною і відсутність вживання вітаміну D дитиною взагалі та після першого року життя збільшують ризик розвитку ГЕРХ із назофарингеальними проявами в 3,51 і 3,99 раза відповідно.

3. У дітей із назофарингеальними проявами ГЕРХ показники 25(OH)D3 нижчі ($13,05 \pm 0,55$ нг/мл), а показники 1,25(OH)2D вірогідно вищі ($142,28 \pm 6,99$), ніж у дітей із ГЕРХ без екстраезофагеальних проявів з боку ЛОР-органів ($p = 0,00001$). Це може вказувати на вплив дефіциту вітаміну D на розвиток патології.

4. Показники ВДЗБ не відрізнялися за групами і щодо групи контролю та не корелювали з 25(OH)D3 в 1,25(OH)2D.

Перспективи подальших досліджень. Наступний етап – визначення рівня дефензину і кателіцидину у сироватці крові та оцінювання впливу метаболітів вітаміну D на їхній рівень, впливу встановлених результатів на перебіг ГЕРХ із назофарингеальними проявами.

Фінансування

Дослідження виконали в рамках планової НДР Запорізького державного медичного університету на тему: «Особливості перебігу захворювань та розробка програм раціонального харчування, удосконалення лікувальних, реабілітаційних заходів і профілактики відхилень в стані здоров'я дітей різного віку мешканців промислового міста», № держреєстрації 114U001397.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 04.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 07.11.2019

Відомості про автора:

Гребенюк Л. В., аспірант каф. дитячих хвороб, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about the author:

Hrebenuk L. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Children's Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторе:

Гребенюк Л. В., аспирант каф. детских болезней, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Vitamin D in European children – statement from the European Academy of Paediatrics (EAP) / Z. Grossman et al. *European Journal of Pediatrics*. 2017. Vol. 176. Issue 6. P. 829-831. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2903-2>
- [2] Wang Y., Zhu J., DeLuca H. F. Where is the vitamin D receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2012. Vol. 523. Issue 1. P. 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001>
- [3] Uwitonze A. M., Razzaque M. S. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2018. Vol. 118. Issue 3. P. 181-189. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.037>
- [4] Закиров И. И., Сафина А. И. Респираторные проявления гастроэзофагеального рефлюкса у детей. *Вестник современной клинической медицины*. 2016. Т. 9. № 2. С. 46-52. [https://doi.org/10.20969/vskm.2016.9\(2\).46-52](https://doi.org/10.20969/vskm.2016.9(2).46-52)
- [5] BuSaba N., Doron S. Tonsillectomy in adults: Indications. UpToDate, September 24 2019. URL : <https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications>
- [6] Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? / K. D. Cashman et al. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016. Vol. 103. Issue 4. P. 1033-1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
- [7] Reinholz M., Schaubert J. Vitamin D and innate immunity of the skin. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2012. Vol. 137. Issue 46. P. 2385-2389. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327277>
- [8] The role of vitamin D in children with recurrent Tonsillopharyngitis / I. Yildiz et al. *Italian Journal of Pediatrics*. 2012. Vol. 38. P. 25. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-25>
- [9] Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis / S. Aydin et al. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011. Vol. 75. Issue 3. P. 364-367. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.12.006>

- [10] Анализ микробиоты при хроническом тонзиллофарингите в стадии ремиссии / К. И. Нестерова и др. *Материалы III Петербургского форума оториноларингологов России*. Санкт-Петербург, 2014. С. 218-224.
- [11] Морозова О.В. Диагностика и лечение детей с орофарингеальным кандидозом / О. В. Морозова // *Материалы XIX съезда оториноларингологов России*. – Казань, 2016. – С.70-72.
- [12] Acute homeostatic changes following Vitamin D2 supplementation / A. H. Berg et al. *Journal of the Endocrine Society*. 2017. Vol. 1. Issue 9. P. 1135-1149. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00244>
- [13] Vitamin D Binding Protein Is Not Involved in Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Kidney Disease / M. Kalousova et al. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 2015. P. 492365. <https://doi.org/10.1155/2015/492365>
- [14] Vitamin D: The More We Know, the Less We Know / M. G. Scott et al. *Clinical Chemistry*. 2015. Vol. 61. Issue 3. P. 462-465. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.222521>
- [15] Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M. F. Holick et al. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. Vol. 96. Issue 7. P. 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [16] Зелінська Н. Б. Вітамін D. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2017. № 3. С. 100-102. <https://doi.org/10.24026/1818-1384>

References

- [1] Grossman, Z., Hadjipanayis, A., Stiris, T., del Torso, S., Mercier, J. -C., Valiulis, A., & Shamir, R. (2017). Vitamin D in European children – statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *European Journal of Pediatrics*, 176(6), 829-831. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2903-2>
- [2] Wang, Y., Zhu, J., & DeLuca, H. F. (2012). Where is the vitamin D receptor? *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523(1), 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001>
- [3] Uwitonze, A. M., & Razzaque, M. S. (2018). Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 118(3), 181-189. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2018.037>
- [4] Zakirov, I. I., & Safina, A. I. (2016). Respiratornye proyavleniya gastroezofagealnogo refluksa u detei [Respiratory manifestations of gastroesophageal reflux in children]. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*, 9(2), 46-52. [https://doi.org/10.20969/vskm.2016.9\(2\).46-52](https://doi.org/10.20969/vskm.2016.9(2).46-52) [in Russian].
- [5] BuSaba, N., & Doron, S. (2019). Tonsillectomy in adults: Indications. UpToDate. Retrieved September 24, 2019, from <https://www.uptodate.com/contents/tonsillectomy-in-adults-indications>
- [6] Cashman, K. D., Dowling, K. G., Škrabáková, Z., Gonzalez-Gross, M., Valtueña, J., De Henauw, S., Moreno, L., Damsgaard, C. T., Michaelsen, K. F., Mølgaard, C., Jorde, R., Grimnes, G., Moschonis, G., Mavrogiani, C., Manios, Y., Thamm, M., Mensink, G. B., Rabenber, M., Busch, M. A., ... Kiely, M. (2016). Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 103(4), 1033-1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
- [7] Reinholz, M., & Schaubert, J. (2012). Vitamin D and innate immunity of the skin. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 137(46), 2385-2389. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1327277> [in German].
- [8] Yildiz, I., Unuvar, E., Zeybek, U., Toprak, B., Cacina, C., Toprak, S., Kilic, A., & Aydin, S. (2012). The role of vitamin D in children with recurrent Tonsillopharyngitis. *Italian Journal of Pediatrics*, 38, Article 25. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-38-25>
- [9] Aydin, S., Aslan, İ., Yildiz, İ., Ağaçhan, B., Toprak, B., Değer, K., Oktay, M. F., & Ünüvar, E. (2011). Vitamin D levels in children with recurrent tonsillitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 75(3), 364-367. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.12.006>
- [10] Nesterova, K. I., Krotov, Yu. A., Nesterova, A. A., Nesterov, I. A., & Lobanova, O. S. (2014). Analiz mikrobioty pri khronicheskom tonzilofaringite v stadii remissii [Analysis of microbiota in chronic tonsillopharyngitis in remission]. Abstracts of the III St-Petersburg Forum of Russian otorhinolaryngology Society. (pp. 218-224). St. Petersburg. [in Russian].
- [11] Morozova O. V. (2016). Diagnostika i lechenie detey s orofaringealnym kandidozom [Diagnosis and treatment of children with oropharyngeal candidiasis]. *Materialy XIX s'ezda otorinolaringologov Rossii*. Kazan, 70-72. [in Russian].
- [12] Berg, A. H., Bhan, I., Powe, C., Karumanchi, S. A., Xu, D., & Thadhani, R. I. (2017). Acute homeostatic changes following Vitamin D2 supplementation. *Journal of the Endocrine Society*, 1(9), 1135-1149. <https://doi.org/10.1210/js.2017-00244>
- [13] Kalousova, M., Dusilova-Sulkova, S., Zakijanov, O., Kostirova, M., Safranek, R., Tesar, V., & Zima, T. (2015). Vitamin D Binding Protein Is Not Involved in Vitamin D Deficiency in Patients with Chronic Kidney Disease. *BioMed Research International*, 2015, Article 492365. <https://doi.org/10.1155/2015/492365>
- [14] Scott, M. G., Gronowski, A. M., Reid, I. R., Holick, M. F., Thadhani, R., & Phinney, K. (2015). Vitamin D: The More We Know, the Less We Know. *Clinical Chemistry*, 61(3), 462-465. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.222521>
- [15] Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [16] Zelinska, N. B. (2017). Vitamin D [Vitamin D]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*, (3), 100-102. <https://doi.org/10.24026/1818-1384> [in Ukrainian].

Повторні хірургічні втручання в лікуванні гострого апендициту в дітей

О. М. Горбатюк^{*1,А,С,Е}, Ю. В. Пащенко^{2,В,С,Е}, А. О. Момотов^{1,В,С,Д}, К. Ю. Пащенко^{3,В,С,Д}

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, ²Харківський національний медичний університет, Україна, ³КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1», м. Харків, Україна

Мета роботи – оцінити досвід хірургічного лікування дітей із післяопераційними абдомінальними ускладненнями при гострому апендициті, визначити їхню частоту і вид, проаналізувати основні причини виникнення для ефективної профілактики.

Матеріали та методи. Проаналізували результати лікування 8832 дітей різного віку, яким виконали ургентні апендектомії з приводу різних форм гострого апендициту (2009–2018 рр.). Наведені результати хірургічного лікування 204 (2,31 %) дітей із післяопераційними абдомінальними ускладненнями, які потребували повторних оперативних втручань. Загалом виконали 216 повторних втручань різними методами. Обстеження дітей було комплексним і передбачало повне клініко-лабораторне й інструментальне дослідження.

Результати. Основна причина релапаротомій у дітей – перитоніт, що продовжується (94 випадки – 46,08 %), а також перитоніт із вторинними гнійно-септичними ускладненнями (внутрішньочеревні абсцеси, кишкові перфорації, гнійні оментити, неспроможність кишкових швів, ускладнення дивертикулу Меккеля; 58 випадків – 28,43 %). Рання спайкова кишкова непрохідність стала причиною повторних втручань у 52 (25,49 %) пацієнтів.

«За потребою» виконали 167 релапаротомій, з-поміж них 101 відкрита, 66 лапароскопічних. Програмованими були 49 релапаротомій, що виконані у 37 дітей: 36 відкритих програмованих лапаротомій, 13 програмованих релапароскопій. Померла 1 дитина, причина смерті – тяжкий сепсис із поліорганною недостатністю.

Висновки. Під час ургентних апендектомій у дітей необхідно враховувати вік пацієнта, давність захворювання, загальний стан дитини та преморбідне тло, що суттєво впливає на результати хірургічного втручання та дає можливість спрогнозувати наслідки лікування. За нашими спостереженнями, до групи ризику щодо можливих післяопераційних ускладнень належать діти раннього віку – з-поміж них ускладнення визначили у 22,06 % осіб.

Понад 2/3 пацієнтів (68,17 %) госпіталізовані в хірургічний стаціонар пізно – понад 24 год від початку захворювання. Післяопераційні ускладнення в дітей найчастіше виникають за наявності деструктивних форм апендициту й у випадку пізньої госпіталізації. Основні показання до релапаротомії: післяопераційний перитоніт (46,08 %), спайкова кишкова непрохідність (25,49 %) та абсцеси черевної порожнини (15,20 %). Лапароскопічні релапаротомії (79 втручань: 66 (83,54 %) «за потребою», 13 (16,46 %) програмовані) – адекватний метод лікування післяопераційних абдомінальних ускладнень у дітей, що дають можливість досягти позитивних результатів лікування в більшості пацієнтів. Програмовані санаційні релапаротомії можна успішно використовувати в комплексному лікуванні дітей із тяжкими поширеними післяопераційними перитонітами.

Ключові слова:
гострий апендицит,
післяопераційні
ускладнення,
релапаротомія.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 371-377

*E-mail:
ol.gorbatyuk@gmail.com

Reoperations in the treatment of acute appendicitis in children

O. M. Horbatiuk, Yu. V. Pashchenko, A. O. Momotov, K. Yu. Pashchenko

Aim – to assess the experience in the treatment for children with postoperative abdominal complications after acute appendicitis, to determine their incidence rates and types, to analyze reasons of their occurrence with the view of effective prevention.

Material and methods. Treatment results of 8832 various aged children, who underwent urgent surgery for acute appendicitis in 2009–2018, were analyzed. Results of surgical treatment in 204 (2.31 %) children with postoperative abdominal complications, who had to be reoperated, were presented. In total, 216 reinterventions were performed. Complete examination of the patients included clinical, laboratory and instrumental methods.

Results. Continuing peritonitis in 94 patients (46.07 % of cases) and peritonitis with secondary purulent-septic complications (intraabdominal abscesses, intestinal perforations, purulent omentitis, intestinal suture failure, complications of Meckel's diverticulum) in 58 patients (28.43 % cases) were the main reasons of relaparotomies. Early adhesive bowel obstruction was a reason for relaparotomies in 52 patients (25.49 % cases). 167 relaparotomies were performed on-demand, including 101 open relaparotomies and 66 laparoscopic. 49 of relaparotomies were programmed and performed in 37 children: 36 open programmed laparotomies and 13 programmed laparoscopies. One child died postoperatively of severe sepsis with polyorgan dysfunction.

Conclusions. Patient's age, general condition, premorbid state and duration of the disease should be taken into account in urgent appendectomies that significantly influence the surgical results and allow predicting treatment outcomes. Children under the age of 3 years are included in the risk group of possible postoperative complications. There were 22.06 % of complications in this patient group.

More than 2/3 of patients were admitted late to the surgical department – more than 24 hours after the onset of the disease. Postoperative complications in children occur most frequently in destructive types of appendicitis and late hospitalization. Continuing peritonitis (46.08 %), abscesses of abdominal cavity (15.20 %), intestinal obstruction (25.49 %) were the main surgical indications for relaparotomy. Laparoscopic relaparotomy (in total, 79 operations, including 66 (83.54 %) on-demand and 13 (16.46 %) programmed) is an adequate method for postoperative abdominal complications allowing to achieve positive treatment results in overwhelming majority of patients. Integrated treatment for children with severe generalized peritonitis postoperative peritonitis can benefit from programmed therapeutic relaparotomy.

Key words:
appendicitis,
postoperative
complications,
relaparotomy.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (3), 371-377

Ключевые слова:
острый аппендицит,
послеоперационные
осложнения,
релапаротомия.

Запорожский
медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 371-377

Повторные хирургические вмешательства в лечении острого аппендицита у детей

О. М. Горбатюк, Ю. В. Пашенко, А. А. Момотов, К. Ю. Пашенко

Цель работы – оценить опыт хирургического лечения детей с послеоперационными абдоминальными осложнениями при остром аппендиците, установить их частоту и вид, проанализировать причины возникновения для эффективной профилактики.

Материалы и методы. Проанализировали результаты лечения 8832 детей разного возраста, которые перенесли urgentные аппендэктомии по поводу различных форм острого аппендицита в период 2009–2018 г. Представлены результаты хирургического лечения 204 (2,31 %) детей с послеоперационными абдоминальными осложнениями, которым показаны повторные оперативные вмешательства. Всего проведено 216 повторных операций различными методиками. Обследование детей было комплексным и включало полное клинико-лабораторное и инструментальное исследование.

Результаты. Основная причина релапаротомий у детей – продолжающийся послеоперационный перитонит (94 случая – 46,08 %) и перитонит с вторичными гнойно-септическими осложнениями (внутрибрюшные абсцессы, кишечные перфорации, гнойные оментиты, несостоятельность кишечных швов, осложнения дивертикулос Меккеля, всего 58 наблюдений – 28,43 %). Ранняя спаечная кишечная непроходимость стала причиной повторных вмешательств у 52 (25,49 %) пациентов. «По требованию» выполнили 167 релапаротомий, из которых 101 открытым способом, 66 лапароскопических. Программированными были 49 релапаротомий, выполненные у 37 детей: 36 открытых программированных лапаротомий, 13 программированных релапароскопий. Умер 1 ребенок, причина смерти – тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью.

Выводы. При urgentных аппендэктомиях у детей необходимо учитывать возраст пациента, давность заболевания, общее состояние ребенка и преморбидный фон, которые оказывают существенное влияние на результаты хирургического вмешательства и позволяют спрогнозировать исходы лечения. По нашим наблюдениям, к группе риска относительно возможных послеоперационных осложнений входят дети раннего возраста – у 22,06 % из них отмечены осложнения. Более 2/3 пациентов (68,17 %) госпитализированы в хирургический стационар поздно – более чем через 24 ч от начала заболевания. Послеоперационные осложнения у детей наиболее часто возникают при деструктивных формах аппендицита и поздней госпитализации. Основные показания к релапаротомии: продолжающийся перитонит (46,08 %), спаечная кишечная непроходимость (25,49 %) и абсцессы брюшной полости (15,20 %). Лапароскопические релапаротомии (79 вмешательств: 66 (83,54 %) «по требованию», 13 (16,46 %) программированные) – адекватный метод лечения послеоперационных абдоминальных осложнений у детей, который позволяет достичь положительных результатов лечения у большинства пациентов. Программированные санационные релапаротомии можно с успехом использовать в комплексном лечении детей с тяжелыми разлитыми послеоперационными перитонитами.

Сучасна діагностика та раціональна лікувальна тактика при післяопераційних ускладненнях у дітей, яким виконали апендектомію з приводу різних форм гострого апендициту (ГА), залишається одним з актуальних і складних завдань дитячої хірургії [1–6]. Повторні оперативні втручання (ПВ) (релапаратомія, релапароскопія, дренажування тощо) – основні методи лікування післяопераційних абдоминальних ускладнень у пацієнтів з ускладненим перебігом патології. Інколи це єдина можливість врятувати життя дитині. Так, за даними В. А. Авакімяна і співавт., ПВ потребували 37,4 % пацієнтів із поширеним гнійним перитонітом [1]; за даними Tihitena Negussie et al., таких пацієнтів 17,2 % [6]. Частота виникнення релапаратомій після виконання urgentних апендектомій більша, ніж після планових у співвідношенні 4:1 [7]. Агзамова М. Н. і співавт. наголошують, що найчастіше релапаратомії виконують у хворих, які прооперовані з приводу гангренозного і гангренозно-перфоративного апендициту (33,7 % випадків), а основними причинами повторних оперативних втручань були абсцеси черевної порожнини, гостра спайкова кишкова непрохідність, неспроможність швів анастомозу та післяопераційний перитоніт [2]. За даними А. М. Унгуряна (2015), кількість хворих із періапендикулярними абсцесами зросла з 11,42 % у 2003 р. до 29,23 % у 2012 р. [8], а під час лікування почали застосовувати мініінвазивні технології [9]. Гриценко Є. М., крім названих причин релапаратомій, відзначає також перфорацію гострих виразок (у 10,2 % випадків), кровотечі (3,6 %) та закриті травми живота з пошкодженням тонкої кишки (17 % випадків) [4,10]. Малик С. В. і співавт., крім наведених причин повторних

лапаротомій, визначають евентрації в 7,1 % випадків та діагностичні релапаратомії, що здійснені у 1,6 % хворих [7]. За даними Tihitena Nagussie et al., повне розходження рани було причиною повторних хірургічних втручань у 13,2 % пацієнтів, а стомальні ускладнення – у 7,5 % [6]. До розвитку післяопераційних ускладнень запального і спайкового характеру призводить також деструктивно змінений сальнік [3].

Дискусія щодо вибору оптимального способу хірургічного лікування постапендикулярних ускладнень у дітей є відкритою. Розвиток інтенсивної терапії, застосування сучасних антибіотиків широкого спектра дії спричиняють зміни клінічної симптоматики післяопераційних ускладнень, що призводить до пізньої діагностики. Вирішальне значення для отримання позитивних результатів повторних оперативних втручань має своєчасна діагностика ускладнення та адекватне хірургічне втручання, першими завданнями якого є усунення причини перитоніту, відновлення прохідності шлунково-кишкового тракту (ШКТ), адекватна санація та дренажування черевної порожнини, а також декомпресія ШКТ [11–13].

За даними наукової літератури, летальність при повторних хірургічних втручаннях на черевній порожнині коливається у широких межах – від 5,6 % до 12,0 % при ранніх релапаратоміях [4,10], до 37,9 % – при пізніх, із власного досвіду М. Н. Агзамової і співавт. [2]. За даними М. F. Scriba et al., летальність при релапаратоміях становила 21 %, а її основна причина (у 73 %) – сепсис [14]. За даними Tihitena Nagussie et al., летальність при релапаратоміях була на рівні 17,2 %, а основною причиною летальності також був сепсис із поліорганною

недостатністю [6]. За даними Ademola et al., при тяжких перитонітах летальність може становити 90 % [15].

Незважаючи на важливі досягнення в лікуванні гострого апендициту та його ускладнень у дітей, ретельного вивчення досі потребують питання, що стосуються усунення джерела вторинного перитоніту, способів санації черевної порожнини, показань до декомпресії ШКТ та її методики, а також адекватного оцінювання результатів лікування таких пацієнтів [8,11,13,15].

Актуальність проблеми зумовлена труднощами визначення оптимальних термінів для здійснення повторного оперативного втручання, психічним негативізмом до повторного хірургічного втручання у хірурга й пацієнта, методики його виконання та складністю ведення післяопераційного періоду. Проблема лікування дітей із післяопераційними ускладненнями гострого апендициту є актуальною проблемою сучасної дитячої хірургії [16].

Мета роботи

Оцінити власний досвід хірургічного лікування дітей із післяопераційними абдомінальними ускладненнями при гострому апендициті, визначити їхню частоту, вид, проаналізувати основні причини виникнення післяопераційних ускладнень для ефективної профілактики.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізували результати лікування 8832 дітей різного віку, яким виконали ургентні апендектомії з приводу різних форм гострого апендициту за період 2009–2018 р. 3-поміж них у 2281 (25,83 %) хворих апендектомія здійснена на клінічній базі кафедри дитячої хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика в Київській міській дитячій клінічній лікарні № 1, 6551 (74,17 %) – у хірургічних відділеннях обласної дитячої клінічної лікарні № 1 м. Харкова – клінічній базі кафедри дитячої хірургії і дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету. Прооперували 4923 (55,74 %) хлопців і 3909 (44,26 %) дівчат. Вік пацієнтів варіював від 9 місяців до 17 років. Дітей раннього віку (від 9 місяців до 3 років) було 2915 (33 % від загальної кількості госпіталізованих). Пізно (понад 24 год від початку захворювання) в хірургічний стаціонар госпіталізували 6021 дитину (68,17 %).

Первинно всіх дітей прооперували ургентно з приводу різних форм гострого апендициту: катаральний – 896 (10,14 %); флегмонозний (чи емпієма) – 3455 (39,12 %); гангренозний (місцевий і розлитий перитоніт) – 2645 (29,95 %); перфоративний (місцевий і розлитий перитоніт) – 1836 (20,79 %).

У задовільному стані під час госпіталізації у хірургічний стаціонар і здійснення першої операції були 73 (0,83 %) дитини, у стані середнього ступеня тяжкості – 3603 (40,79 %) пацієнти, у тяжкому стані – 2668 (30,21 %) дітей, у дуже тяжкому стані – 2488 (28,17 %) хворих.

У групі дослідження 204 (2,31 %) пацієнти потребували ПВ з приводу післяопераційних абдомінальних ускладнень. Загалом виконали 216 релaparотомій: 167 (77,31 %) відкритих і 49 (22,69 %) лапароскопічних.

Діагностика загального стану дітей і післяопераційних ускладнень була комплексною. Використовували

рентгенологічні методи дослідження (на рентгендіагностичному апараті «Медікс», Італія), УЗД ОЧП проводили за допомогою ехокамер системи «Aloka» SSD-630 (Японія) і Siemens ACUSON NX2 (ФРН), застосовуючи мультисекційний конвексний датчик із частотою 4–8 Мгц і лінійний датчик із частотою 5–8 Мгц. Під час фіброгастроудоденоскопії використовували гастроінтестинальний ендоскоп GIF-XP (діаметр 7 мм) фірми «Olimpus» (Японія) в дітей до 1 року та гастроінтестинальний гастроскоп GIF-P3 (діаметр 9 мм) фірми «Olimpus» (Японія) в дітей старше 1 року. Під час колоноскопії в дітей віком до 3 років використовували колоноскоп фірми «Olimpus» (Японія) з діаметром 11 мм, у старших дітей – моделі для обстеження дорослих.

Усі діти, які потребували повторних хірургічних втручань, були в тяжкому (161 дитина – 78,92 %) і дуже тяжкому (43 пацієнти – 21,08 %) стані. Тяжкість стану зумовлена явищами інтоксикації, що наростає, водно-електролітних зрушень, розладами гемодинаміки та кишкового парезу на тлі перитоніту і кишкової непрохідності. Ендотоксичний шок мали 35 дітей, які перебували в дуже тяжкому стані.

Виконували ПВ «за потребою» (167 хворих – 77,31 %) та програмовані ПВ (49 хворих – 22,69 %). ПВ «за потребою» виконували в ургентному порядку за наявності клінічних проявів виникнення та/або прогресування запального патологічного процесу в черевній порожнині та кишкової непрохідності. Програмовані ПВ здійснювали в дітей із тяжкою інтраабдомінальною патологією на тлі серйозних супутніх захворювань. Тяжкий стан дитини або прогнозування прогресивного перебігу потребували мінімального хірургічного втручання з наступними плановими ПВ через 24–48 годин залежно від виду ускладнення та тяжкості післяопераційного періоду.

При відкритих оперативних втручаннях виконували серединну лапаротомію, ретельну ревізію органів черевної порожнини, виявляли й усували причини післяопераційного ускладнення, здійснювали санацію черевної порожнини фізіологічним розчином до «чистих вод» і дренивання черевної порожнини ПВХ трубками через контрапертуру в більшості пацієнтів – 91 %. За показаннями виконували інтубації кишечника. Середина лапаротомія дає змогу забезпечити повноцінний і безпечний доступ до всіх відділів і поверхів черевної порожнини.

Під час лапароскопічних втручань через умбілікальний розріз у черевну порожнину проводили троакар 10 мм, потім підключали систему інсуфляції. Внутрішньочеревний тиск становив 8–10 мм рт. ст. Достатній огляд забезпечував телескоп діаметром 5 мм. Другий і третій троакари (5 мм) проводили в черевну порожнину під контролем телескопа. Перевагу надавали «дворучній» техніці, коли в правій руці тримали основний, а в лівій допоміжний інструмент. Камеру і лапароскоп довіряли асистенту. Використовували педіатричну модель лапароскопічного обладнання фірми Karl Storz (ФРН).

Усі батьки (або особи, які їх замінюють) дали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

У роботі використали загальноприйнятні методи статистичної обробки даних медико-біологічних досліджень. Цифрові дані наведені в абсолютних величинах та у процентному співвідношенні.

Результати

Загальний стан 204 пацієнтів, які потребували повторних оперативних втручань, був тяжкий (161 хворий – 78,92 %) і дуже тяжкий (43 особи – 21,08 %). Характер патології як причини післяопераційного абдомінального ускладнення, а також кількість дітей із післяопераційним ускладненням наведені в таблиці 1.

Найчастішими ускладненнями і причиною повторного хірургічного втручання, за даними дослідження, був перитоніт, що продовжувався або прогресував – у 46,08 % пацієнтів, спайкова кишкова непрохідність – у 52 (25,49 %), абсцеси черевної порожнини – у 31 (15,20 %). Кишкові перфорації у 13 дітей виникли в результаті тяжкого виразкового ентероколіту, що розвинувся в умовах некупованого перитоніту, з-поміж них у 5 дітей виявили тонкокишкові перфорації, у 4 – товстокишкові, у 4 – множинні перфорації тонкої та товстої кишки. Ускладнений дивертикул Меккеля (гангренозно-перфоративний) став причиною релапаротомії у 3 дітей, ще у 3 дітей діагностували заворот кишкової петлі навколо довгого дивертикула Меккеля.

Найчастіше ускладнення реєстрували в дітей раннього віку (до 3 років) – 45 (22,06 %) клінічних випадків (табл. 2).

Катаральний апендицит став причиною післяопераційних ускладнень у 29 дітей, у 22 із них була рання спайкова кишкова непрохідність, у 2 – неспроможність швів кукси апендикса, в 5 – ускладнений дивертикул Меккеля (гангренозний дивертикуліт – 3, перфоративний дивертикуліт – 1, кровотеча з дивертикула – 1).

Абсцеси черевної порожнини у 26 (83,87 %) випадках були поодинокими, в 5 (16,13 %) випадках – множинними.

За локалізацією абсцеси були у правій здухвинній ділянці – 7 (22,59 %); міжпетельні – 6 (19,35 %); тазові – 6 (19,35 %); підпечінкові та внутрішньопечінкові – 3 (9,68 %); великого сальника – 2 (6,45 %); правобічні піддіафрагмальні – 2 (6,45 %); множинні абсцеси різної локалізації – 5 (16,13 %).

Таблиця 1. Поділ пацієнтів із післяопераційними ускладненнями за видом ускладнень та їхньою кількістю

Вид післяопераційного ускладнення	Кількість пацієнтів (n)	%
Перитоніт, що продовжується	94	46,08
Спайкова кишкова непрохідність з перитонітом	52	25,49
Абсцеси черевної порожнини	31	15,20
Кишкові перфорації	13	6,37
Ускладнений дивертикул Меккеля	6	2,94
Неспроможність кишкових швів	5	2,45
Оментит	3	1,47
Загалом	204	100

Таблиця 2. Поділ пацієнтів із післяопераційними ускладненнями за видом і кількістю ускладнень, віком дітей

Вид ускладнення/Вік пацієнта	до 3 років	3 роки 1 місяць – 6 років	6 років 1 місяць – 10 років	10 років 1 місяць – 15 років	Більше ніж 15 років	Загалом
Перитоніт, що продовжується	14	16	21	24	19	94 (46,08 %)
Спайкова кишкова непрохідність	11	11	12	9	9	52 (25,49 %)
Абсцеси черевної порожнини	11	8	6	3	3	31 (15,20 %)
Кишкові перфорації	3	–	4	4	2	13 (6,37 %)
Ускладнений дивертикул Меккеля	3	2	–	1	–	6 (2,94 %)
Неспроможність кишкових швів	2	2	–	1	–	5 (2,45 %)
Оментит	1	–	1	1	–	3 (1,47 %)
Загалом	45 (22,06 %)	39 (19,12 %)	44 (21,57 %)	43 (21,08 %)	33 (16,18 %)	204 (100 %)

У клінічній картині післяопераційних ускладнень розрізняли гострий перебіг (неспроможність швів, кишкові перфорації) і підгострий (зі стертою клінічною симптоматикою). При останньому стан дитини погіршується на 5–6 добу. З'являються чи посилюються болі в животі, поступово прогресують симптоми інтоксикації, перитонеальні симптоми. Стерта клінічна картина зумовлена призначенням протимікробної терапії та фоном первинної операції.

Оментит зазвичай маніфестував на 8–12 добу післяопераційного періоду (2 випадки), в 1 випадку – через 2 міс. після операції.

Вивчення видового складу мікрофлори у дітей із післяопераційними абдомінальними ускладненнями показало: із понад 10 000 проб, що отримані з внутрішньочеревної рідини та гною (первинне і повторне взяття), позитивний результат отримали у 6022 (60,22 %) випадках. Переважали *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter aerogenes*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*, *S. pyogenes*. Часто виявляли мікробні асоціації з 3–4 мікроорганізмів.

Показання до ПВ визначали на підставі скарг дитини, загального стану, клінічного перебігу післяопераційного періоду, даних лабораторних, інструментальних методів обстеження в динаміці. Виконували ПВ «за потребою» і програмовані повторні санації черевної порожнини. Вид повторних хірургічних втручань та їхня кількість наведені в таблиці 3.

«За потребою» виконали 167 (77,31 %) ПВ – у випадку прогресування перитоніту та появи вторинних гнійно-септичних ускладнень після апендектомії, резистентних до інтенсивної терапії.

Здійснили 79 лапароскопічних ПВ: лапароскопічних релапаротомій «за потребою» – 66 (30,55 %), програмованих релапароскопій – 13 (6,02 %).

З-поміж 5 дітей, яким виконали програмовані релапароскопії, 2 дітям зробили по 2 ПВ, 3 пацієнтам – по 3 ПВ.

Показання до програмованих релапаротомій: термінальна стадія поширеного гнійно-фібринозного чи калового перитоніту при давності захворювання понад 48 год; виражені проліферативно-запальні зміни очеревини з масивними щільними нашаруваннями фібрину (у вигляді панцира); випадки, що потребували візуального динамічного контролю стану органів черевної порожнини й очеревини; численні гнійні порожнини та затікання з каловим та/чи гнійним ексудатом.

Термінальна стадія гнійно-фібринозного перитоніту з грубими змінами очеревини і масивними нашаруваннями фібрину – показання до програмованих санацій черевної порожнини. Програмовані релапаротомії або лапароскопії (second look procedures) виконали 37 дітям з приводу післяопераційного розлитого перитоніту із сумнівною жит-

тездатністю ділянок кишки, що були залишені в черевній порожнині, і неможливістю повної одномоментної санації черевної порожнини. Сумнівні ділянки кишки залишали у черевній порожнині на 24–48 год, після повторного оцінювання їхньої життєздатності резекцію кишки виконували в зоні чітко визначених ділянок.

З-поміж дітей, яких включили в групу дослідження, помер 1 пацієнт раннього віку, причина смерті – тяжкий сепсис із поліорганною недостатністю.

Обговорення

Зважаючи на наявність багатьох тяжких післяопераційних абдомінальних ускладнень у дітей після апендектомії, проблема повторних операцій при гострому апендициті в дітей залишається актуальною та потребує продовження досліджень. Вирішальне значення для отримання позитивних результатів повторних оперативних втручань належить своєчасній діагностиці ускладнення та адекватному хірургічному втручанню – релапаротомії.

За даними, які отримали, основною причиною релапаротомії (РЛ) у дітей був перитоніт, що продовжується (94 випадки – 46,08 %), перитоніт із вторинними гнійно-септичними ускладненнями (внутрішньочеревні абсцеси, кишкові перфорації, гнійні оментити, неспроможність кишкових швів, ускладнення дивертикулу Меккеля, загалом 58 випадків – 28,43 %). Рання спайкова кишкова непрохідність стала причиною повторних втручань у 52 (25,49 %) пацієнтів.

Основні прояви післяопераційного перитоніту, що прогресує: погіршення клінічного стану та лабораторних показників, а також наявність перитонеальної симптоматики. Діагностика післяопераційних абдомінальних ускладнень традиційна, базується на даних анамнезу, клінічної картини, лабораторних методів дослідження та даних інструментальних методів обстеження.

Важливо, що майже 2/3 пацієнтів госпіталізовані в термін понад пізніше 24 год від початку захворювання – 60/21 (68,17 %) пацієнт.

Аналіз причин виникнення ускладнень виявив основні:

- при післяопераційному перитоніті – пізня діагностика та госпіталізація, тактичні й технічні помилки під час операції (неправильний вибір операційного доступу, неадекватна санація черевної порожнини, відмова від ревізії тонкої кишки, неадекватне післяопераційне ведення тощо);

- при абсцесах черевної порожнини – відмова від дренування, передчасне видалення дренажів, технічно складна апендектомія, нагноєння гематоми, десерозації тощо;

- при перитоніті, що продовжується, – неадекватна передопераційна підготовка, недостатня санація черевної порожнини, недовіра протимікробна терапія, дефекти післяопераційного ведення;

- при піддіафрагмальних і підпечінкових абсцесах – виражений ексудативний процес з виділенням ексудату.

Власний досвід показав, що на негативні післяопераційні наслідки в дітей із гострим апендицитом впливають такі прогностичні критерії, як вік дитини, час від початку захворювання до початку хірургічного лікування (тобто своєчасність оперативного втручання), фоновий стан па-

Таблиця 3. Вид і кількість повторних хірургічних втручань

Вид хірургічного втручання	Кількість пацієнтів		Кількість операцій	
	n	%	n	%
Релапаротомії «за потребою»	101	49,51	101	46,76
Релапаротомії програмовані	32	15,69	36	16,67
Релапароскопії «за потребою»	66	32,35	66	30,55
Релапароскопії програмовані	5	2,45	13	6,02
Загалом	204	100	216	100

цієнта під час госпіталізації (тяжкість стану, наявність супутніх захворювань тощо), адекватність передопераційної підготовки, хірургічного втручання та післяопераційного ведення пацієнта, стан апендикса й тканини (очеревина), що його оточує, внутрішньочеревних органів (сальник, кишкові петлі, брижа, лімфатичні вузли), ступінь порушення фізіологічних функцій ШКТ та інших внутрішніх органів.

Принциповим фактором, що відповідає сучасним світовим протоколам лікування ГА та його ускладнень, є лапароскопічна техніка. Застосування цієї прогресивної технології призводить до значного зменшення кількості ускладнень і ПВ.

Результати спостереження відповідають дослідженням багатьох авторів щодо цієї проблеми. Наголошують, що діагностика «гострого живота» в дітей має бути своєчасною, а хірургічне втручання – раннім, адекватним і щадним.

Застосування УЗД для діагностики післяопераційних ускладнень у дітей показало, що метод є високоінформативним, дає змогу швидко отримати об'єктивну інформацію і своєчасно встановити діагноз. Неінвазивність і можливість здійснення повторних досліджень дають можливість застосувати УЗД для динамічного спостереження. Оментит при цьому виглядав як утворення неправильної форми, неоднорідне, ізоехогенне з гіперехогенними включеннями, з нечіткими контурами різних розмірів. Інколи в черевній порожнині візуалізувалася вільна рідина.

Узагальнюючи наш досвід, що збігається з даними багатьох дослідників [2,4–6,13,15,16], об'єктивне оцінювання передопераційного стану дитини з ГА, її вік, своєчасність діагностики й адекватність хірургічного втручання дають змогу спрогнозувати ефективність і наслідки первинного хірургічного втручання. За нашими спостереженнями, основними причинами прогресування перитоніту в післяопераційному періоді та виникнення гнійно-септичних ускладнень були тяжкість і поширеність перитоніту, неадекватний обсяг первинного втручання, неадекватна передопераційна підготовка, неефективність ведення післяопераційного періоду, виникнення в післяопераційному періоді хірургічних захворювань (кишкових перфорацій, злукової кишкової непрохідності, ускладнень дивертикулу Меккеля), що конкурують, а також помилки хірургічної техніки (травматичні втручання, неспроможність швів, ятрогенні кишкові перфорації, сторонні тіла тощо). Відмова від ендоскопічної техніки зумовлює істотне збільшення кількості післяопераційних ускладнень і збільшення строків госпіталізації дитини.

Обсяг ПВ визначався характером ускладнення. Так, при поширеному перитоніті основним доступом була середина лапаротомія. Вибір оперативного доступу при абсцесах черевної порожнини визначався їхньою локалізацією. Під час ПВ вирішували завдання з усунення

причини, вивільнення черевної порожнини від випоту. Під час релапаротомії виконували ревізію черевної порожнини, оцінювали характер внутрішньочеревного (серозний, гнійний, каловий) випоту, його кількість, наявність і характер фібринозних нашарувань (рихлий фібрин, щільний, у вигляді панцира), стан очеревини, наявність міжпелтьових абсцесів, крововиливів, гнійних затікань, збільшених і деструктивно змінених лімфатичних вузлів, оцінювали стан кишечника (діаметр петель, їхній колір, наявність судин, товщина кишкової стінки, збереженість чи відсутність перистальтики) й адекватна санація черевної порожнини з максимальним видаленням мікробно-токсичного субстрату. Обов'язковим було прогнозування перебігу захворювання. Кожна операція завершувалася дренажуванням черевної порожнини.

За відсутності значного здуття живота та первинного застосування лапароскопії перевагу віддавали релапароскопії, яка, на нашу думку та думку інших дослідників, є оптимальним втручанням у таких дітей [8, 10, 11, 14]. Це дає змогу уникнути значущих розрізів, ефективно виконати санацію черевної порожнини, ліквідувати спайки, що деформують. Санацію виконали озонованим фізіологічним розчином із вмістом озону 6–8 мг/л. Лапароскопічне використання озонованого розчину є ефективним і безпечним, особливо враховуючи надвисоку протимікробну дію цього агента.

Субопераційна декомпресія кишечника виконана 28 (13,73 %) дітям: 12 пацієнтам зі спайковою кишковою непрохідністю на тлі перитоніту, 8 хворим із кишковими перфораціями, 5 дітям із міжпелтьовими абсцесами, 3 особам із множинними абсцесами черевної порожнини різної локалізації. Виконання цієї маніпуляції потребувало лапаротомії. Показання до кишкової інтубації: дилатація кишкових петель із секвестрованим вмістом, інфільтрація кишкової стінки, відсутність перистальтики, щільні фібринозні нашарування. Перевагу віддавали трансанальній інтубації. Трансанальний зонд діти переносять легше, він не викликає негативізму у зв'язку з розміщенням. Інтубація через апендикостому здійснена у 15 дітей. Ця методика не призводить до деформації кишкової трубки, виділення з апендикостоми менш агресивні, закривається самостійно.

При складних ситуаціях (кишкові перфорації, субопераційні ушкодження) сформували ентеро- чи колостому (11 пацієнтів), у 2 дітей виконали повторне ушивання куки апендиксу.

Наявність оментиту потребувала резекції зміненої частини великого сальника в межах візуально не змінених тканин (2), оментектомії (1).

Лапароскопічні релапаротомії в поєднанні з дренажуванням черевної порожнини є адекватним методом лікування післяопераційного перитоніту, що дає змогу досягти позитивних результатів лікування [5, 6]. Лапароскопія під час лікування абсцесів черевної порожнини та здійснення програмованих санацій черевної порожнини – ефективний метод лікування, що призводить до скорочення часу перебування у стаціонарі, зменшення кількості ускладнень, сприяє відмінному косметичному ефекту. Недоліки лапароскопічної санації: неможливість адекватної санації при масивних фібринозних нашаруваннях, наявності інфільтративно-деструктивних змін з боку кишкової стінки; поганий огляд черевної порожнини при значному парезі кишечника.

Випадки летальних наслідків в обох клінічних установах не спостерігали.

Отже, досвід двох великих клінічних установ свідчить про необхідність індивідуалізованого підходу до надання хірургічної допомоги дітям з ускладненим перебігом ГА із впровадженням надалі мініінвазивних технологій, що сприяє покращенню результатів лікування.

Висновки

1. При ургентних апендектоміях у дітей необхідно враховувати вік пацієнта, давність захворювання, загальний стан дитини та преморбідний фон, які суттєво впливають на результати хірургічного втручання та дають змогу спрогнозувати наслідки лікування. За нашими спостереженнями, до групи ризику щодо можливих післяопераційних ускладнень належать діти раннього віку. В цій групі дітей спостерігали 22,06 % ускладнень. Понад 2/3 пацієнтів (68,17 %) госпіталізовані в хірургічний стаціонар пізно – більше ніж через 24 год від початку захворювання.

2. Післяопераційні ускладнення в дітей найчастіше виникають за наявності деструктивних форм апендициту та у випадку пізньої госпіталізації. Основні показання до релапаротомії: післяопераційний перитоніт (46,08 %), спайкова кишка непрохідність (25,49 %) та абсцеси черевної порожнини (15,20 %).

3. Лапароскопічні релапаротомії (79 втручань: 66 (83,54 %) первинні, 13 (16,46 %) повторні) – адекватний метод лікування післяопераційних абдомінальних ускладнень у дітей, що дають змогу досягти позитивних результатів лікування в більшості пацієнтів. Програмовані санаційні релапаротомії можна успішно використовувати в комплексному лікуванні дітей із тяжкими поширеними післяопераційними перитонітами.

Перспективи подальших досліджень. Перед дитячими хірургами постає нагальна потреба у здійсненні досліджень із приводу показань до програмованих повторних втручань і методик їх виконання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Фінансування

Робота є фрагментом ініціативної НДР НМАПО імені П. А. Шупика «Розробка нових методів лікування та їх оцінка при вродженій та набутій хірургічній патології у дітей» (№ держреєстрації 0118U003564).

Надійшла до редакції / Received: 10.06.2019

Після доопрацювання / Revised: 08.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.01.2020

Відомості про авторів:

Горбаток О. М., д-р мед. наук, професор каф. дитячої хірургії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. А. Шупика МОЗ України, м. Київ, заслужений лікар України.

ORCID ID: [0000-0002-1472-5737](https://orcid.org/0000-0002-1472-5737)

Пашенко Ю. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячої хірургії та дитячої анестезіології, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-1557-6999](https://orcid.org/0000-0002-1557-6999)

Момотов А. О., канд. мед. наук, доцент каф. дитячої хірургії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ.
Пашченко К. Ю., канд. мед. наук, лікар-хірург дитячий, КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня № 1», м. Харків, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-3855-6787](https://orcid.org/0000-0003-3855-6787)

Information about authors:

Horbatiuk O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine, Honored Doctor of Ukraine.

Pashchenko Yu. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery and Anesthesiology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Momotov A. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Pashchenko K. Yu., MD, PhD, Pediatric Surgeon, Kharkiv Regional Children Clinical Hospital No. 1, Ukraine.

Сведения об авторах:

Горбатюк О. М., д-р мед. наук, профессор каф. детской хирургии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, заслуженный врач Украины.

Пашченко Ю. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детской хирургии и детской анестезиологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Момотов А. А., канд. мед. наук, доцент каф. детской хирургии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев.

Пашченко К. Ю., канд. мед. наук, врач-хирург детский, КЗОЗ «Областная детская клиническая больница № 1», г. Харьков, Украина.

Список літератури

- [1] Программированная лапаротомия в лечении разлитого гнойного перитонита / В. А. Авакимян и др. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017. Т. 24. № 6. С. 12-16. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-12-16>
- [2] Релaparотомия у больных с перитонитом / М. Н. Агзамова и др. *Молодой ученый*. 2017. № 18. С. 111-113. URL : <https://moluch.ru/archive/152/43076>
- [3] Рибальченко В. Ф., Русак П. С. Гострий оментит у дітей: класифікація та вибір хірургічної тактики. *Шпитальна хірургія*. 2014. № 1. С. 88.
- [4] Грищенко Є. М. Релaparотомії у дітей. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 1. Вип. 4. С. 84-87.
- [5] Urgent Redo-Laparotomies: Patterns and Outcome – A Single Centre Experience / R. Koirala et al. *Indian Journal of Surgery*. 2015. Vol. 77. Issue 3. P. 195-199. <https://doi.org/10.1007/s12262-012-0760-9>
- [6] Negussie T., Gosaye A., Dejene B. Outcomes of early relaparotomy in pediatric patients at Tikur Anbessa teaching hospital, Addis Ababa, Ethiopia: a five-year retrospective review. *BMC Surgery*. 2018. Vol. 18. Issue 1. P. 99. <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0436-x>
- [7] Досвід застосування релaparотомії при хірургічному лікуванні захворювань органів черевної порожнини / С. В. Малик, В. І. Подлесний, Д. О. Лавренко, І. В. Ксьонз. *Клінічна хірургія*. 2015. № 10. С. 67-69.
- [8] Унгурян А. М. Профілактика спайкової кишкової непрохідності після перенесеного перитоніту апендикулярного походження у дітей (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. Вінниця, 2015. 23 с.
- [9] Русак П. С. Мінінвазивні технології у лікуванні абсцесів черевної порожнини у дітей. *Хірургія дитячого віку*. 2018. № 3. С. 61-65. <https://doi.org/10.15574/PS.2018.60.61>
- [10] Грищенко Є. М. Запрограмовані релaparотомії в комплексному лікуванні розповсюдженого перитоніту у дітей. *Архів клінічної медицини*. 2014. № 2. С. 25-27.
- [11] Салахов Е. К., Власов А. П. Программированные лапароскопические санации брюшной полости у больных с распространенными формами перитонита. *Фундаментальные исследования*. 2014. № 4. Часть 1. С. 158-162.
- [12] Демиденко Ю. Г. Инфильтраты та абсцеси черевної порожнини в ургентній дитячій хірургії (огляд літератури). *Хірургія дитячого віку*. 2015. № 3-4. С. 129-136.
- [13] Surgical site infection in critically ill patients with secondary and tertiary peritonitis: epidemiology, microbiology and influence in outcomes /

J. Ballus et al. *BMC Infectious Diseases*. 2015. Vol. 15. Issue 1. P. 304. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1050-5>

- [14] The absolute number of repeat operations for complex intra-abdominal sepsis is not a useful predictor of non-survival / M. F. Scriba, G. L. Laing, J. L. Bruce, D. L. Clarke. *South African Journal of Surgery*. 2017. Vol. 55. Issue 2. P. 32-35.
- [15] Clinicopathological review of 156 appendicectomies for acute appendicitis in children in Ile-Ife, Nigeria: a retrospective analysis / T. O. Ademola et al. *BMC Emergency Medicine*. 2015. Vol. 15. Issue 1. P. 7. <https://doi.org/10.1186/s12873-015-0030-9>
- [16] To Study the Aetiological Factors and Outcomes of Urgent Relaparotomy in Himalayan Hospital / A. Sharma, S. K. Sahu, M. Nautiyal, N. Jain. *Chirurgia (Bucur)*. 2016. Vol. 111. Issue 1. P. 58-63.

References

- [1] Avakimyan, V. A., Karipidi, G. K., Avakimyan, S. V., Aluhanyan, O. A., Potyagajlo, Y. G., Marchenko, N. V., Didigov, M. T., & Babenko, E. S. (2017). Programmirovannaya laparotomiya v lechenii razlitogo gnoynogo peritonita [Programmed laparotomy in the treatment of general purulent peritonitis]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*, 24(6), 12-16. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-12-16> [in Russian].
- [2] Agzamova, M. N., Abdullaev, Zh. S., Usarov, A. M., & Vakhobov, A. A. (2017). Relaparotomiya u bol'nykh s peritonitom [Relaparotomy in patients with peritonitis]. *Molodoi uchenyi*, (18), 111-113. <https://moluch.ru/archive/152/43076> [in Russian].
- [3] Rybalchenko, V. F., & Rusak, P. S. (2014). Hostryi omentyt u ditei: klasyfikatsiia ta vybir khirurhichnoi taktyky [Acute omentitis in children: classification and choice of surgical tactics]. *Shpytalna khirurgiia*, (1), 88. [in Ukrainian].
- [4] Gritsenko, E. N. (2014). Relaparotomii u ditei [Relaparotomy in Children]. *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 1(4), 84-87. [in Ukrainian].
- [5] Koirala, R., Mehta, N., Varma, V., Kapoor, S., Kumaran, V., & Nundy, S. (2015). Urgent Redo-Laparotomies: Patterns and Outcome – A Single Centre Experience. *Indian Journal of Surgery*, 77(3), 195-199. <https://doi.org/10.1007/s12262-012-0760-9>
- [6] Negussie, T., Gosaye, A., & Dejene, B. (2018). Outcomes of early relaparotomy in pediatric patients at Tikur Anbessa teaching hospital, Addis Ababa, Ethiopia: a five-year retrospective review. *BMC Surgery*, 18(1), Article 99. <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0436-x>
- [7] Malyk, S. V., Podlesnyi, V. I., Lavrenko, D. O., & Ksyonz, I. V. (2015). Dosvid zastosuvannia relaparotomii pry khirurhichnomu likuvanni zakhvoriuvan orhaniv cherevnoi porozhnyni [Experience of relaparotomy application in surgical treatment of the abdominal cavity organs diseases]. *Klinichna khirurgiia*, (10), 67-69. [in Ukrainian].
- [8] Unguryan, A. M. (2015). *Profilaktyka spaykovoї kыshkovoї neprokhidnosti isiaia perenesenoho perytonitu apendykullarnoho pokhodzhennia u ditei (eksperymentalno-klіnічне doslidzhennia)*. (Avtořef. dis. ... kand. med. nauk). [Prevention of adhesive intestinal obstruction after suffering peritonitis of appendicular origin in children (experimental and clinical study)]. Vinnyts. nats. med. un-t im. M. I. Pyrohova. (Extended abstract of candidate's thesis). [in Ukrainian].
- [9] Rusak, P. S. (2018). Miniinvazyvni tekhnolohii u likuvanni abstsiesiv cherevnoi porozhnyni u ditei [Minimally invasive technologies in the treatment of abdominal abscesses in children]. *Khirurgiia dytiachoho viku*, (3), 61-65. <https://doi.org/10.15574/PS.2018.60.61> [in Ukrainian].
- [10] Hrytsenko, Ye. M. (2014). Zaprohramovani relaparotomii v kompleksnomu likuvanni rozpovsiudzhеного perytonitu u ditei [Programmed relaparotomy in complex treatment of children with diffuse peritonitis]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*, (2), 25-27. [in Ukrainian].
- [11] Salahov, E. K., & Vlasov, A. P. (2014). Programmirovannyye laparoskopicheskie sanatsii bryushnoi polosti u bol'nykh s rasprostranennymi formami peritonita [Programmed laparoscopic readjustment abdominal cavity in patients with advanced forms of peritonitis]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (4, Pt. 1), 158-162. [in Russian].
- [12] Demidenko, Yu. H. (2015). Infiltraty ta abstsiesy cherevnoi porozhnyni v urhentnij dytiachij khirurgii (ohljad literatury) [Intraabdominal infiltrates and abscesses in urgent pediatric surgery]. *Khirurgiia dytiachoho viku*, (3-4), 129-136. [in Ukrainian].
- [13] Ballus, J., Lopez-Delgado, J. C., Sabater-Riera, J., Perez-Fernandez, X. L., Betbese, A. J., & Roncal, J. A. (2015). Surgical site infection in critically ill patients with secondary and tertiary peritonitis: epidemiology, microbiology and influence in outcomes. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), Article 304. <https://doi.org/10.1186/s12873-015-1050-5>
- [14] Scriba, M. F., Laing, G. L., Bruce, J. L., & Clarke, D. L. (2017). The absolute number of repeat operations for complex intra-abdominal sepsis is not a useful predictor of non-survival. *South African Journal of Surgery*, 55(2), 32-35.
- [15] Ademola, T. O., Oludayo, S. A., Samuel, O. A., Amarachukwu, E. C., Akinwunmi, K. O., & Olusanya, A. (2015). Clinicopathological review of 156 appendicectomies for acute appendicitis in children in Ile-Ife, Nigeria: a retrospective analysis. *BMC Emergency Medicine*, 15(1), Article 7. <https://doi.org/10.1186/s12873-015-0030-9>
- [16] Sharma, A., Sahu, S. K., Nautiyal, M., & Jain, N. (2016). To Study the Aetiological Factors and Outcomes of Urgent Re-Laparotomy in Himalayan Hospital. *Chirurgia (Bucur)*, 111(1), 58-63.

Оцінювання та вибір режимів високочастотної осциляції грудної клітки в дітей із позалікарняною пневмонією на основі пульсоксиметрії

М. Л. Аряєв*^{E,F}, Д. В. Усенко^{A,B,C,D}

Одеський 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:

високочастотна осциляція грудної клітки, пульсоксиметрія, позалікарняна пневмонія, діти.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 378-383

*E-mail:

dariav.usenko@gmail.com

Високочастотна осциляція грудної клітки (ВЧОГК) – метод терапії кліренсу дихальних шляхів, який сприяє відновленню дренажної функції бронхіальних залоз, поліпшенню функції зовнішнього дихання та покращенню легеневого газообміну в дітей із муковісцидозом, ателектазами та бронхоектатичною хворобою.

Мета роботи – вибір ефективних режимів високочастотної осциляції грудної клітки для підвищення сатурації кисню в дітей із позалікарняною пневмонією на підставі результатів пульсоксиметрії.

Матеріали та методи. Вибір та оцінювання режимів ВЧОГК виконані у 261 дитини (дівчата – 47,1 %, хлопці – 52,9 %) віком 6–17 років із позалікарняною пневмонією (ПП) середнього ступеня тяжкості з гострим перебігом. Застосували 8 режимів осциляції апарата The Vest Airway Clearance System, модель 105. Ефективність режимів ВЧОГК оцінювали на 1 та 10 добу захворювання шляхом вимірювання ступеня насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем (SpO₂), використовуючи неінвазивну, трансмісійну пульсоксиметрію з застосуванням напалечного пульсоксиметра серії YX 300. Використали метод ROC-аналізу, результати наведені як площа під ROC-кривою (ППК) та 95 % довірчий інтервал (ДІ).

Результати. За даними порівняння чутливості та специфічності методу ROC-аналізу, для дітей дошкільного віку астеничного типу конституції рекомендовано застосовувати 1 режим ВЧОГК, що підтверджується найбільшою ППК – 0,95 (95 % ДІ 0,86–1,00). Для дошкільної вікової групи дітей нормостенічного типу конституції слід включати в комплексну терапію 2 режим ВЧОГК, що підтверджується найбільшою ППК – 0,94 (95 % ДІ 0,88–1,00). Для дітей препубертатного віку з астеничним типом конституції слід використовувати 3 режим ВЧОГК на основі найбільшого значення ППК – 0,93 (95 % ДІ 0,81–1,00). Дітям препубертатного віку з нормостенічним типом конституції рекомендовано включати у комплексне лікування ПП 4 режим ВЧОГК із найбільшим значенням ППК – 0,94 (95 % ДІ 0,84–1,00). Пубертатній віковій групі з астеничним типом конституції рекомендовано застосовувати 5 режим ВЧОГК, ППК якого становить 0,97 (95 % ДІ 0,91–1,00). Для дітей пубертатного віку нормостенічного типу конституції слід використовувати 6 режим ВЧОГК на основі ППК 0,98 (95 % ДІ 0,91–1,00).

Висновки. Для покращення ефективності лікування позалікарняної пневмонії необхідно включати в щоденну терапію ВЧОГК, враховуючи оптимальні параметри осциляції. Режими 1–6 ВЧОГК впливають на рівень сатурації кисню, покращуючи його. Рекомендовано застосовувати в комплексній терапії пневмонії щадні режими (1, 3 та 5) осциляції для дітей з астеничним типом конституції порівняно з дітьми з нормостенічним типом конституції.

Key words:

high-frequency chest wall oscillation, oximetry, pneumonia, children.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 378-383

Evaluation and selection of high-frequency chest wall oscillation modes in children with community-acquired pneumonia based on pulse oximetry

M. L. Aryayev, D. V. Usenko

The high-frequency chest wall oscillation (HFCWO) is a method of airway clearance therapy, which helps to restore the drainage function of the bronchial glands, improve the pulmonary function and pulmonary gas exchange in children with cystic fibrosis, atelectasis, and bronchiectasis.

Aim: to select effective modes of high-frequency chest wall oscillation for increase oxygen saturation in children with community-acquired pneumonia based on pulse oximetry data.

Materials and methods. The selection and evaluation of the HFCWO modes were performed in 261 children (girls – 47.1 % and boys – 52.9 %) aged 6–17 years with a moderate degree and acute course of community-acquired pneumonia (CAP) using eight oscillation modes of the Vest Airway Clearance System, Model 105. The effectiveness of the HFCWO modes was assessed on the 1st and 10th day of the disease by measuring the degree of arterial hemoglobin oxygen saturation (SpO₂) using noninvasive transmission pulse oximetry with the use of a pulse oximeter, Series YX 300. The ROC analysis was performed, the area under the ROC curve (AUC) was presented with the associated 95 % confidence interval (CI).

Results. According to a comparison of the sensitivity and specificity of the ROC analysis method, the 1st mode of HFCWO is recommended to apply for preschool children of asthenic somatotype, which is confirmed by the highest AUC – 0.95 (95 % CI 0.86–1.00). The 2d mode of HFCWO should be included in the complex therapy for preschool children of normosthenic somatotype, which is confirmed by the highest AUC – 0.94 (95 % CI 0.88–1.00). For prepubertal children of asthenic somatotype the 3rd mode of HFCWO should be used based on the highest value of AUC – 0.93 (95 % CI 0.81–1.00). For prepubertal children of normosthenic somatotype, we recommend including the 4th mode of HFCWO with an AUC value of 0.94 (95 % CI 0.84–1.00) in the comprehensive treatment of CAP. Regarding the adolescents of asthenic somatotype, we recommend applying the 5th mode of HFCWO, the AUC of which is 0.97 (95 % CI 0.91–1.00). As for the adolescents of normosthenic somatotype, the 6th mode of HFCWO should be used based on the AUC– 0.98 (95 % CI 0.91–1.00).

Conclusions. To increase the effectiveness of community-acquired pneumonia treatment, it is necessary to include HFCWO in the daily therapy taking into account the optimal oscillation parameters. Modes 1–6 of HFCWO influence the level of oxygen saturation, improving it. It is recommended to use sparing oscillation modes (1, 3 and 5) for children with asthenic somatotype in complex therapy of pneumonia compared to children with normosthenic somatotype.

Оценка и выбор режимов высокочастотной осцилляции грудной клетки у детей с внебольничной пневмонией на основе пульсоксиметрии

М. Л. Аряев, Д. В. Усенко

Высокочастотная осцилляция грудной клетки (ВЧОГК) – метод терапии клиренса дыхательных путей, который способствует восстановлению дренажной функции бронхиальных желез, улучшению функции внешнего дыхания и улучшению легочного газообмена у детей с муковисцидозом, ателектазами и бронхоэктатической болезнью.

Цель работы – выбор эффективных режимов высокочастотной осцилляции грудной клетки для повышения сатурации кислорода у детей с внебольничной пневмонией на основе данных пульсоксиметрии.

Материалы и методы. Выбор и оценка режимов ВЧОГК проведены у 261 ребенка (девочки – 47,1 %, мальчики – 52,9 %) в возрасте 6–17 лет с внебольничной пневмонией (ВП) средней степени тяжести с острым течением. Применяли 8 режимов осцилляции аппарата The Vest Airway Clearance System, модель 105. Эффективность режимов ВЧОГК оценивали на 1 и 10 сутки заболевания путем измерения степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) с использованием неинвазивной, трансмиссионной пульсоксиметрии с применением напалечного пульсоксиметра серии YX 300. Использован метод ROC-анализа, данные которого представлены в виде площади под ROC-кривой (ППК) и 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты. По данным сравнения чувствительности и специфичности метода ROC-анализа, для детей дошкольного возраста астенического типа конституции рекомендовано применять 1 режим ВЧОГК, что подтверждается наибольшей ППК – 0,95 (95 % ДИ 0,86–1,00). Для дошкольной возрастной группы детей нормостенического типа конституции следует включать в комплексную терапию 2 режим ВЧОГК, что подтверждается наибольшей ППК – 0,94 (95 % ДИ 0,88–1,00). Для детей препубертатного возраста с астеническим типом конституции следует использовать 3 режим ВЧОГК на основе наибольшего значения ППК – 0,93 (95 % ДИ 0,81–1,00). Детям препубертатного возраста с нормостеническим типом конституции рекомендовано включать в комплексное лечение ВП 4 режим ВЧОГК со значением ППК 0,94 (95 % ДИ 0,84–1,00). Пубертатной возрастной группе с астеническим типом конституции рекомендовано применять 5 режим ВЧОГК, ППК которого составляет 0,97 (95 % ДИ 0,91–1,00). Для детей пубертатного возраста нормостенического типа конституции следует использовать 6 режим ВЧОГК на основе ППК 0,98 (95 % ДИ 0,91–1,00).

Выводы. Для повышения эффективности лечения внебольничной пневмонии необходимо включать в ежедневную терапию ВЧОГК с учетом оптимальных параметров осцилляции. Режимы 1–6 ВЧОГК влияют на уровень сатурации кислорода, улучшая его. Рекомендовано применять в комплексной терапии пневмонии щадящие режимы (1, 3 и 5) осцилляции для детей с астеническим типом конституции по сравнению с детьми с нормостеническим типом конституции.

Ключевые слова: высокочастотная осцилляция грудной клетки, пульсоксиметрия, внебольничная пневмония, дети.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 378-383

Захворювання дихальних шляхів, як-от пневмонію часто діагностують у дітей. Ці патології залишаються найважливішою інфекційною причиною смертності дітей у всьому світі [1,2].

За сучасними уявленнями про патогенез респіраторних захворювань, для відновлення функціонування мукоциліарного кліренсу (МЦК) необхідно налагодити дренажну функцію бронхиальних залоз [3], застосовуючи терапію очищення дихальних шляхів (airway clearance therapy – АСТ) для поліпшення функції зовнішнього дихання та легеневого газообміну [4,5].

Визнаним бронходренажним методом є високочастотна осциляція грудної клітки (ВЧОГК) (high-frequency chest wall oscillation – HFCWO) на підставі вібраційно-компресійного впливу апарата The Vest [4,6]. ВЧОГК набула найбільшого поширення в терапії дітей із муковісцидозом, ателектазами, бронхоектазами, в яких визначають покращення МЦК дихальних шляхів, та недостатньо вивчена щодо пневмонії [5,6].

Мета роботи

Вибір ефективних режимів високочастотної осциляції грудної клітки для підвищення сатурації кисню в дітей із позалікарняною пневмонією на підставі результатів пульсоксиметрії.

Матеріали і методи дослідження

Відкрите порівняльне клінічне дослідження виконали в пульмонологічному відділенні Одеської обласної дитячої клінічної лікарні. У дослідження залучили 261 дитину (123 дівчини – 47,1 %, 138 хлопців – 52,9 %) віком від 6 до 17 років нормостеничного та астеничного типу конституції з підтвердженим діагнозом позалікарняної пневмонії (ПП) середнього ступеня тяжкості з гострим перебігом. У дітей з астеничним типом конституції визначили низький індекс маси тіла (ІМТ). Характеристика учасників дослідження наведена в таблиці 1.

Усі діти отримували базисну терапію згідно з протоколом лікування дітей із пневмонією, що затверджений наказом МОЗ України від 13.01.2005 № 18 [7], та курс бронходренажних процедур із використанням системи очищення дихальних шляхів The Vest Airway Clearance System, модель 105, Hill-Rom (США) протягом 10-денної комплексної терапії ПП.

Параметри осциляції: частота вібрації (Гц), тиск (Бар) і тривалість процедури (хв), – які формують режими ВЧОГК для проведення процедур у складі комплексного лікування ПП у дітей. Сформувавши 6 режимів ВЧОГК, враховуючи такі фактори, як вік дітей, тип конституції, ІМТ. Режими відрізнялися за параметрами осциляції. Нові режими порівняли з раніше запропонованими режимами

Таблиця 1. Характеристика учасників дослідження

Показник	I група (n = 44)	II група (n = 41)	III група (n = 42)	IV група (n = 43)	V група (n = 45)	VI група (n = 46)
Режими ВЧОГК Кількість дітей (n)	1	5	5	6	5	5
	2	6	7	4	5	6
	3	5	5	5	6	5
	4	5	4	5	7	5
	5	5	5	6	5	6
	6	6	5	5	5	7
	7	7	6	5	5	5
	8	5	4	6	5	6
Середній вік, роки	6,6 ± 0,3	6,5 ± 0,4	9,8 ± 1,0	9,5 ± 1,5	14,9 ± 1,4	14,9 ± 1,1
Стать, д/х*	19/25	20/21	21/21	21/22	20/25	22/24
Тип конституції	астенічний	нормостенічний	астенічний	нормостенічний	астенічний	нормостенічний

*: д – дівчата, х – хлопці.

Таблиця 2. Параметри осциляцій залежно від віку дітей

Автор, вікова група	№ режиму	№ процедури	Частота, Гц	Тиск, Бар	Тривалість, хв
Ашерова І. К., Бабаханова Б. Н. 4–7 років	7	перша-десята процедури	6–9	1–2	10–12
Ашерова І. К., Бабаханова Б. Н. 8–17 років	8	перша-десята процедури	6–12	2	10–15

Таблиця 3. Режими ВЧОГК

Групи дітей	Тип конституції	№ режиму	№ процедури	Частота, Гц		Тиск, Бар		Тривалість, хв	
				1 етап	2 етап	1 етап	2 етап	1 етап	2 етап
Дошкільний вік (I група)	астенічний	1	1	8	7	1	2	5	5
			10	9	8	1	2	8	7
Дошкільний вік (II група)	нормостенічний	2	1	9	8	1	2	5	5
			10	10	9	1	2	8	7
Препубертатний вік (III група)	астенічний	3	1	9	8	1	2	5	5
			10	10	9	1	2	10	10
Препубертатний вік (IV група)	нормостенічний	4	1	10	9	1	2	5	5
			10	11	10	2	3	10	10
Пубертатний вік (V група)	астенічний	5	1	10	9	1	2	5	5
			10	11	10	2	3	10	10
Пубертатний вік (VI група)	нормостенічний	6	1	11	10	2	3	5	5
			10	12	11	3	4	10	10

7 і 8 [5], недоліками яких є нечіткість параметрів осциляції без урахування типу конституції та ІМТ (табл. 2).

Кожна процедура ВЧОГК складалася з 2 етапів. На першому порівняно з другим застосовували більшу частоту осциляції та менший тиск. Наступні процедури виконували за принципом «step-by-step» зі збільшення частоти осциляції, тиску та тривалості. Загальна кількість процедур осциляції – 10. Деталізація режимів ВЧОГК та їхніх параметрів наведені в таблиці 3.

Для моніторингу ступеня насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем (SpO₂) до та після процедури ВЧОГК застосовували трансмісійну пульсоксиметрію, використовуючи напалечний пульсоксиметр серії YX 300, Neasco Ltd (Велика Британія). Дані сатурації кисню наведені на 1 та 10 дні комплексного лікування ПП у дітей. Метод неінвазивний, можливий для виконання та одноразового дослідження, і тривалого моніторингу, не потребує калібрування, доволі простий і надійний [8,9].

Статистичне опрацювання даних виконали за допомогою пакета програм IBM SPSS Statistics 22.0 та MedCalc 14.8.1. Для оцінювання ефективності режимів ВЧОГК застосовували ROC-аналіз, в основі якого порівняння чутливості та специфічності методу. Результати

наведені як площа під ROC-кривою (ППК) та 95 % довірчий інтервал (ДІ).

Результати

Для вирішення поставлених завдань дослідження для I групи дітей (дошкільний вік, астенічний тип конституції) в 1 день лікування як оптимальний визначений 1 режим ВЧОГК, про що свідчить найбільша ППК – 0,95 (95 % ДІ 0,85–1,00), найменш ефективними виявилися 4 режим ВЧОГК – ППК 0,54 (95 % ДІ 0,28–0,79), 6 режим ВЧОГК – ППК 0,57 (95 % ДІ 0,31–0,83) та 7 режим ВЧОГК – ППК 0,61 (95 % ДІ 0,35–0,86) (табл. 4).

Для I групи дітей (дошкільний вік, астенічний тип конституції) на 10 день терапії як оптимальний доведений 1 режим ВЧОГК. Про це свідчить найбільша ППК – 0,95 (95 % ДІ 0,86–1,00). Доведена найменша ефективність 4 режиму ВЧОГК – ППК 0,50 (95 % ДІ 0,24–0,76), 6 режиму ВЧОГК – ППК 0,54 (95 % ДІ 0,28–0,79) та 7 режиму ВЧОГК – ППК 0,57 (95 % ДІ 0,31–0,83) (табл. 5).

У 1 день комплексного лікування для дітей II групи (дошкільний вік, нормостенічний тип конституції) оптимальним був 2 режим ВЧОГК, що підтверджується

Таблиця 4. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей I групи (1-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,95	0,85–1,00
2 режим ВЧОГК	0,65	0,39–0,89
3 режим ВЧОГК	0,74	0,51–0,97
4 режим ВЧОГК	0,54	0,28–0,79
5 режим ВЧОГК	0,64	0,38–0,88
6 режим ВЧОГК	0,57	0,31–0,83
7 режим ВЧОГК	0,61	0,35–0,86
8 режим ВЧОГК	0,63	0,37–0,87

Таблиця 6. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей II групи (1-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,62	0,36–0,88
2 режим ВЧОГК	0,94	0,84–1,00
3 режим ВЧОГК	0,70	0,46–0,95
4 режим ВЧОГК	0,83	0,65–1,00
5 режим ВЧОГК	0,74	0,51–0,96
6 режим ВЧОГК	0,86	0,69–1,00
7 режим ВЧОГК	0,73	0,50–0,95
8 режим ВЧОГК	0,79	0,58–1,00

Таблиця 8. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей III групи (1-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,76	0,54–0,98
2 режим ВЧОГК	0,58	0,32–0,82
3 режим ВЧОГК	0,91	0,78–1,00
4 режим ВЧОГК	0,50	0,24–0,76
5 режим ВЧОГК	0,59	0,33–0,85
6 режим ВЧОГК	0,54	0,28–0,79
7 режим ВЧОГК	0,57	0,31–0,83
8 режим ВЧОГК	0,64	0,38–0,89

найбільшим значенням ППК – 0,94 (95 % ДІ 0,84–1,00). Найменша ефективність визначена у разі застосування 1 режиму ВЧОГК – ППК 0,62 (95 % ДІ 0,36–0,88), 3 режиму ВЧОГК – ППК 0,70 (95 % ДІ 0,46–0,95) і 7 режиму ВЧОГК – ППК 0,73 (95 % ДІ 0,50–0,95) (табл. 6).

На 10 день комплексного лікування оптимальним для дітей II групи (дошкільний вік, нормостенічний тип конституції) був 2 режим ВЧОГК, що підтверджується найбільшим значенням ППК – 0,94 (95 % ДІ 0,88–1,00). Найменша ефективність визначена у разі застосування 1 режиму ВЧОГК – ППК 0,68 (95 % ДІ 0,44–0,92), 3 режиму ВЧОГК – ППК 0,70 (95 % ДІ 0,46–0,95) та 8 режиму ВЧОГК – ППК 0,72 (95 % ДІ 0,49–0,95) (табл. 7).

Найбільша ефективність 3 режиму ВЧОГК визначена для дітей III групи (препубертатний вік, астеничний тип конституції) на основі найбільшої ППК – 0,91 (95 % ДІ 0,78–1,00) у 1 день комплексної терапії. Найменш ефективними виявилися 4 режим ВЧОГК – ППК 0,50 (95 % ДІ 0,24–0,76), 6 режим ВЧОГК – ППК 0,54 (95 % ДІ 0,28–0,79) та 7 режим ВЧОГК – ППК 0,57 (95 % ДІ 0,31–0,83) (табл. 8).

Найбільша ефективність 3 режиму ВЧОГК визначена для дітей III групи (препубертатний вік, астеничний

Таблиця 5. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей I групи (10-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,95	0,86–1,00
2 режим ВЧОГК	0,61	0,35–0,86
3 режим ВЧОГК	0,79	0,58–1,00
4 режим ВЧОГК	0,50	0,24–0,76
5 режим ВЧОГК	0,59	0,33–0,85
6 режим ВЧОГК	0,54	0,28–0,79
7 режим ВЧОГК	0,57	0,31–0,83
8 режим ВЧОГК	0,62	0,36–0,87

Таблиця 7. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей II групи (10-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,68	0,44–0,92
2 режим ВЧОГК	0,94	0,88–1,00
3 режим ВЧОГК	0,70	0,46–0,95
4 режим ВЧОГК	0,83	0,65–1,00
5 режим ВЧОГК	0,76	0,55–0,97
6 режим ВЧОГК	0,78	0,58–0,98
7 режим ВЧОГК	0,73	0,50–0,95
8 режим ВЧОГК	0,72	0,49–0,95

Таблиця 9. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей III групи (10-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,72	0,49–0,95
2 режим ВЧОГК	0,67	0,38–0,89
3 режим ВЧОГК	0,93	0,81–1,00
4 режим ВЧОГК	0,54	0,28–0,79
5 режим ВЧОГК	0,68	0,44–0,93
6 режим ВЧОГК	0,57	0,31–0,83
7 режим ВЧОГК	0,68	0,43–0,92
8 режим ВЧОГК	0,66	0,41–0,90

тип конституції) на основі найбільшої ППК – 0,93 (95 % ДІ 0,81–1,00) на 10 день комплексної терапії. Найменш ефективними виявилися 4 режим ВЧОГК – ППК 0,54 (95 % ДІ 0,28–0,79), 6 режим ВЧОГК – ППК 0,57 (95 % ДІ 0,31–0,83), а також 8 режим ВЧОГК – ППК 0,66 (95 % ДІ 0,41–0,90) (табл. 9).

Доведена ефективність 4 режиму ВЧОГК для IV групи дітей (препубертатний вік, нормостенічний тип) у 1 день лікування. На це вказує найбільше значення ППК – 0,94 (95 % ДІ 0,84–1,00). Визначена найменша ефективність 7 режиму ВЧОГК – ППК 0,66 (95 % ДІ 0,41–0,90), 1 режиму ВЧОГК – ППК 0,72 (95 % ДІ 0,49–0,95) та 8 режиму ВЧОГК – ППК 0,75 (95 % ДІ 0,52–0,97) (табл. 10).

Доведена ефективність 4 режиму ВЧОГК для IV дітей (препубертатний вік, нормостенічний тип конституції) на 10 день лікування. На це вказує найбільше значення ППК – 0,91 (95 % ДІ 0,78–1,00). Визначили найменшу ефективність 7 режиму ВЧОГК – ППК 0,58 (95 % ДІ 0,32–0,84), 1 режиму ВЧОГК – ППК 0,65 (95 % ДІ 0,40–0,89) та 8 режиму ВЧОГК – ППК 0,68 (95 % ДІ 0,44–0,93) (табл. 11).

У дітей V групи (пубертатний вік, астеничний тип конституції) в 1 день комплексної терапії як оптимальний

Таблиця 10. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей IV групи (1-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,72	0,49–0,95
2 режим ВЧОГК	0,85	0,68–1,00
3 режим ВЧОГК	0,80	0,60–1,00
4 режим ВЧОГК	0,94	0,84–1,00
5 режим ВЧОГК	0,77	0,56–0,98
6 режим ВЧОГК	0,80	0,60–1,00
7 режим ВЧОГК	0,66	0,41–0,90
8 режим ВЧОГК	0,75	0,52–0,97

Таблиця 12. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей V групи (1-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,70	0,46–0,93
2 режим ВЧОГК	0,54	0,28–0,79
3 режим ВЧОГК	0,81	0,61–1,00
4 режим ВЧОГК	0,57	0,31–0,83
5 режим ВЧОГК	0,86	0,69–1,00
6 режим ВЧОГК	0,61	0,35–0,86
7 режим ВЧОГК	0,68	0,43–0,92
8 режим ВЧОГК	0,66	0,41–0,90

Таблиця 14. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей VI групи (1-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,69	0,45–0,93
2 режим ВЧОГК	0,84	0,66–1,00
3 режим ВЧОГК	0,71	0,48–0,94
4 режим ВЧОГК	0,72	0,50–0,94
5 режим ВЧОГК	0,74	0,52–0,96
6 режим ВЧОГК	0,93	0,81–1,00
7 режим ВЧОГК	0,73	0,50–0,95
8 режим ВЧОГК	0,84	0,66–1,00

визначили 5 режим ВЧОГК. На це вказує найбільша ППК – 0,86 (95 % ДІ 0,69–1,00). Найменша ефективність зафіксована для 2 режиму ВЧОГК – ППК 0,54 (95 % ДІ 0,28–0,79), 4 режиму ВЧОГК – ППК 0,57 (95 % ДІ 0,31–0,83) та 6 режиму ВЧОГК – ППК 0,61 (95 % ДІ 0,35–0,86) (табл. 12).

У дітей V групи (пубертатний вік, астеничний тип конституції) на 10 день комплексної терапії як оптимальний визначили також 5 режим ВЧОГК. На це вказує найбільша ППК – 0,97 (95 % ДІ 0,91–1,00). Найменша ефективність зафіксована для 6 режиму ВЧОГК – ППК 0,63 (95 % ДІ 0,38–0,87), 2 режиму ВЧОГК – ППК 0,64 (95 % ДІ 0,39–0,89), а також 8 режиму ВЧОГК – ППК 0,66 (95 % ДІ 0,41–0,90) (табл. 13).

Оптимальним у 1 день лікування ПП у дітей VI групи (пубертатний вік, нормостенічний тип конституції) визначили застосування 6 режиму ВЧОГК, про що свідчить найбільше значення ППК – 0,93 (95 % ДІ 0,81–1,00). Меншу ефективність визначили у випадку використання 1 режиму ВЧОГК – ППК 0,69 (95 % ДІ 0,45–0,93), 3 режиму ВЧОГК – ППК 0,71 (95 % ДІ 0,48–0,94) та 4 режиму ВЧОГК – ППК 0,72 (95 % ДІ 0,50–0,94) (табл. 14).

Таблиця 11. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей IV групи (10-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,66	0,42–0,91
2 режим ВЧОГК	0,84	0,66–1,00
3 режим ВЧОГК	0,67	0,42–0,91
4 режим ВЧОГК	0,94	0,84–1,00
5 режим ВЧОГК	0,74	0,52–0,96
6 режим ВЧОГК	0,72	0,50–0,94
7 режим ВЧОГК	0,66	0,42–0,90
8 режим ВЧОГК	0,75	0,52–0,97

Таблиця 13. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей V групи (10-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,76	0,54–0,97
2 режим ВЧОГК	0,64	0,39–0,89
3 режим ВЧОГК	0,79	0,58–1,00
4 режим ВЧОГК	0,66	0,41–0,90
5 режим ВЧОГК	0,97	0,91–1,00
6 режим ВЧОГК	0,63	0,38–0,87
7 режим ВЧОГК	0,69	0,46–0,93
8 режим ВЧОГК	0,66	0,41–0,90

Таблиця 15. Порівняння ефективності режимів ВЧОГК у дітей VI групи (10-й день лікування)

Показник	Площа під ROC-кривою	95 % довірчий інтервал
1 режим ВЧОГК	0,76	0,54–0,98
2 режим ВЧОГК	0,81	0,61–1,00
3 режим ВЧОГК	0,69	0,45–0,92
4 режим ВЧОГК	0,72	0,50–0,94
5 режим ВЧОГК	0,67	0,43–0,91
6 режим ВЧОГК	0,98	0,91–1,00
7 режим ВЧОГК	0,71	0,48–0,94
8 режим ВЧОГК	0,80	0,60–1,00

Оптимальним на 10 день лікування ПП у дітей VI групи (пубертатний вік, нормостенічний тип конституції) встановили застосування 6 режиму ВЧОГК. Про це свідчить найбільше значення ППК – 0,98 (95 % ДІ 0,91–1,00). Меншу ефективність визначили при використанні 5 режиму ВЧОГК – ППК 0,67 (95 % ДІ 0,43–0,91), 3 режиму ВЧОГК – ППК 0,69 (95 % ДІ 0,48–0,92) та 7 режиму ВЧОГК – ППК 0,71 (95 % ДІ 0,48–0,94) (табл. 15).

Обговорення

Для збільшення ефективності терапії очищення дихальних шляхів, що включає ВЧОГК, необхідно добирати індивідуальні режими процедур лікування, обирати апарати, які підтримують достатній легеневи кліренс [4].

Є велика кількість апаратів, що відрізняються пере-дусім за механізмом дії. Система очищення дихальних шляхів The Vest Airway Clearance System впливає на респіраторну систему за допомогою механічної високо-частотної, малоамплітудної екстраторакальної перкусії легень. Система ВЧОГК – сучасна, високоефективна та легка у використанні методика дренажу бронхіального

дерева, що підтримує достатній МЦК, покращуючи функціонування дихальної системи [6].

Параметри ВЧОГК, як-от частота вібрації, тиск і тривалість процедури відіграють важливу роль у визначенні режимів осциляції. Зважаючи на це, обирати режими осциляції для дітей із ПП, використовуючи апарат The Vest, доцільно залежно від віку дітей, типу конституції та ІМТ.

Отже, для підвищення ефективності комплексного лікування ПП необхідно включати в щоденну терапію метод очищення дихальних шляхів, а саме ВЧОГК із застосуванням системи очищення дихальних шляхів The Vest Airway Clearance System.

Для оптимізації комплексного лікування треба обирати режими осциляції, ефективність яких доведена та науково обґрунтована на основі використання неінвазивного методу пульсоксиметрії.

Висновки

1. Застосування високочастотної осциляції грудної клітки, використовуючи систему очищення дихальних шляхів The Vest Airway Clearance System, модель 105, Hill-Rom (США), в комплексній терапії позалікарняної пневмонії в дітей має позитивний ефект, що проявляється в покращенні рівня насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем.

2. Найбільший рівень сатурації кисню у дітей із позалікарняною пневмонією може бути досягнутий, враховуючи такі фактори, як вік, тип конституції та індекс маси тіла.

3. Модифіковані параметри високочастотної осциляції грудної клітки з індивідуалізацією частоти, тиску та тривалості осциляції (режими 1–6) забезпечують більшу ефективність порівняно з режимами осциляції 7 і 8, які запропоновані раніше.

4. У лікуванні дітей астеничного типу конституції доцільно застосовувати більш щадні режими (1, 3 та 5) осциляції для проведення процедур ВЧОГК порівняно з дітьми нормостенічного типу.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні клінічних результатів використання ВЧОГК у складі комплексної терапії ПП у дітей та її впливу на вентиляційну функцію легень.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 16.09.2019

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 02.12.2019

Відомості про авторів:

Аряев М. Л., д-р мед. наук, професор, зав. каф. педіатрії № 1, Одеський національний медичний університет, Україна.

Усенко Д. В., аспірант каф. педіатрії № 1, Одеський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4143-2099

Information about authors:

Aryayev M. L., MD., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Odesa National Medical University, Ukraine.

Usenko D. V., MD, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics No. 1, Odesa National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Аряев Н. Л., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. педиатрии № 1, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Усенко Д. В., аспирант каф. педиатрии № 1, Одесский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Bennett N. J., Domachowski J., Steele R. W. Pediatric Pneumonia. *Medscape*. 2018. URL : <https://emedicine.medscape.com/article/967822-overview>
- [2] Pneumonia // *World Health Organization*. 2019. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia/>
- [3] Munkholm M., Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2014. Vol. 34. Issue 3. P. 171-177. <https://doi.org/10.1111/cpf.12085>
- [4] Morrow B. M. Airway clearance therapy in acute paediatric respiratory illness: A state-of-the-art review. *South African Journal of Physiotherapy*. 2019. Vol. 75. Issue 1. P. 1295. <https://doi.org/10.4102/sajp.v75i1.1295>
- [5] Бабаханова Б. Н., Ашерова И. К. Метод высокочастотной осциляции грудной клетки в лечении детей с респираторной патологией. *Вопросы современной педиатрии*. 2010. Т. 9. № 3. С. 117-120.
- [6] High Frequency Chest Wall Oscillation for Atelectasis in Infants and Toddlers: A Case Series Report / P. Nolan et al. *Chest*. 2014. Vol. 146. Issue 4. Suppl. 2. P. 708A. <https://doi.org/10.1378/chest.1992204>
- [7] Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «дитяча пульмонологія»: наказ МОЗ України від 13.01.2005 № 18. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0018282-05>
- [8] Evaluating the impact of pulse oximetry on childhood pneumonia mortality in resource-poor settings / J. Floyd et al. *Nature*. 2015. Vol. 528. Issue 7580. P. S53-S59. <https://doi.org/10.1038/nature16043>
- [9] Predictors of treatment failure for non-severe childhood pneumonia in developing countries – systematic literature review and expert survey – the first step towards a community focused mHealth risk-assessment tool? / E. D. McCollum et al. *BMC Pediatrics*. 2015. Vol. 15. P. 74. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0392-x>

References

- [1] Bennett, N. J., Domachowski, J., & Steele, R. W. (2018, November 5). *Pediatric Pneumonia*. Medscape. <https://emedicine.medscape.com/article/967822-overview>
- [2] World Health Organization. (2019, August 2). *Pneumonia*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia/>
- [3] Munkholm, M., & Mortensen, J. (2014). Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 34(3), 171-177. <https://doi.org/10.1111/cpf.12085>
- [4] Morrow, B. M. (2019). Airway clearance therapy in acute paediatric respiratory illness: A state-of-the-art review. *South African Journal of Physiotherapy*, 75(1), Article 1295. <https://doi.org/10.4102/sajp.v75i1.1295>
- [5] Babakhanova, B. N., & Asherova, I. K. (2010). Metod vysokochastotnoi ostillyatsii grudnoi kletki v lechenii detei s respiratornoi patologiei [Method of high-frequency oscillation of chest in treatment of children with respiratory pathology]. *Voprosy sovremennoi pediatrii*, 9(3), 117-120. [in Russian].
- [6] Nolan, P., Gourabathini, H., Tran, C., Paudel, S., & Romero, E. (2014). High Frequency Chest Wall Oscillation for Atelectasis in Infants and Toddlers: A Case Series Report. *Chest*, 146(4, Suppl. 2), 708A. <https://doi.org/10.1378/chest.1992204>
- [7] Ministry of Health of Ukraine. (2005, January 13). *Pro zatverdzhennia Protokoliv nadannia medychnoi dopomohy ditiam za spetsialnistiu «dytyacha pulmonologiiia»* [On the approval of Protocols for providing medical care to children on a specialty "pediatric pulmonology" (No. 18)]. [https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0018282-05\[in_Ukrainian\]](https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0018282-05[in_Ukrainian]).
- [8] Floyd, J., Wu, L., Hay Burgess, D., Izadnegahdar, R., Mukanga, D., & Ghani, A. C. (2015). Evaluating the impact of pulse oximetry on childhood pneumonia mortality in resource-poor settings. *Nature*, 528(7580), S53-S59. <https://doi.org/10.1038/nature16043>
- [9] McCollum, E. D., King, C., Hollowell, R., Zhou, J., Colbourn, T., Nambiar, B., Mukanga, D., & Burgess, D. C. H. (2015). Predictors of treatment failure for non-severe childhood pneumonia in developing countries – systematic literature review and expert survey – the first step towards a community focused mHealth risk-assessment tool? *BMC Pediatrics*, 15, Article 74. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0392-x>

Prevalence and intensity study of dental caries in children with bronchial asthma

O. V. Voznyi^F, T. Ye. Shumna^{*E}, Ye. S. Lepetchenko^{A,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

Key words:

prevalence, intensity, caries, bronchial asthma, children.

Zaporizhzhie
medical journal
2020; 22 (3), 384-388

*E-mail:
tshumnaya72@
gmail.com

Aim. To study the prevalence and intensity rates of dental caries in children with bronchial asthma.

Materials and methods. The examination of patients was carried out in the Allergological Department of the Communal Non-Profit Enterprise "City Children Hospital No. 5" in Zaporizhzhia. The study of the carious process prevalence included 158 children with bronchial asthma (50 girls, 108 boys), aged between 3 and 17 years. The study on the caries intensity included 148 children with bronchial asthma (47 girls, 101 boys), aged between 3 and 17 years, who had more than 1 caries cavity. These children were divided into three groups according to the indices of carious process intensity: DMF (permanent dentition, 79 children (20 girls, 59 boys) aged between 10 and 17 years), DMF + df (mixed dentition, 59 children (21 girls, 38 boys) aged between 5 and 14 years), df (primary dentition, 10 children (6 girls, 4 boys) aged between 3 and 6 years), where D means decayed permanent teeth, M – missing permanent teeth, F – filled permanent teeth; d means decayed primary teeth, f – filled primary teeth. Each group was further divided into subgroups according to sex.

The control group included 20 non-asthmatic children (7 girls, 13 boys) aged between 5 and 10 years with carious lesions in teeth. The results were processed using the Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). The data on the carious process intensity were checked for normal distribution according to the Shapiro–Wilk test. Since the distribution was different from normal ($P < 0.05$), the data were presented as the median and lower and upper quartiles Me (Q_{25} ; Q_{75}), and the differences were considered statistically significant at a P level of < 0.05 .

Results. The prevalence of caries in children with bronchial asthma was 95.5 % indicating mass disease. In the group of children with a permanent dentition, the carious process of a high intensity was revealed with the DMF index equal to 6 (4; 8) min 1, max 16, while 75 % of the children had a subcompensated and 25 % had a compensated dental caries. In the studied group, the carious process intensity was significantly higher in boys: 6.0 (4.5; 8.0) versus 5 (4; 8), which testified to sex differences in the pathological process of the oral cavity. In the group of children with mixed dentition, the DMF + df index was equal to 7 (4; 10) min 1, max 14, and indicated the carious process of a very high intensity and in this case, 25 % of children had a compensated form of the carious process, 25 % of children – subcompensated and 50 % – decompensated form. When comparing the subgroups of girls and boys, age- and sex-related differences in the DMF + df index were not observed. The df index for the examined patients with a temporary dentition was equal to 4 (2; 4) min 1, max 12. When comparing the intensity of the carious process in the groups according to the Kruskal–Wallis test, a statistically significant difference was observed ($H = 9.08$, $P = 0.0107$). In the period of a mixed dentition, the intensity of the carious process was higher in children with bronchial asthma than in somatically healthy children and amounted to 7 (4; 10) min 1, max 14) versus 6.0 (3.5; 8.0) min 1, max 10 ($P < 0.05$).

Conclusions. The study conducted for the state of dental hard tissues has proven the high prevalence and intensity of the carious process in children with bronchial asthma. In addition, the data obtained have enabled us to determine the presence of sex-specific characteristics and differences in the reported indicators in adolescents. This motivates us to study the dental health issues in children with bronchial asthma in the anamnesis and to develop specific programs for the prevention of dental caries.

Ключові слова:

поширеність, інтенсивність, карієс, бронхіальна астма, діти.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 384-388

Дослідження поширеності та інтенсивності карієсу в дітей із бронхіальною астмою

О. В. Возний, Т. Є. Шумна, Є. С. Лепетченко

Мета роботи – вивчити показники поширеності та інтенсивності карієсу в дітей із бронхіальною астмою.

Матеріали та методи. Пацієнтів обстежили на базі алергологічного відділення КНП «Міська дитяча лікарня № 5» м. Запоріжжя. У дослідження поширеності каріозного процесу залучили 158 дітей із бронхіальною астмою (50 дівчат, 108 хлопців) віком від 3 до 17 років. У дослідження інтенсивності карієсу залучили 148 дітей із бронхіальною астмою (47 дівчат, 101 хлопець), які мали понад 1 каріозну порожнину, вік пацієнтів – від 3 до 17 років. Дітей поділили на 3 групи за індексами інтенсивності каріозного процесу: КПВ (постійний прикус, 79 дітей (20 дівчат, 59 хлопців) віком від 10 до 17 років), КПВ + кп (змінний прикус, 59 дітей (21 дівчина, 38 хлопців) віком від 5 до 14 років), кп (тимчасовий прикус, 10 дітей (6 дівчат, 4 хлопчики) віком від 3 до 6 років), де К – каріозні постійні, П – пломбовані постійні, В – видалені постійні зуби; к – каріозні тимчасові, п – пломбовані тимчасові зуби). Кожну з груп додатково поділили на підгрупи за статтю пацієнтів. Контрольна група включала 20 дітей (7 дівчат, 13 хлопців) віком 5–10 років, здорових щодо бронхіальної астми і які мають каріозні ураження зубів. Результати опрацювали, використовуючи пакет ліцензійної програми Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Результати дослідження інтенсивності каріозного процесу перевірили на нормальність розподілу даних за критерієм Шапіро–Уїлка. Оскільки розподіл відрізнявся від нормального ($p < 0,05$), показники наведені як медіана та нижній і верхній квартилі Me (Q_{25} ; Q_{75}), а різницю вважали вірогідною при рівні статистичної значущості $p < 0,05$.

Результати. Поширеність карієсу в дітей із бронхіальною астмою становила 95,5 %, що свідчить про масову захворюваність. У групі дітей із постійним прикусом встановили високий рівень інтенсивності каріозного процесу з показником індексу КПУ 6 (4;8) \min 1, \max 16, при цьому 75 % дітей мали субкомпенсовану форму, 25 % дітей – компенсовану форму карієсу зубів. У групі дослідження інтенсивність каріозного процесу у хлопців була суттєво вищою – 6,0 (4,5; 8,0) проти 5 (4; 8), що свідчило про гендерні відмінності в перебігу патологічного процесу в порожнині рота. У групі дітей зі змінним прикусом індекс КПУ + кп становив 7 (4; 10) \min 1, \max 14 і свідчив про дуже високу інтенсивність каріозного процесу; 25 % дітей мали компенсовану форму, 25 % дітей – субкомпенсовану форму, 50 % дітей – некомпенсовану форму перебігу каріозного процесу. Порівнюючи підгрупи дівчат і хлопців, не виявили вікові та гендерні особливості щодо індексу КПУ + кп. Індекс кп в обстежених із групи з тимчасовим прикусом становив 4 (2; 4) \min 1, \max 12. Порівнюючи інтенсивність каріозного процесу у групах за критерієм Краскела–Уолліса, зареєстрували статистично значущу різницю ($H = 9,08$, $p = 0,0107$). У періоді змінного прикусу в дітей із бронхіальною астмою інтенсивність каріозного процесу вища, ніж у соматично здорових дітей, становлячи 7 (4; 10) \min 1, \max 14 проти 6,0 (3,5; 8,0) \min 1, \max 10 ($p < 0,05$).

Висновок. Дослідження стану твердих тканин зубів показало високий рівень поширеності та інтенсивності каріозного процесу в дітей із бронхіальною астмою. Результати дали можливість визначити наявність гендерних особливостей і відмінностей заявлених показників у дітей пубертатного віку. Це спонукає до продовження вивчення питань стоматологічного здоров'я дітей, які мають в анамнезі бронхіальну астму, та створення специфічних програм профілактики карієсу.

Исследование распространенности и интенсивности кариеса у детей с бронхиальной астмой

А. В. Возный, Т. Е. Шумная, Е. С. Лепетченко

Цель работы – изучить показатели распространенности и интенсивности кариеса у детей с бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Обследование пациентов провели на базе аллергологического отделения КНП «Городская детская больница № 5» г. Запорожья. В клиническое исследование распространенности кариозного процесса включили 158 детей с бронхиальной астмой (50 девочек, 108 мальчиков) в возрасте от 3 до 17 лет. В исследование интенсивности кариеса включили 148 детей с бронхиальной астмой (47 девочек, 101 мальчик), имеющих более 1 кариозной полости, возраст – от 3 до 17 лет. Детей разделили на три группы согласно индексам интенсивности кариозного процесса: КПУ (постоянный прикус, 79 детей (20 девочек, 59 мальчиков) в возрасте от 10 до 17 лет), КПУ + кп (сменный прикус, 59 детей (21 девочка, 38 мальчиков) в возрасте от 5 до 14 лет), кп (временный прикус, 10 детей (6 девочек, 4 мальчика) в возрасте от 3 до 6 лет), где К – кариозные постоянные, П – пломбированные постоянные, У – удаленные постоянные зубы; к – кариозные временные, п – пломбированные временные зубы). Каждая из групп дополнительно разделена на подгруппы по признаку пола пациентов. Контрольная группа включала 20 детей (7 девочек, 13 мальчиков) в возрасте 5–10 лет, здоровых относительно бронхиальной астмы и имеющих кариозные поражения зубов. Результаты обработаны с использованием пакета лицензионной программы Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). Данные по интенсивности кариозного процесса проверены на нормальность распределения данных согласно критерию Шапиро–Уилка. Поскольку распределение отличалось от нормального ($p < 0,05$), данные представлены в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей $Me (Q_{25}; Q_{75})$, а различия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. Распространенность кариеса у детей с бронхиальной астмой составила 95,5 %, что свидетельствует о массовой заболеваемости. В группе детей с постоянным прикусом отмечен высокий уровень интенсивности кариозного процесса с показателем индекса КПУ 6 (4; 8) \min 1, \max 16; у 75 % детей – субкомпенсированная форма, 25 % – компенсированная форма кариеса зубов. В исследованной группе интенсивность кариозного процесса у мальчиков была существенно выше: 6,0 (4,5; 8,0) против 5 (4; 8), что свидетельствовало о гендерных отличиях в течении патологического процесса в полости рта. В группе детей со сменным прикусом индекс КПУ + кп составил 7 (4; 10) \min 1, \max 14 и свидетельствовал об очень высокой интенсивности кариозного процесса; 25 % детей имели компенсированную форму, 25 % детей – субкомпенсированную форму, 50 % детей – декомпенсированную форму течения кариозного процесса. При сравнении подгрупп девочек и мальчиков возрастные и гендерные особенности относительно индекса КПУ + кп не установлены. Индекс кп у обследованных из группы с временным прикусом составил 4 (2; 4) \min 1, \max 12. При сравнении интенсивности кариозного процесса в группах по критерию Краскела–Уолліса наблюдали статистически значимую разницу ($H = 9,08$, $p = 0,0107$). В периоде сменного прикуса, у детей с бронхиальной астмой интенсивность кариозного процесса выше, чем у соматических здоровых и составила 7 (4; 10) \min 1, \max 14) против 6,0 (3,5; 8,0) \min 1, \max 10 ($p < 0,05$).

Выводы. Исследование состояния твердых тканей зубов показало широкую распространенность и высокий уровень интенсивности кариозного процесса у детей, больных бронхиальной астмой. Полученные данные дали возможность определить наличие гендерных особенностей и различий заявленных показателей у детей пубертатного возраста. Это обуславливает актуальность дальнейшего изучения вопросов стоматологического здоровья детей, имеющих в анамнезе бронхиальную астму, и создания специфических программ профилактики кариеса.

Ключевые слова: распространенность, интенсивность, кариес, бронхиальная астма, дети.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 384-388

For many years, dental caries has remained one of the most common dental diseases among children [1]. In countries with a high level of preventive measures, the prevalence and intensity of the carious process has a stable tendency to decrease, at the same time, these indicators have been rising steadily in Ukraine [2]. So, the prevalence of caries among children in Ukraine reaches 90–100 %, while

the intensity of the carious process remains high (4.5–6.0) in case of a subcompensated or decompensated form of the pathological process [3].

A number of external factors adversely affect the dental health of children. Among them are family history, socio-economic, educational, socio-hygienic and medical-organizational problems [4,5]. However, the state of general and local

immunity and the presence of concomitant somatic pathology have the greatest influence. Moreover, the prevalence of allergic diseases over the past 10 years has increased from 10–30 % to 50–60 % in certain regions of the world [6]. One of the most common allergic diseases among children is bronchial asthma (1–18 % in the structure of somatic pathology) [7]. According to L. F. Kaskova, children who have respiratory system diseases in the anamnesis, including bronchial asthma, have a higher level of prevalence and intensity of the carious process [8]. This is explained by reactive changes in the composition of saliva and low tooth resistance to caries due to the influence of drugs for the basic treatment of bronchial asthma (inhaled glucocorticosteroids) [9]. In addition, inhaled glucocorticosteroids change the salivation rate, reduce pH of a dental plaque, increase the viscosity of saliva, and decrease the amount of secretory Ig A [10–12]. These changes in the midst of body immunologic dysfunction, disorders of protein and mineral metabolism, tissue hypoxia and bone composition changes due to bronchial asthma, have a common effect on the dental status of patients, make them more vulnerable to dental caries and contribute to the development of a cariogenic situation in the oral cavity [13]. Nevertheless, the issue of the carious process prevalence and intensity among children has not been studied enough. This makes it possible for this problem to occupy one of the leading places among the tasks of modern pediatric dentistry [14].

Aim

To study the prevalence and intensity indicators of dental caries in children with bronchial asthma.

Materials and methods

The examination of patients was carried out in the Allergological Department of the Communal Non-Profit Enterprise “City Children Hospital No. 5” in Zaporizhzhia. The study on the carious process prevalence included 158 children with bronchial asthma (50 girls, 108 boys), aged between 3 and 17 years. The study on the caries intensity included 148 children with bronchial asthma (47 girls, 101 boys), aged

between 3 and 17 years, who had more than 1 dental decay cavity. These children were divided into three groups according to the carious process intensity rate: DMF (permanent dentition, 79 children (20 girls, 59 boys) aged between 10 and 17 years), DMF + df (mixed dentition, 59 children (21 girls, 38 boys) aged between 5 and 14 years), df (permanent dentition, 10 children (6 girls, 4 boys) aged between 3 and 6 years), where D means decayed permanent teeth, M – missing permanent teeth, F – filled permanent teeth; d means decayed permanent teeth, f – filled permanent teeth. Each of the groups was further divided into subgroups according to sex.

The results were processed using the Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ8041382130ARCN10-J). The data on the carious process intensity were checked for normal distribution using the Shapiro–Wilk test. Since the distribution was different from normal ($P < 0.05$), the data were presented as the median and lower and upper quartiles Me (Q25; Q75). Due to the fact that the greatest prevalence of the carious lesion was observed in the mixed dentition group (DMF + df index, children aged 5–14 years), the control group included 20 non-asthmatic children (7 girls, 13 boys) aged 5–10 years with carious lesions in teeth, and the differences were considered statistically significant at a p level of < 0.05 , and the differences were considered statistically significant at a p level of < 0.05 .

The dental examination was carried out based on the standard methods with an informed consent from all parents. In this case, we studied the prevalence and intensity of the carious process of primary teeth using the DMF index (permanent dentition), DMF + df index (mixed dentition) and df index (primary dentition). The World Health Organization (WHO) criteria were used to assess the prevalence and intensity of dental caries. The prevalence of caries is the percentage (%) of children with decayed, filled primary or permanent teeth and missing permanent teeth from the total number of the children examined [15]. The intensity of the lesion is the average number of decayed teeth (namely, caries lesion and its complications) (D, d), filled (F, f) teeth and missing (M) teeth for one child examined (Table 1) [16].

The presence of decayed, missing or filled teeth, the number of dental decay cavities and their localization were regarded as symptoms of caries, which allowed determining the degree of the pathological process (Table 2) [15].

Results

According to the study conducted, the following results were obtained. Among 158 children with bronchial asthma, 10 children were caries free. The pathological process prevalence was 95.5 % indicating the mass disease based on the WHO criteria.

The clinical results in the group of children with a permanent dentition, which included 79 persons and consisted of two subgroups: girls (20 persons), boys (59 persons) aged 14 (13; 16) min 10, max 17 years, indicated a high level of carious process intensity with the DMF index equal to 6 (4; 8) min 1, max 16, while 75 % of the children had a subcompensated and 25 % of the children had a compensated carious process according to the WHO. A comparison between subgroups of girls and boys by age and DMF index was performed. In the study group, boys were older than girls,

Table 1. Caries indicators

Caries level	DMF, DMF+df, df intensity indicators
Very low	0.0–1.1
Low	1.2–2.6
Medium	2.7–4.4
High	4.5–6.5
Very high	6,6 and above

DMF: permanent dentition; DMF + df: mixed dentition; df: primary dentition; D: decayed permanent teeth; M: missing permanent teeth; F: filled permanent teeth; d: decayed primary teeth; f: filled primary teeth.

Table 2. Caries degrees

Caries degree	DMF, DMF + df, df indicators
The 1st degree. Compensated	≤5
The 2nd degree. Subcompensated	From 6 to 8
The 3rd degree. Decompensated	>8

DMF: permanent dentition; DMF + df: mixed dentition; df: primary dentition; D: decayed permanent teeth; M: missing permanent teeth; F: filled permanent teeth; d: decayed primary teeth; f: filled primary teeth.

but the difference did not reach a statistical significance: 14 (13; 16) versus 14.0 (13.0; 14.5) years. However, the carious process intensity in boys was significantly higher: 6.0 (4.5; 8.0) versus 5 (4; 8), which testified to sex differences in the pathological process of the oral cavity.

In the group of children with mixed dentition, which included 59 persons (21 girls and 38 boys) aged 9 (8; 10) min 5, max 14 years, the DMF + df index was equal to 7 (4; 10) min 1, max 14, and testified to a very high intensity of the carious process according to the WHO, and in this case, 25 % of children had a compensated carious process, 25 % of children – subcompensated and 50 % of children – decompensated one. When comparing the subgroups of girls and boys, no age- and sex-specific characteristics regarding the DMF + df index were revealed.

The group with a primary dentition consisted of 10 children (6 girls and 4 boys) aged 4 (3; 4) min 3, max 6 years. The df index in this age group was equal to 4 (2; 4) min 1, max 12. The comparison between the subgroups of girls and boys by sex and age relative to df indicator was not performed. When comparing the carious process intensity in groups according to the Kruskal–Wallis test, a statistically significant difference was observed ($H = 9.08$, $P = 0.0107$) (Table 3.)

Since the greatest prevalence of dental caries was observed in the mixed dentition, a comparison was made with healthy children included in the control group relating to asthma by the DMF + df index (20 children: 7 girls, 13 boys, aged 8 (7; 9) min 5, max 10). There was a statistically significant difference ($P < 0.05$) indicating that in children with bronchial asthma, the intensity of the carious process was higher (7 (4; 10) min 1, max 14 versus 6.0 (3.5; 8.0) min 1, max 10) (Fig. 1).

Discussion

Having analyzed the modern medical literature, we found that the issue had been insufficiently studied in Ukraine. So, within the territory of our country, only few scientists were engaged in such studies. In 2012, M. V. Anisimov and O. V. Denha conducted a study on the carious process intensity in 101 patients with allergic diseases aged between 18 and 40 years. The results obtained showed a very high level of dental caries intensity (with DMF index of 9.6 in males and 10.0 in females) [17]. In 2014, O. Y. Vydoinik and O. V. Avdieiev examined 240 children with bronchial asthma aged 7–15 years and determined the incidence of complicated dental caries in primary and permanent teeth in comparison with children of the control group (100 children without concomitant somatic pathologies). The results obtained have shown that the risk of complicated dental caries in children with bronchial asthma is at least twice as high as that in other age-matched children without any concomitant somatic pathology [18]. And only in 2013, S. E. Leshchuk and N. I. Smoliar, having examined 262 children aged between 3 and 12 years with bronchial asthma and compared the results obtained with 343 somatically healthy children, found the high dental caries prevalence ($74.49 \pm 8.12\%$) and the average level of the pathological process intensity (3.52 ± 0.52) [19,20]. However, none of the researchers studied the carious process prevalence and intensity in detail. Furthermore, the data obtained in our study differed

Table 3. The carious process intensity in children with bronchial asthma in groups with a mixed, permanent and primary dentition.

Dentition	Age			Intensity		
	Me	Lower quartile Q25	Upper quartile Q75	Me	Lower quartile Q25	Upper quartile Q75
Permanent dentition	14	13	16	6	4	8
Mixed	9	8	10	7	4	10
Primary	4	3	4	4	2	4

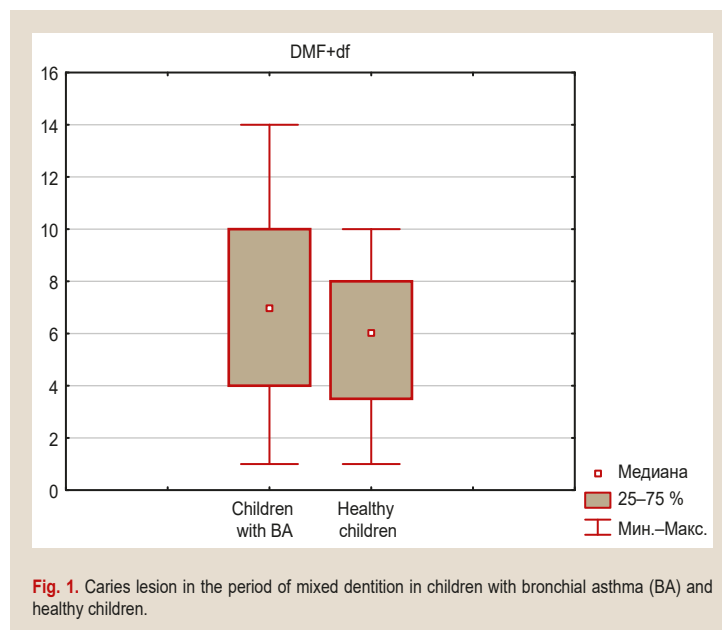


Fig. 1. Caries lesion in the period of mixed dentition in children with bronchial asthma (BA) and healthy children.

from those presented above. This gives us an opportunity to study further the presented issue.

Conclusions

The study conducted for the state of dental hard tissues has proven the high prevalence and intensity of the carious process in children with bronchial asthma. In addition, the data obtained have enabled us to determine the presence of sex-specific characteristics and differences in the reported indicators in adolescents. This motivates us to study the dental health issues in children with bronchial asthma in the anamnesis and to develop specific programs for the prevention of dental caries.

Prospects for further studies. In the future, we are planning to study the composition of plaque microflora, pH of saliva and its viscosity in children with bronchial asthma to identify etiologically significant aspects of the dental caries development.

Funding

The study conducted is a fragment of the scientific and research work of the Department of Faculty Pediatrics on the topic: "Optimization of differential diagnostics and treatment of allergic and other diseases in children of different ages" (state registration number 0118U004254).

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

Надійшла до редакції / Received: 28.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 27.09.2019

Прийнято до друку / Accepted: 09.10.2019

Information about authors:

Voznyi A. V., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Shumna T. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Faculty Pediatric Department, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Lepetchenko Ye. S., MD, Postgraduate Student of the Department of Therapeutic, Orthopedic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Відомості про авторів:

Возний О. В., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Шумна Т. Є., д-р мед. наук, професор каф. факультетської педіатрії, Запорізький державний медичний університет, Україна. Лепетченко Є. С., аспірант каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Возный А. В., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Шумная Т. Е., д-р мед. наук, профессор каф. факультетской педиатрии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Лепетченко Е. А., аспирант каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

References

- Bezvushko, E. V. (2013). *Stomatolohichna zakhvoriuvanist ditei, yaki prozhyvaiut na riznykh za ekolohichnym stanom terytoriakh, ta obruntuvannia dyferentsiiovanoi profilaktyky urazhen tverdykh tkanyv zubiv*. (Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk) [Dental incidence of children living in different ecologically diverse regions, and substantiation of differentiated prevention of hard tissue lesions. Dr. med. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
- Khomenko, L. O., Ostapko, O. I., & Trachuk Yu. M. (2007). Stan tverdykh tkanyv postiniykh zubiv u ditei v riznykh za ekolohichnoi situatsiieu rehionakh Ukrainy [Condition of hard tissues of permanent teeth in children living in different ecological regions of Ukraine]. *Novyny stomatolohii*, (1), 87-91. [in Ukrainian].
- Savichuk, N. O., & Savichuk, A. V. (2008). Profilaktika i lechenie nachalnogo kariеса zubov u ditei [Prevention and treatment of initial dental caries in children]. *Terapia. Ukrainskyi medychnyi visnyk*, (12), 53-56. [in Russian].
- Moiseenko, R. A., Danilenko, G. N., & Ponomareva, L. I. (2013). Osoblyvosti dynamiky zdorovia uchniv pochatkovoi ta osnovnoi shkoly [The features of health dynamics of pupils of the primary and middle school]. *Sovremennaya pediatriya*, (1), 13-17. [in Ukrainian].
- Peresychny, M. I., Karpenko, P. O., & Khlibichuk, V. O. (2012). Naukova kontsepsiia orhanizatsii ratsionalnogo kharchuvannia uchniv zahalnoosvitnikh i profesiino-tekhnichnykh navchalnykh zakladiv [The scientific conception of the rational nutrition organization of students of general and vocational secondary schools]. *Problemy kharchuvannia*, (1), 33-35. [in Ukrainian].
- Pukhlik, B. M., & Zabolotnyi D. I. (2002). Aktual'nye problemy lekarstvennoi allergii [Actual problems of drug allergy]. *Likuvannia ta diahnozytyka*, (3), 29-34. [in Russian].
- Antypkin, J. G., Umanets, T. R., Lapshin, V. F., Nakonechna, A. A., Matveeva, S. U., & Pustovalova, O. I. (2014). Bronkhialna astma, poiednana z alerhichnym rynitom, u ditei: mistse antyhistaminnykh preparativ u likuvanni [Bronchial asthma along with allergic rhinitis in children: value antihistamines in treatment]. *Astma i alerhiia*, (4), 60-65. [in Ukrainian].
- Kaskova, L. F., & Shepelia, A. V. (2009). Vplyv profilaktychnykh zakhodiv na biokhimichni pokaznyky rotovoi ridyny v ditei molodshoho viku [Influence of preventive measures on biochemical parameters of oral fluid in young children]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*, (6), 54-57. [in Ukrainian].
- Zabelina, N. A. (2000). Skorost' slyunootdeleniya i nekotorye parametry rotovoi zhidkosti u ditei, bol'nykh allergodermatozamiyu [The salivation rate and some parameters of the oral fluid in children with allergic dermatosis]. *Sovremennaya stomatologiya*, (1), 32-33. [in Russian].
- Anjomshoaa, I., Cooper, M. E., & Vieira, A. R. (2009). Caries is Associated with Asthma and Epilepsy. *European journal of dentistry*, 3(4), 297-303.
- Stensson, M., Wendt, L. -K., Koch, G., Nilsson, M., Oldaeus, G., & Birkhed, D. (2010). Oral health in pre-school children with asthma followed from 3 to 6 years. *International journal of paediatric dentistry*, 20(3), 165-172. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2010.01037.x>
- Tanaka, K., Miyake, Y., Arakawa, M., Sasaki, S., & Ohya, Y. (2008). Dental Caries and Allergic Disorders in Japanese Children: The Ryukyus Child Health Study. *Journal of Asthma*, 45(9), 795-799. <https://doi.org/10.1080/02770900802252119>
- Mazzoleni, S., Stellini, E., Cavaleri, E., Angelova Volponi, A., Ferro, R., & Fochesato Colombani, S. (2008). Dental caries in children with asthma undergoing treatment with short-acting beta2-agonists. *European journal of paediatric dentistry*, 9(3), 132-138.
- Nazaryan, R. S., Ydovichenko, N. N., & Spiridonova, K. U. (2013). Sravnitel'nyi analiz pokazatelei rasprostranennosti i intensivnosti kariеса zubov u ditei v vozraste ot 6 do 11 let Khar'kovskogo regiona [Comparative analysis of the prevalence and intensity of dental caries in children from 6 to 11 years old of Kharkov region]. *Svit medytsyny ta biolohii*, 9(2-2), 153-154. [in Russian].
- Khomenko, L. A., Kisel'nikova, L. P., Smolyar, N. I., Chaikovskiy, Yu. B., Vasil'ev, A. Yu., Ostapko, E. I., Bidenko, N. V., Savichuk, A. V., Smyslenova, M. V., Golubeva, I. N., Lyuberets, S. F., Alpatova, V. G., Vasil'eva, N. Yu., Voznyuk, V. P., Eradze, E. P., Kovylyna, O. S., Kononovich, E. F., Moskalenko, A. N., Ozhgikhina, N. V., Petrovskaya, V. V., Solon'ko, G. M., & Shmatko, V. I. (2013). *Terapevticheska-ya stomatologiya detskogo vozrasta [Pediatric therapeutic dentistry]*. Kniga-Plyus. [in Russian].
- Danylevskiy, M. F., Borysenko, A. V., Politun, A. M., Sidelnikova, L. F., & Nesyn, O. F. (2004). *Terapevtichna stomatolohiia. T. 2 [Therapeutic dentistry. Vol. 2]. Zdorovia*. [in Ukrainian].
- Anisimov, M. V., Anisimova, L. V., & Den'ga, O. V. (2012). Osobennosti stomatologicheskogo statusa patsientov s otyagoshchennym allergo-anamnezom [Features of the dental status of patients with a burdened allergic history]. *Dental'nye tekhnologii*, (3-4), 14-18. [in Russian].
- Vydoynyk, O., & Avdeev, O. (2014). Chastota uskladnenykh form ta stupin aktyvnosti kariозnogo protsesu u ditei, khvorykh na bronkhialnu astmu [Complication Rate Forms and Degree of Activity of Caries Process Children with Bronchial Asthma]. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny*, 4(4), 321-323. [in Ukrainian].
- Leshchuk, S. Ye. (2013). Urazhenist kariесom molochnykh zubiv u ditei z bronkhialnoi astmou u vikovomu aspekti [Caries of baby teeth in children with bronchial asthma in age aspects]. *Visnyk stomatolohii*, (2), 112. [in Ukrainian].
- Smolar, N. I., & Leshchuk, S. Ye. (2013). Osoblyvosti klinichnogo perebihu kariесu tymchasovykh zubiv u ditei iz bronkhialnoi astmou [Features of the clinical course of caries of primary teeth in children with bronchial asthma]. *Bukovynskiy medychnyi vistnyk*, 17(3, Pt. 2), 72-75. [in Ukrainian].

The prevalence of posture pathology in school-aged children (results of a population-based study with the use of the computerized photo-geometric program "Posture")

I. O. Afanasieva*^{1,A-D,F}, M. V. Khaitovych^{1,A,C,E,F}, V. S. Potaskalova^{1,A-C,F},
I. V. Andrushchenko^{1,2,A-C,F}, V. V. Yevminov^{3,A,B,F}, I. A. Kudelia^{3,A,B,F}

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, ²SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, ³Yevminov Vertebral Therapeutic Center, 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

Pathology of posture in children remains currently unresolved problem. According to foreign studies in the general population, the occurrence of idiopathic scoliosis in adolescents with an angle above 10° according to Cobb accounts for 0.93 % to 12.00 %. In Ukraine, the prevalence of posture pathology is not known.

The aim – to study the prevalence of posture pathology among school-aged children.

Material and methods. 1922 schoolchildren of 6–17 years, residents of Kyiv (Ukraine), were examined with the computerized photo-geometric program "Posture" between 2017 and early 2019.

Results. Deviation of the spinal column from the midline in the frontal, sagittal plane (functional and organic disorders of posture) was observed in 75.3 % of children. Among them, signs of scoliotic spinal deformity were found in 72.5 % of children, in girls – 1.5 times more often. The angle of maximum deflection of the scoliotic arch from the median line was $\geq 5^\circ$ in 13.7 % of children with scoliosis and in 9.9 % of all the examined children.

Conclusions. Sensitivity (95 %) and specificity (85 %) of the computerized photo-geometric program "Posture" were determined, which points to the necessity to be applied in health care maintaining practice. The pathology of posture in schoolchildren of the city of Kyiv was determined in 75.3 %, among them the signs of scoliotic spinal deformity were noted in 72.5 %. The scoliosis incidence with a deflection angle of spinal deformity $\geq 5^\circ$ was 9.9 %. It attests to the fact that it is necessary to develop medical and social programs for the prevention and treatment of posture pathology in children.

Key words:

screening, schoolchildren, scoliosis, incidence.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (3), 389-394

*E-mail:
afanasevaina@meta.ua

Поширеність патології постави в учнів (результати популяційного дослідження з використанням комп'ютеризованої фото-геометричної програми «Постава»)

I. A. Афанасьєва, М. В. Хайтович, В. С. Потаскалова, І. В. Андрущенко, В. В. Євминов, І. А. Куделя

Патологія постави в дітей залишається невирішеною проблемою. За даними закордонних дослідників, у загальній популяції частота діагностики в підлітків ідіопатичного сколіозу з кутом понад 10° за Cobb становить від 0,93 % до 12,00 %. В Україні поширеність патології постави невідома.

Мета роботи – вивчити поширеність патології постави в дітей шкільного віку.

Матеріали та методи. За період із 2017 до початку 2019 року, використовуючи комп'ютеризовану фото-геометричну програму «Постава», обстежили 1922 школярі віком 6–17 років, які постійно проживають у м. Києві (Україна).

Результати. Відхилення хребта від серединної лінії у фронтальній, сагітальній площині (функціональні й органічні порушення постави) спостерігали у 75,3 % дітей. Ознаки сколіотичної деформації хребта виявили у 72,5 % дітей, у дівчат у 1,5 рази частіше. Кут максимального відхилення сколіотичної дуги від серединної лінії становив $\geq 5^\circ$ у 13,7 % дітей зі сколіозом і 9,9 % усіх обстежених.

Висновки. Визначили чутливість (95 %) і специфічність (85 %) комп'ютеризованої фото-геометричної програми «Постава», що вказує на необхідність її широкого впровадження у практику охорони здоров'я. Патологія постави у школярів Києва визначена у 75,3 %, ознаки сколіотичної деформації хребта виявили в 72,5 %. Частота діагностики сколіозу з кутом відхилення деформації хребта $\geq 5^\circ$ становила 9,9 %. Результати свідчать про необхідність розроблення медико-соціальних програм профілактики та лікування патології постави в дітей.

Ключові слова:

скринінг, школярі, сколіоз, поширеність.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 389-394

Распространенность патологии осанки у школьников (результаты популяционного исследования с использованием компьютеризированной фото-геометрической программы «Осанка»)

И. А. Афанасьєва, Н. В. Хайтович, В. С. Потаскалова, И. В. Андрущенко, В. В. Евминов, И. А. Куделя

Патология осанки у детей остается нерешенной проблемой. По данным зарубежных исследований, в общей популяции частота встречаемости у подростков идиопатического сколиоза с углом более 10° по Cobb составляет от 0,93 % до 12,00 %. В Украине распространенность патологии осанки неизвестна.

Ключевые слова:

скрининг, школьники, сколиоз, распространенность.

Запорожский медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 389-394

Цель работы – изучить распространенность патологии осанки среди детей школьного возраста.

Материалы и методы. За период с 2017 до начала 2019 года с использованием компьютеризированной фото-геометрической программы «Осанка» обследовали 1922 школьников в возрасте 6–17 лет, постоянно проживающих в г. Киеве (Украина).

Результаты. Отклонение позвоночника от срединной линии во фронтальной, сагиттальной плоскости (функциональные и органические нарушения осанки) отмечено у 75,3 % детей. Признаки сколиотической деформации позвоночника диагностированы у 72,5 % детей, у девочек в 1,5 раза чаще. Угол максимального отклонения сколиотической дуги от срединной линии составлял $\geq 5^\circ$ у 13,7 % детей со сколиозом и 9,9 % всех обследованных детей.

Выводы. Определена чувствительность (95 %) и специфичность (85 %) компьютеризированной фото-геометрической программы «Осанка», что указывает на необходимость ее широкого внедрения в практику охраны здоровья. Патология осанки у школьников города Киева установлена у 75,3 %, признаки сколиотической деформации позвоночника отмечены у 72,5 %. Частота встречаемости сколиоза с углом отклонения деформации позвоночника $\geq 5^\circ$ составила 9,9 %. Результаты свидетельствуют о необходимости разработки медико-социальных программ профилактики и лечения патологии осанки у детей.

Pathology of posture in children includes persistent (organic) and functional curvatures of the spinal column and remains, until recently, an unresolved problem. Children usually visit to a doctor with scoliosis II or higher, when obvious signs of scoliosis are already visualized at the simple examination of a child. Television, video games, a sedentary lifestyle, smartphones and tablets as well as a lack of regular physical activity are the most common risk factors for posture curvatures in children [1,2].

Approximately 10 % of these diagnosed cases require conservative treatment, and approximately 0.1–0.3 % require urgent correction of the deformity [3].

Therefore, it is so important to diagnose posture pathology in children timely [2,4,5]. The data on the epidemiology of this pathology are very contradictory.

Aim

The aim of our work was to study the prevalence of posture pathology in children of school-age applying the screening method of the computerized photo-geometric program “Posture” in Kyiv (Ukraine).

Material and methods

The study included 1922 schoolchildren residents of Kyiv (Ukraine) from various schools, at the ages from 6 to 17 years, between 2017 and early 2019.

All children were examined with computerized photo-geometric program “Posture”. Three age groups were defined: Group I – 676 (35.2 %) children of 6–9 years; Group II – 546 (28.4 %) children of 10–12 years; Group III – 700 (36.4 %) adolescents of 13–17 years.

Examination rules:

- The undress child wearing the underwear and socks. Longer hair of the girls examined should be pinned up so as not to cover the earlobes or neck contour.
- The initial position of the child: upright position, legs closed, the child is relaxed.

- Placement of control points in the frontal plane (acromions (determines shoulder misalignment), shoulder blades’ angles, waist triangles, iliac bones’ ridges, gluteal folds, popliteal fossae) and in the sagittal plane (tragus, mid-shoulder, hip joint projection, mid-knee joint, ankle).

- The place of photographing should be provided with a plumb line.

- The child should be photographed in its original position in 2 projections.

- Computerized photo processing after “Posture” program (using control points on the child’s body set by a specialist, skew angles are calculated (shoulders, shoulder blades, pelvis, etc.), the presence, value in degrees, location of the spinal curvature) are determined.

- Questionnaire filling: age, height, weight, grade, type and style of school bag carrying.

- Parents are given a card with processed photos and examination results as well as recommendations.

Examination and interpretation of the results obtained by the photo-geometric method “Posture” took 5 minutes. The photos were included in assessment forms for postural analysis and identification of changes in the frontal plane, sagittal plane, such as kyphosis, lordosis, hypokyphosis, hypolordosis, and anterior head tilt.

The sensitivity was define as $Se = A / (A + C)$, where A is the proportion of true positive test results; A + C is the total number of true scoliosis patients. The specificity was define as $Sp = D / (B + D)$, where D is the proportion of true negative test results among patients without spinal deformity; B + D – diagnostic information value [6].

Results

The sex-specific characteristics of schoolchildren included in our study are presented in Fig. 1 and 2.

Among 1922 examined persons, it was found that the deviation of the spine in sagittal and frontal plane (along the spinous processes) was observed in 1447 (75.3 %) children; accordingly, the rest 475 had physiological posture, the incidence of which decreased with the child’s age (Table 1).

Table 1. The prevalence of posture pathology in children of school-age

Posture	Age		10–12 years, n = 546		13–17 years, n = 700		Total, n = 1922	
	6–9 years, n = 676		abs	%	abs	%	abs	%
	abs	%						
N	277	41	93	17	105	15	475	24.7
PD	399	59	453	83	595	85	1447	75.3

N: physiological posture; PD: postural disorder.

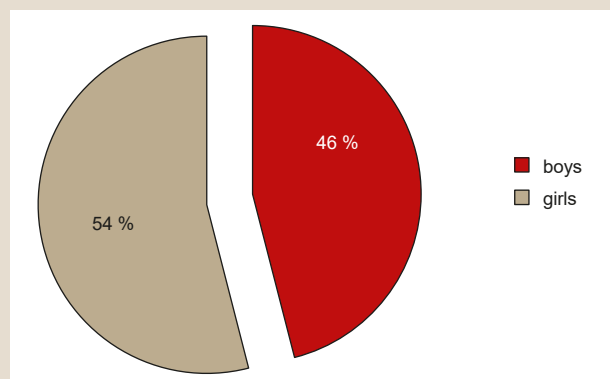


Fig. 1. Sex ratio of 1922 children.

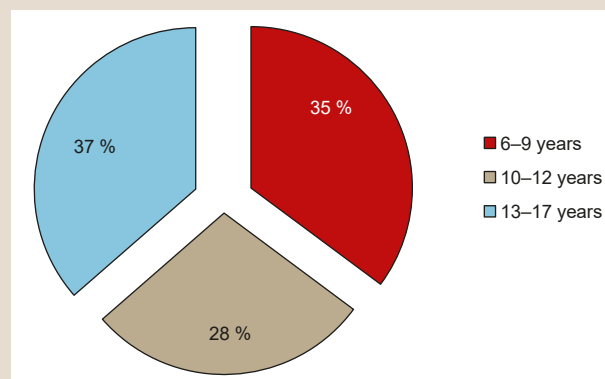


Fig. 2. Age distribution of 1922 children.

Table 2. The prevalence of scoliosis in children at different ages

Scoliosis	Age, n = 1922					
	6-9 years, n = 676		10-12 years, n = 546		13-17 years, n = 700	
	abs	%	abs	%	abs	%
Cobb angle $\geq 20^\circ$, n = 80	13	1.9	16	2.9	51	7.3
SC angle $\geq 5^\circ$, n = 191	27	4.0	59	10.8	105	15

SC: spinal curvature in the frontal plane.

According to the study results, scoliotic disease was 1.5 times more often in girls.

Signs of scoliotic spinal deformity were detected in 1393 (72.5 %) children, kyphotic curvature – in 54, combined disorders were detected in 88 schoolchildren.

During data analysis, which were obtained with computerized photo-geometric "Posture" method, the angle of scoliotic arc maximum deflection from the median line was more than $\geq 5^\circ$ in 191 (13.7 %) children with scoliosis and in 190 (9.9 %) of all the examined children (Fig. 3).

Children with scoliosis were proposed X-ray investigation in an upright position. According to X-ray images, scoliosis of varying severity was detected in 80 children, in 5 of them – S-shaped scoliosis of III-IV stage of thoracolumbar area. The study results demonstrated that the prevalence of scoliosis Cobb angle of $\geq 20^\circ$ increased with the children age (Table 2).

Discussion

Deviation of the spinal column from the median line along the spinous processes in the frontal and sagittal planes (functional and organic disorders of posture) was observed in 75.3 % of children. Among them, signs of scoliotic spinal deformity were detected in 72.5 % of children, in girls 1.5 times more often. In 13.7 % of children with scoliosis and in 9.9 % of all the examined children, the angle of maximum deviation of the scoliotic arc from the midline was $\geq 5^\circ$.

According to epidemiological investigations in other countries, in the general population, the frequency of idiopathic scoliosis occurrence in adolescents with an angle above 10° according to Cobb ranges from 0.93 % to 12.00 %. In about 20 % of cases, scoliosis is secondary to another pathological process. The remaining 80 % are cases of idiopathic scoliosis [7-11].

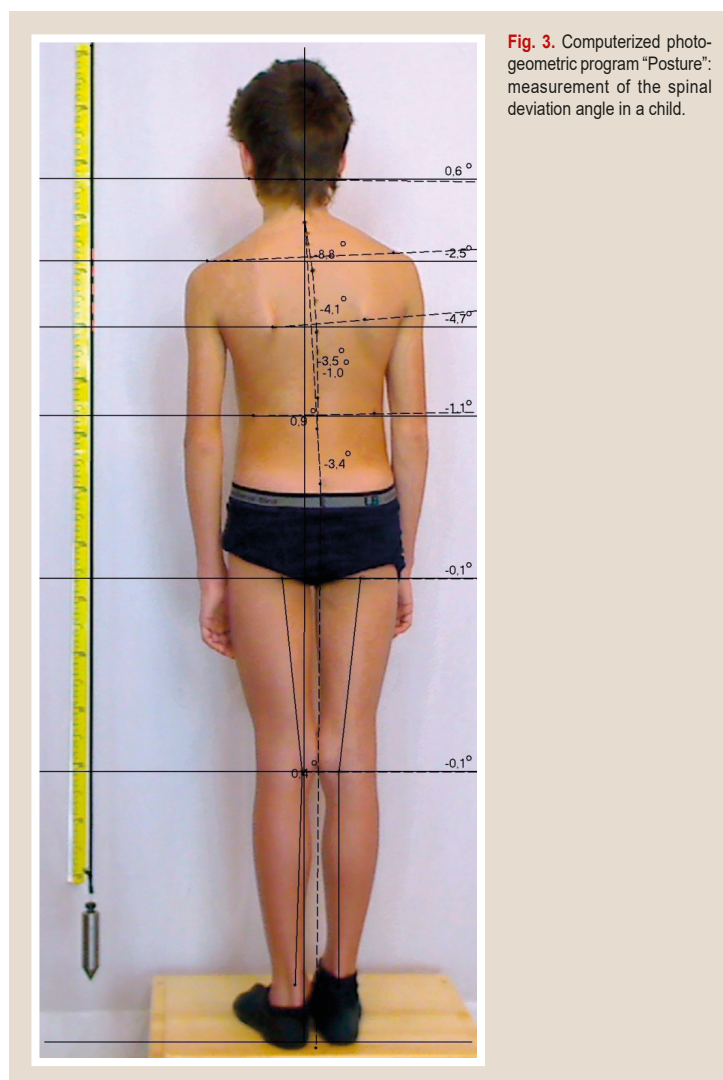


Fig. 3. Computerized photo-geometric program "Posture": measurement of the spinal deviation angle in a child.

Among 79 122 schoolchildren in the city of Wuxi, eastern China, adolescent idiopathic scoliosis was found in 2.4 %, and in the Shanghai area, among 5327 investigated secondary school students (grades 6–8), scoliosis was diagnosed by screening method in 520 children (9.76 %) and spinal X-ray was performed in 102 of them (33.9 %) [12,13].

Ueno M., et al. performed school screenings for more than 250 000 children aged 11–14 years from 2003 to 2007 in the city of Tokyo. Scoliosis was confirmed in 3424 children by radiographic examination, and false-positive results were found (Cobb 0) in 39 cases [14].

2822 schoolchildren were examined in Spain (mean age 8.5 ± 1.8 years), where the number of patients with scoliosis was 1023 (36.3 %). Rib hump was twice common in girls. The risk of hump developing increased with age by 1.12 times. Children wearing school backpacks had a lower risk of scoliosis progression [15].

966 schoolchildren aged 10–16 years were examined in Southern Portugal. The results of the study demonstrated that scoliosis had been present in 41 (4.2 %) children. The highest prevalence was observed among girls (4.5 %), especially at delayed menarche (8.6 %) [16].

In some Polish cities, there are preventive programs aimed at detection of spinal dysfunctions and disorders in children and adolescents. Our study participants were children aged between 6 and 18 years with permanent residence in Poznan. The study enrolled 1.325 boys and 1.355 girls. In the whole study population, the incidence of scoliotic posture, assessed according to the chart of postural dysfunctions by Dega, amounted to 14.6 % in boys and 17.0 % in girls. There were no significant differences between the boys and the girls in particular age groups. It was found that scoliotic posture both in boys and girls ($P < 0.05$) was associated with age (the correlation was significantly different from zero and positive), and the proportions of students with scoliotic posture rose with age. Scoliometer examination revealed that the incidence of scoliotic posture was more frequent among girls (25.7 %) than among boys (22.2 %). The differences were statistically significant. The boys subjected to the study showed a correlation ($r = 0.12$) significantly different from zero and positive, in the group of tested girls, the correlation ($r = 0.14$) was significantly different from zero and positive [17].

The screening program in Hong Kong included 2242 children aged 8–16 years. Sensitivity and specificity (93.8 % and 99.2 %) and predictive value (81.0 %) were the highest and false-positive indexes were the lowest (0.8 %; 6.2 % false-negative) [18].

Chaves P. J. et al. examined 117 schoolchildren in Brazil and stated that high incidence of postural changes was observed in the studied population. About 56 % ($n = 14$) presented some type of head alteration and the other 44 % ($n = 11$) presented no head position changes. Among the postural alteration in the alignment of the head, 12 % represented head protrusion and 44 % represented head tilt to the right or left. 64 % represented a shoulder elevation and 24 % had a shoulder protrusion. Other postural alterations also were observed in the studied population, and 67.27 % ($n = 74$) had pelvic alterations, such as anteversion and pelvic retroversion [19].

The scoliosis incidence among adolescents in Malaysia was 2.55 % [20].

In the United States of America, according to J. Dunn, 2017, the cumulative scoliosis incidence was 1.8 % (reliability 95 %): the interval [CI] of 1.2–2.3 for curvature of more than 10° ; 1.0 % (95 % CI, 0.6–1.5) for deformation of at least 20° and 0.4 % (95 % CI; 0.1–0.6) for curvature of 40° [17,21].

Referring to the literature data [6], we have established sensitivity and specificity of the computerized photo-geometric program "Posture", which has indicators 95 % and 85 %, respectively. Diagnostic information content of this method is 0.9.

The spine deviation angle, equal to 5° and determined by a scoliometer, is a criterion for determining the Cobb angle equal to 20° in computer analyzes [22–24]. In our studies, scoliosis of the II degree and higher was observed in 9.9 % of 1922 schoolchildren in Kyiv, respectively, 13.7 % of children had all types of scoliosis, which exceeded the data of modern researchers of the world [2,7,20].

When comparing the data of modern foreign literature [12,13,20,23], the incidence indicators of scoliosis (72.5 %) and postural disorder (75.0 %) in school-aged children coincided.

Such a high prevalence of posture pathology in children is probably because of the lack of medical examination, a change in the lifestyle of modern children (long "monitor" time, using of gadgets, low physical activity, etc.) [25].

Quite possible that the personalized approach to the treatment may contribute to regression and/or compensation, reducing the risk of scoliotic disease further progression [26–30]. Treatment result was provided with an integrated approach using exercises, physiotherapy, corset wearing and, possibly, patient compliance [30–32].

According to the Australian Association of Physiotherapists, the correct balance between screen time and physical activity should be achieved for the prevention and treatment of posture pathology [33]. Therefore, it is so important to diagnose pathology at the early stages.

Conclusions

Sensitivity (95 %) and specificity (85 %) of the computerized photo-geometric program "Posture" were determined, which point to the necessity to be applied in health care maintaining practice.

Posture disorders in schoolchildren of Kyiv were diagnosed in more than 75 % among them signs of scoliotic spinal deformity were found in 72.5 %. The scoliosis incidence with a deflection angle of spinal deformity $\geq 5^\circ$ was 9.9 %.

It attests to the fact that it is necessary to develop medical and social programs for the prevention and treatment of posture pathology in children.

Practical recommendations

1. It is recommended to provide photo-geometric screening to school-aged children in order to detect posture disorders.
2. Detection of posture disorders in children will prevent the development of scoliosis of the II degree and higher.

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

Надійшла до редакції / Received: 28.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 11.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 29.11.2019

Information about authors:

Afanasyeva I. O., MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
 Khaitovych M. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
 Potaskalova V. S., MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.
 Andrushchenko I. V., MD, PhD, Senior Researcher, SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the NAMS of Ukraine", Scientific Secretary, Kyiv.
 ORCID ID: [0000-0001-8199-9941](https://orcid.org/0000-0001-8199-9941)
 Yevminov V. V., Head of Evminov Vertebral Therapeutic Center, Kyiv, Ukraine.
 Kudelia I. O., Master in Physical Rehabilitation, National University of Ukraine on Physical Education and Sport, Kyiv, Ukraine.

Відомості про авторів:

Афанасьєва І. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
 Хайтович М. В., д-р мед. наук, зав. каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
 Потаскалова В. С., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.
 Андрущенко І. В., канд. мед. наук, старший науковий співробітник, ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», вчений секретар, м. Київ.
 Євмінов В. В., керівник Вертебрально-оздоровчого центру Євмінова, м. Київ, Україна.
 Куделя І. О., магістр із фізичної реабілітації, Національний університет фізичного виховання і спорту України, м. Київ.

Сведения об авторах:

Афанасьева И. А., канд. мед. наук, доцент каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
 Хайтович Н. В., д-р мед. наук, зав. каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
 Потаскалова В. С., канд. мед. наук, доцент каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина.
 Андрущенко И. В., канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», ученый секретарь, г. Киев.
 Евминов В. В., руководитель Вертебрально-оздоровительного центра Евминова, г. Киев, Украина.
 Куделя И. А., магистр по физической реабилитации, Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев.

References

- [1] Karimi, M. T., & Rabczuk, T. J. (2018). Scoliosis conservative treatment: A review of literature. *Journal of Craniovertebral Junction and Spine*, 9(1), 3-8. https://doi.org/10.4103/jcvjs.JCVJS_39_17
- [2] Negrini, S., Donzelli, S., Aulisa, A. G., Czuprowski, D., Schreiber, S., de Mauroy, J. C., Diers, H., Grivas, T. B., Knott, P., Kotwicki, T., Lebel, A., Marti, C., Maruyama, T., O'Brien, J., Price, N., Parent, E., Rigo, M., Romano, M., Stikeleather, L., ... Zaina, F. (2018). 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis and Spinal Disorders*, 13, Article 3. <https://doi.org/10.1186/s13013-017-0145-8>
- [3] Bozzola, E., Spina, G., Ruggiero, M., Memo, L., Agostiniani, R., Bozzola, M., Corsello, G., & Villani, A. (2018). Media devices in pre-school children: the recommendations of the Italian pediatric society. *Italian Journal of Pediatrics*, 44(1), Article 69. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0508-7>
- [4] Jada, A., Mackel, C. E., Hwang, S. W., Samdani, A. F., Stephen, J. H., Bennett, J. T., & Baaj, A. A. (2017). Evaluation and management of adolescent idiopathic scoliosis: a review. *Neurosurgical Focus*, 43(4), Article E2. <https://doi.org/10.3171/2017.7.focus17297>
- [5] Cobetto, N., Aubin, C. -E., & Parent, S. (2018). Surgical Planning and Follow-up of Anterior Vertebral Body Growth Modulation in Pediatric Idiopathic Scoliosis Using a Patient-Specific Finite Element Model Integrating Growth Modulation. *Spine Deformity*, 6(4), 344-350. <https://doi.org/10.1016/j.jspd.2017.11.006>
- [6] Fletcher, R. H., Fletcher, S. W., & Wagner, E. H. (1998). *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noi meditsiny [Clinical epidemiology. The essentials]* (3rd ed.). Mediya Sfera. [in Russian].
- [7] Ciaccia, M. C. C., Castro, J. S., Rahal, M. A., Penatti, B. S., Selegatto, I. B., Giampietro, J. L. M., & Rullo, V. E. V. (2017). Prevalence of scoliosis in public elementary school students. *Revista Paulista de Pediatria*, 35(2), 191-198. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2017/35/2/00008>
- [8] Mahabadi, E. A., Ghandehari, H., Mahdavi, S. M., Vahid Tari, S. H., Sotoudeh, A. S., & Safdari, F. (2015). Adolescent Idiopathic Scoliosis: Males Versus Females. *Shafa Orthopedic Journal*, 2(2), Article e901. <https://doi.org/10.17795/scj-901>
- [9] Stepien, A., Guzek, K., Czubak, J., Surowińska, J., Stępowaska, J., & Kiebzak, W. (2017). Early childhood anomalies of the hip occur at a similar frequency in patients with idiopathic scoliosis and in healthy individuals – questionnaire for parents. *Advances in Rehabilitation*, 4(4), 5-18. <https://doi.org/10.1515/rehab-2015-0075>
- [10] Bozkurt, S., Kayalar, G., Tezel, N., Güler, T., Kesikburun, B., Denizli, M., Tan, S., & Yilmaz, H. (2019). Hypermobility Frequency in School Children: Relationship With Idiopathic Scoliosis, Age, Sex and Musculoskeletal Problems. *Archives of rheumatology*, 34(3), 268-273. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2019.7181>
- [11] Grabala, P. (2019). Idiopathic scoliosis in children and adolescents – a literature review. *Journal of Education, Health and Sport*, 9(6), 212-217. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3241930>
- [12] Zheng, Y., Dang, Y., Wu, X., Yang, Y., Reinhardt, J., He, C., & Wong, M. (2017). Epidemiological study of adolescent idiopathic scoliosis in Eastern China. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 49(6), 512-519. <https://doi.org/10.2340/16501977-2240>
- [13] Guo, Y., Jiang, Q., Tanimoto, T., Kami, M., Luo, C., Leppold, C., Nishimura, K., He, Y., Kato, S., & Ding, X. (2017). Low hospital referral rates of school scoliosis screening positives in an urban district of mainland China. *Medicine*, 96(14), Article e6481. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000006481>
- [14] Cheng, J. C., Castelein, R. M., Chu, W. C., Danielsson, A. J., Dobbs, M. B., Grivas, T. B., Gurnett, C. A., Luk, K. D., Moreau, A., Newton, P. O., Stokes, I. A., Weinstein, S. L., & Burwell, R. G. (2015). Adolescent idiopathic scoliosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, Article 15030. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.30>
- [15] Ortega, Z. F., Fernández, S. M., Fernández, G. R., Schyke, C. E. J., & Morales, Z. L. (2014). Predictors of scoliosis in school-aged children. *Gaceta medica de Mexico*, 150(6), 533-539. [in Spanish].
- [16] Minghelli, B., Nunes, C., & Oliveira, R. (2014). Prevalence of scoliosis in southern Portugal adolescents. *Pediatric endocrinology reviews*, 11(4), 374-382.
- [17] Maciałczyk-Paprocka, K., Stawińska-Witoszyńska, B., Kotwicki, T., Sowińska, A., Krzyżaniak, A., Walkowiak, J., & Krzywińska-Wiewiorowska, M. (2017). Prevalence of incorrect body posture in children and adolescents with overweight and obesity. *European Journal of Pediatrics*, 176(5), 563-572. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2873-4>
- [18] Dunn, J., Henrikson, N. B., Morrison, C. C., Nguyen, M., Blasi, P. R., & Lin, J. S. (Eds.). (2018). *Screening for Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force* [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Synthesis, (156). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493364/>
- [19] Rusnák, R., Kolarová, M., Aštaryová, I., & Kutíš, P. (2019). Screening and Early Identification of Spinal Deformities and Posture in 311 Children: Results from 16 Districts in Slovakia. *Rehabilitation Research and Practice*, 2019, Article 4758386. <https://doi.org/10.1155/2019/4758386>
- [20] Deepak, A. S., Ong, J. Y., Choon, D., Lee, C. K., Chiu, C. K., Chan, C., & Kwan, M. K. (2017). The Clinical Effectiveness of School Screening Programme for Idiopathic Scoliosis in Malaysia. *Malaysian Orthopaedic Journal*, 11(1), 41-46. <https://doi.org/10.5704/moj.1703.018>
- [21] Dunn, J., Henrikson, N. B., Morrison, C. C., Blasi, P. R., Nguyen, M., & Lin, J. S. (2018). Screening for Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Journal of the American Medical Association*, 319(2), 173-187. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11669>

- [22] Afanasieva, I. O., & Yevminov, V. V. (2019). Sposib diahnostryky oporno-rukhovoho aparatu u ditei [Method for diagnosing musculoskeletal system in children] (Ukraine. Patent No. 135078). Ukraina. Derzhavna sluzhba intelektualnoi vlasnosti Ukrainy. <https://base.uipv.org/search/NV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=259359> [in Ukrainian].
- [23] do Rosário, J. L. P. (2014). Photographic analysis of human posture: A literature review. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 18(1), 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2013.05.008>
- [24] Kokabu, T., Kawakami, N., Uno, K., Kotani, T., Suzuki, T., Abe, Y., Maeda, K., Inage, F., Ito, Y. M., Iwasaki, N., & Sudo, H. (2019). Three-dimensional depth sensor imaging to identify adolescent idiopathic scoliosis: a prospective multicenter cohort study. *Scientific Reports*, 9(1), Article 9678. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46246-0>
- [25] Plaszewski, M., Kotwicki, T., Chwała, W., Terech, J., & Cieśliński, I. (2015). Study protocol and overview of the literature on long-term health and quality of life outcomes in patients treated in adolescence for scoliosis with therapeutic exercises. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 28(3), 453-462. <https://doi.org/10.3233/bmr-140540>
- [26] Donzelli, S., Zaina, F., & Negrini, S. (2012). In defense of adolescents: They really do use braces for the hours prescribed, if good help is provided. Results from a prospective everyday clinic cohort using thermobrace. *Scoliosis*, 7(1), Article 12. <https://doi.org/10.1186/1748-7161-7-12>
- [27] Romano, M., Negrini, A., Parzini, S., Tavernaro, M., Zaina, F., Donzelli, S., & Negrini, S. (2015). SEAS (Scientific Exercises Approach to Scoliosis): a modern and effective evidence based approach to physiotherapeutic specific scoliosis exercises. *Scoliosis*, 10, Article 3. <https://doi.org/10.1186/s13013-014-0027-2>
- [28] Ko, J. Y., Suh, J. H., Kim, H., & Ryu, J. S. (2018). Proposal of a new exercise protocol for idiopathic scoliosis. *Medicine*, 97(49), Article e13336. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013336>
- [29] Burton, D. C., Carlson, B. B., Place, H. M., Fuller, J. E., Blanke, K., Cho, R., Fu, K. -M., Ganju, A., Heary, R., Herrera-Soto, J. A., Larson, A. N., Lavelle, W. F., Nelson, I. W., Vernengo-Lezica, A., & Verska, J. M. (2016). Results of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality Database 2009–2012: A Report From the Morbidity and Mortality Committee. *Spine Deformity*, 4(5), 338-343. <https://doi.org/10.1016/j.jspd.2016.05.003>
- [30] Schreiber, S., Parent, E. C., Moez, E. K., Hedden, D. M., Hill, D., Moreau, M. J., Lou, E., Watkins, E. M., & Southon, S. C. (2015). The effect of Schroth exercises added to the standard of care on the quality of life and muscle endurance in adolescents with idiopathic scoliosis-an assessor and statistician blinded randomized controlled trial: «SOSORT 2015 Award Winner». *Scoliosis*, 10, Article 24. <https://doi.org/10.1186/s13013-015-0048-5>
- [31] Kuru, T., Yeldan, İ., Dereli, E. E., Özdiñçler, A. R., Dikici, F., & Çolak, İ. (2015). The efficacy of three-dimensional Schroth exercises in adolescent idiopathic scoliosis: a randomised controlled clinical trial. *Clinical Rehabilitation*, 30(2), 181-190. <https://doi.org/10.1177/0269215515575745>
- [32] Kulikov, A. G., Zaytseva, T. N., Pyzhevskaya, O. P., & Ivanova, E. R. (2016). Skolioz u detei: novye podkhody k resheniyu vazhnoi mediko-sotsial'noi problemy [Scoliosis in children: new approaches to the solution of important medical and social problems]. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya* 19(4), 178-181. [in Russian].
- [33] Chiang, H. (Ariel), & Liu, C. -H. (2016). Exploration of the associations of touch-screen tablet computer usage and musculoskeletal discomfort. *Work*, 53(4), 917-925. <https://doi.org/10.3233/wor-162274>

Акушерські й антенатальні фактори ризику затримки внутрішньоутробного росту плода (ретроспективний аналіз)

А. М. Громова^{A,C,E,F}, В. А. Бережна^{*B,C,D,E}

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, 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 – оцінити особливості акушерського й антенатального анамнезу, перебіг вагітності та стан новонароджених для визначення факторів ризику затримки внутрішньоутробного росту плода (ЗВУРП).

Матеріали та методи. У ретроспективний аналіз включили 63 жінки, які народили дітей із діагнозом ЗВУРП (основна група), та 63 жінки, які народили дітей із нормальними антропометричними показниками (контрольна група). Проаналізували відомості сімейного, акушерського й антенатального анамнезу. Визначили особливості перебігу вагітності та пологів, стан новонародженого.

Результати. Серед акушерських факторів ризику здебільшого визначали преєклампсію (31,75 %), анемію (36,50 %) та ГРВІ або ГРЗ, на які жінки хворіли під час вагітності (33,33 %). У жінок основної групи вірогідно частіше вагітність була першою – у 35 (55,5 %; $p < 0,05$) осіб, перші пологи – у 42 (66,7 %; $p < 0,05$) осіб, у 22,22 % випадків термін вагітності на момент розродження становив 37 тижнів, кесарів розтин виконали у 38,1 % жінок. Важливими антенатальними факторами ризику ЗВУРП є діагностовані під час ультразвукового дослідження ЗВУРП або мала вага (49,2 %), дисфункція плаценти з порушенням (42,86 %) або без порушення кровотоку (28,57 %), маловоддя (28,57 %), гіпоплазія плаценти (12,7 %). У новонароджених визначили внутрішньоутробне зменшення вагово-ростових показників за шкалою Беллард (88,88 %), зменшену масу тіла (1500–2500 г), ускладнення стану здоров'я з боку нервової, серцево-судинної та дихальної систем, вроджені вади розвитку.

Висновки. Результати показали, що затримка внутрішньоутробного росту плода може свідчити про складний взаємозв'язок патогенетичних змін, тригером яких є акушерські й антенатальні фактори ризику, які поєднуються і чинять кумулятивний ефект на перебіг вагітності та розвиток дитини, спричиняючи формування порушень стану здоров'я з боку нервової, серцево-судинної та дихальної систем, а також формування вроджених вад розвитку плода.

Ключові слова:

акушерські та антенатальні фактори ризику, затримка внутрішньоутробного росту плода, вагітність, пологи.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 395-401

*E-mail: berejnayapoltava@gmail.com

Obstetric and antenatal risk factors for intrauterine growth restriction

A. M. Hromova, V. A. Berezhna

The purpose of the work – to assess the characteristics of obstetric and antenatal history, the course of pregnancy and the state of newborns to determine the risk factors for intrauterine growth restriction (IUGR).

Materials and methods. The retrospective analysis included 63 women who gave birth to children diagnosed with IUGR (main group) and 63 women who gave birth to children with normal anthropometric indices (control group). The data of family, obstetric and antenatal anamnesis were analyzed. The features of the pregnancy course and childbirth, the newborn state were determined.

Results. Among the identified obstetric risk factors, preeclampsia (31.75 %), anemia (36.50 %), and pregnancy-related acute respiratory viral infection or acute respiratory infection (33.33 %) are predominant. In women of the main group, the first pregnancy was more likely to occur in 35 (55.5 %, $P < 0.05$) and the first birth in 42 (66.7 %; $P < 0.05$) with the pregnancy term of 37 weeks (22.22 %) at the time of delivery and performing caesarean section (38.1 %). Important antenatal risk factors for IUGR were diagnosed with ultrasound IUGR or low weight (49.2 %), placental dysfunction with blood flow disorders (42.86 %) or without (28.57 %), malnutrition (28.57 %) and hypoplasia of the placenta (12.7 %). Among newborn babies, intrauterine reduction of weight and height indicators by the Ballard scale (88.88 %), reduced body weight between 1500 and 2500 g, and also complications of the health state from the nervous, cardiovascular and respiratory systems, as well as congenital malformations of the fetus, were observed.

Conclusions. The data obtained have shown that intrauterine growth restriction may be indicative of a complex relationship between pathogenic changes, triggered by obstetric and antenatal risk factors, which generate synergies for pregnancy course and further child development when combined, promoting their health status violations attributed to the nervous, cardiovascular and respiratory systems, as well as the formation of fetal malformations.

Key words:

obstetric and antenatal risk factors, fetal growth restriction, pregnancy, childbirth.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 395-401

Акушерские и антенатальные факторы риска задержки внутриутробного роста плода

А. М. Громова, В. А. Бережная

Цель работы – оценить особенности акушерского и антенатального анамнеза, течение беременности и состояние новорожденных для определения факторов риска задержки внутриутробного роста плода (ЗВУРП).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 63 женщины, родившие детей с диагнозом ЗВУРП (основная группа), и 63 женщины, родившие детей с нормальными антропометрическими показателями (контрольная группа). У

Ключевые слова:

акушерские та антенатальные факторы риска, задержка внутриутробного роста плода, беременность, роды.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 395-401

всех женщин проанализированы данные семейного, акушерского и антенатального анамнеза. Определены особенности течения беременности и родов, состояние новорожденного.

Результаты. Среди акушерских факторов риска основную часть составляют преэклампсия (31,75 %), анемия (36,50 %) и перенесенные во время беременности ОРВИ или ОРЗ (33,33 %). У женщин основной группы достоверно чаще беременность была первой – у 35 (55,5 %, $p < 0,05$) матерей, первые роды – у 42 (66,7 %, $p < 0,05$) женщин, у 22,22 % срок беременности на момент родоразрешения составлял 37 недель, кесарево сечение проведено в 38,1 % случаев. Важные антенатальные факторы риска: диагностированные ультразвуковым исследованием ЗВУРП или малый вес (49,2 %), дисфункция плаценты с нарушением (42,86 %) или без нарушения кровотока (28,57 %), маловодие (28,57 %), гипоплазия плаценты (12,7 %). У новорожденных отмечено внутриутробное уменьшение весо-ростовых показателей по шкале Баллард (88,88 %), сниженная масса тела (1500–2500 г), осложнения состояния здоровья со стороны нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, врожденные пороки развития плода.

Выводы. Результаты показали, что задержка внутриутробного роста плода может свидетельствовать о сложной взаимосвязи патогенетических изменений, триггер которых – акушерские и антенатальные факторы риска, которые сочетаются и проявляют кумулятивный эффект на течение беременности и развитие ребенка, обуславливая формирование нарушений состояния здоровья со стороны нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также формирование врожденных пороков развития плода.

Затримка внутрішньоутробного росту плода (ЗВУРП) – актуальна проблема сучасного акушерства та неонатології, що зумовлено високими показниками перинатальної захворюваності, ускладнень, смертності, значними репродуктивними втратами та витратами на лікування новонароджених, соціальними й економічними збитками [1,2]. Масштабні дослідження показали: частота ЗВУРП коливається від 5 % до 12 % у популяції, а перинатальна смертність становить 80–100 %; максимальну смертність дітей із малою вагою визначають уже на першому тижні життя [3]. Недостатньо вивченими є причини та механізми розвитку ЗВУРП, шляхи профілактики, тактика ведення вагітності та пологів.

ЗВУРП є універсальною реакцією плода на функціональні зміни в період внутрішньоутробного розвитку, що зумовлено впливом материнських, плацентарних, внутрішньоутробних чи генетичних факторів ризику, або на поєднання дії будь-яких із цих факторів [4,5]. У випадку порушення функціонування різних систем материнського організму, що відповідальні за розвиток адаптаційних змін протягом вагітності, численні пристосувальні процеси стають недосконалими.

ЗВУРП будь-якої етіології завжди супроводжується змінами у плаценті та є беззаперечним свідченням наявності плацентарної недостатності. Гемодинамічний дисбаланс у системі мати – плацента – плід – провідний патогенетичний механізм порушення стану і росту плода при різних ускладненнях вагітності, зокрема ЗВУРП, а також погіршує прогноз постнатального розвитку дитини [6,7]. Порушення росту плода є однією з найчастіших причин зниження адаптації новонародженого в неонатальному періоді, високої захворюваності, порушення нервово-психологічного розвитку. Тому актуальним напрямом вивчення ЗВУРП є дослідження особливостей перебігу та наслідків вагітності, аналіз акушерського й антенатального анамнезу жінок для встановлення факторів ризику, прогнозування стану плода, запобігання розвитку ускладнень, визначення терапевтичних можливостей своєчасної профілактики та корекції.

Мета роботи

Оцінити особливості акушерського й антенатального анамнезу, перебіг вагітності та стан новонароджених

для визначення факторів ризику затримки внутрішньоутробного росту плода.

Матеріали і методи дослідження

Виконали ретроспективний аналіз 126 історій хвороб жінок, які народили дітей із діагнозом ЗВУРП або з нормальними антропометричними показниками впродовж 2015–2017 рр. у міському клінічному пологовому будинку м. Полтави. Усіх матерів шляхом рандомізації поділили на 2 групи: основна – 63 жінки, які народили дітей із діагнозом ЗВУРП, контрольна – 63 жінки, які народили дітей із нормальними антропометричними показниками.

Критерії залучення в дослідження: самовільне або стимульоване настання вагітності, ускладнення перебігу вагітності, аномалії розвитку матки, спонтанний початок пологової діяльності, результати ультразвукового дослідження. Критерії виключення: тяжка соматична патологія та порушення менструального циклу.

Діагноз ЗВУРП встановили за даними ультразвукового дослідження (УЗД) жінок під час звернення в жіночу консультацію на апараті РАДМИР ULTIMA RA EXPERT з конвексними датчиками з частотою 3–5 МГц у режимах кольорового доплера згідно з наказами МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р., № 782 від 29.12.2005 р., а також практичними рекомендаціями Комітету клінічних стандартів ISUOG (The ISUOG Clinical Standards Committee – CSC) [8]. УЗД плода – важливий стандарт, за яким встановлюють діагноз ЗВУРП з обчисленням орієнтовної ваги плода, що вимірюється <10 перцентилі, та враховуючи під час диференційної діагностики вагу плода, замалу для гестаційного віку. Діагностику плацентарної дисфункції виконали на основі комплексного клінічного обстеження вагітних, що передбачало лабораторні методи обстеження, оцінювання зростання і розвитку плода шляхом вимірювання висоти дна матки, враховуючи обвід живота і масу тіла вагітної, УЗД-біометрію плода, УЗД-оцінювання стану плаценти (локалізація, товщина, площа), об'єм материнської поверхні, ступінь зрілості, наявність кіст, кальциноз, а також вивчення плацентарного кровообігу, кровотоку в судинах пуповини і великих судинах плода (доплерометрія).

У всіх жінок проаналізували відомості сімейного, соматичного, акушерсько-гінекологічного й антенатального

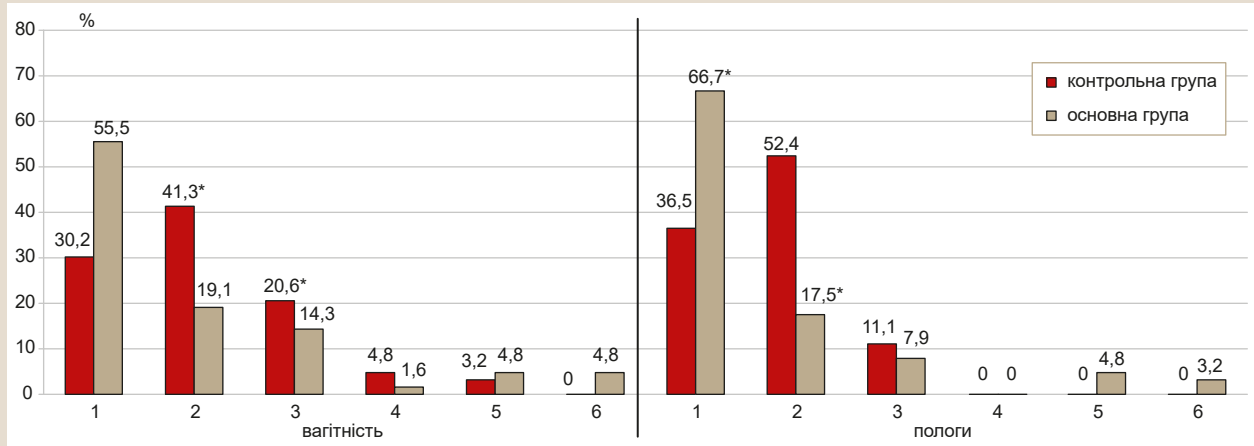


Рис. 1. Показники частоти вагітності та пологів серед жінок, які народили дітей з нормальними антропометричними показниками (контрольна група), та жінок, які народили дітей із діагнозом ЗВУРП (основна група).

*: $p < 0,05$ порівняно з показниками з контрольною групою.

анамнезу. Визначили особливості перебігу вагітності та пологів, методи розродження, ускладнення вагітності, стан плода та новонародженого. Стан новонароджених аналізували відповідно до критеріїв шкали Беллард.

Статистичний аналіз матеріалів дослідження виконали за допомогою програми «MedStat» (серійний № MS00019) методами описової статистики, розраховуючи у групах дослідження кількісні показники як середні вибіркові значення (M) і помилку середнього значення (m), якісні показники наведені як частоти та їхні відсоткові співвідношення. Статистична значущість відмінностей визначена параметричними та непараметричними методами: між кількісними показниками незалежних груп – за допомогою t -критерію тесту Стьюдента або U -критерію тесту Манна-Уїтні; для порівняння якісних показників застосували точний критерій Фішера та критерій χ^2 Пірсона. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Аналіз історій хвороб матерів показав, що в основну групу увійшли жінки віком від 19 до 44 років (середній вік – $30,00 \pm 0,76$ року), в контрольну – від 18 до 38 років (середній вік – $28,09 \pm 0,59$ року). Показники маси тіла жінок основної групи становили від 56,6 кг до 125,0 кг (середня маса – $69,70 \pm 1,48$ кг), контрольної групи – від 47,2 кг до 101,7 кг (середня маса – $76,47 \pm 1,68$ кг). Показники зросту матерів основної групи становили від 156 см до 180 см (середній зріст – $164,40 \pm 0,76$ см), контрольної групи – від 150 см до 179 см (середній зріст – $165,67 \pm 0,79$ см). Вірогідна різниця між показниками віку, маси тіла та зросту обох груп не встановлена ($p > 0,05$).

Під час поділу жінок обох груп за показниками маси тіла та зросту визначили вірогідно меншу кількість жінок із масою тіла понад 80 кг, які народили дітей із ЗВУРП, ніж тих, які народили здорових дітей ($p < 0,05$). Масу тіла до 60 кг в основній групі мали 13 (20,63 %), в контрольній – 7 (11,11 %; $p > 0,05$) осіб; від 61 кг до 80 кг в основній групі мали 41 (65,08 %), у контрольній – 36 (57,14 %;

$p > 0,05$) жінок; понад 80 кг в основній групі відзначили 9 (14,8 %), у контрольній – у 20 (31,75 %; $p < 0,05$) осіб.

Показники зросту 150–160 см в основній групі визначені у 17 (26,98 %), у контрольній – у 19 (30,16 %; $p > 0,05$) осіб; 161–170 см в основній групі – у 39 (61,9 %), у контрольній – у 31 (49,21 %; $p > 0,05$) жінок; понад 170 см в основній групі – у 7 (11,11 %), у контрольній – у 13 (20,63 %; $p > 0,05$) жінок.

Під час аналізу акушерського анамнезу (рис. 1) жінок основної групи визначили, що з-поміж них вірогідно більшість мала першу вагітність – 35 (55,5 %; $p < 0,05$), перші пологи – 42 (66,7 %; $p < 0,05$) особи, ніж у контрольній групі – 19 (30,2 %) і 23 (36,5 %) особи відповідно. Вірогідно (вдвічі) менше жінок основної групи мали другу вагітність – 12 осіб (19,1 %; $p < 0,05$) та другі пологи – 11 осіб (17,5 %, $p < 0,05$), ніж жінки контрольної групи – 26 (41,3 %) та 33 (52,4 %) особи відповідно.

Вивчаючи анамнез пацієнток, встановили: перебіг вагітності ускладнений загрозою викидня або переривання в основній групі у 13 (20,63 %) та 7 (11,11 %) жінок відповідно; у контрольній – у 6 (9,52 %; $p > 0,05$) та 4 (6,35 %; $p > 0,05$) осіб відповідно. Отже, загрозу переривання вагітності діагностували у кожній четвертій жінки, яка народила дитину із ЗВУРП.

Анемію зареєстрували у вірогідно більшої кількості матерів основної групи – 23 (36,5 %), ніж у жінок контрольної групи – 4 (6,35 %; $p < 0,05$).

Інфікування матерів під час вагітності ГРЗ або ГРВЗ вірогідно частіше (у 3,5 раза) визначали вірогідно частіше в основній групі – у 21 (33,33 %) жінки, ніж у контрольній – у 6 (9,52 %; $p < 0,05$) осіб.

Преeklampсію діагностували лише у матерів основної групи – у 20 (31,75 %; $p < 0,05$).

Визначення терміну розродження – один із важливих чинників при ЗВУРП. Початок пологової активності варіював у жінок основної групи від 33 до 41 тижнів, контрольної групи – від 37 до 41 тижнів. Серед жінок основної групи початок пологів визначили на 33 тижні в 1 (1,56 %) жінки, на 34 тижні – у 2 (3,17 %), на 35 тижні – у 4 (6,35 %), на 36 тижні – у 9 (14,28 %), на 37 тижні – у 14

Таблиця 1. Характеристика перебігу вагітності матерів обстежених за допомогою УЗД

Показник	Контрольна група, n = 63, абс. од. / %	Основна група, n = 63, абс. од. / %
Дисфункція плаценти без порушення кровотоку	0 / 0	18 / 28,57*
Дисфункція плаценти з порушенням кровотоку	0 / 0	27 / 42,86 *
Гіпоплазія плаценти	0 / 0	8 / 12,7*
Маловоддя	1 / 1,59	18 / 28,57*
Багатоводдя	2 / 3,18	2 / 3,18
Затримка внутрішньоутробного росту дитини, мала вага	0 / 0	31 / 49,2*
Внутрішньоутробне інфікування, матково-плацентарне інфікування	0 / 0	9 / 14,3*

*: p < 0,05 при порівнянні показників з контрольною групою.

Таблиця 2. Показники статі та маси тіла новонароджених дітей контрольної та основної груп

Показник	Контрольна група, n = 63, абс. од. / %	Основна група, n = 63, абс. од. / %	p
Стать:			
дівчата	37	36	1,0
хлопці	26	27	1,0
Маса тіла:			
до 1500 г	0	1 / 1,59	0,16
1500–2000 г	0	12 / 19,05	0,0001
2001–2500 г	0	44 / 69,84	0,0001
2501–3000 г	2 / 3,17	6 / 9,53	0,14
3001–4000 г	53 / 84,13	0	0,0001
понад 4000 г	8 / 12,7	0	0,003

(22,22 %), на 38 тижні – у 10 (15,87 %), на 39 тижні – у 12 (19,05 %), на 40 тижні – у 10 (15,87 %), на 41 тижні – в 1 (1,59 %) особи. У жінок контрольної групи початок пологів на 37 тижні зареєстрували у 6 (9,52 %) осіб, на 38 тижні – у 20 (31,75 %), на 39 тижні – у 19 (30,16 %), на 40 тижні – у 14 (22,22 %), на 41 тижні – у 4 (6,35 %). Пологи на 36 і 37 тижнях вагітності відбувалися вірогідно частіше в жінок основної групи, ніж контрольної (p < 0,05, відповідно). Народження дітей на 38 тижні вагітності визначили у вірогідно меншій кількості жінок основної групи, ніж контрольної (p < 0,05).

Під час вибору методів розродження велике значення має стан плода. Аналіз методів розродження показав, що в основній групі пологи завершено шляхом кесаревого розтину у 24 (38,1 %) матерів, через природні пологові шляхи – у 39 (61,9 %) жінок; у контрольній групі пологи відбулися лише через природні пологові шляхи – у 63 жінок (100 %; p < 0,0001). Необхідно відзначити, що в основній групі пологи були передчасними у 16 (25,7 %) осіб; у контрольній групі пологи були вчасними у 63 матерів (100 %; p < 0,0001). В основній групі пологи були індукованими у 26 (41,3 %) жінок, самостійно почалися у 37 (58,7 %) жінок; у контрольній групі пологи почалися самостійно у 63 матерів (100 %; p < 0,0001). Попри фізіологічні пологи у жінок контрольної групи визначили ускладнення: вторинну слабкість пологової діяльності у 3 (4,8 %) осіб, післяпологову кровотечу в 1 (1,6 %) жінки.

Ультразвукова діагностика є «золотим стандартом» для виявлення ЗВУРП, що дає можливість з високою точністю визначити невідповідність маси плода до нормальної для певного терміну вагітності, з'ясувати, наскільки зростання плода є пропорційним і гармоній-

ним, як функціонують його внутрішні органи, визначити структуру плаценти і пуповини.

Вивчаючи антенатальний анамнез за показниками УЗД, встановили (табл. 1), що тільки в жінок основної групи перебіг вагітності вірогідно частіше супроводжувався дисфункцією плаценти без порушень кровотоку – у 18 (28,57 %; p < 0,05) осіб, дисфункцією плаценти з порушенням кровотоку – у 27 (42,86 %; p < 0,05) на протиположні жінкам контрольної групи.

Гіпоплазію виявили в основній групі у 8 (12,7 %) матерів, а в жінок контрольної групи це порушення не зареєстрували (p < 0,05).

Результати показали, що маловоддя вірогідно частіше супроводжувало вагітність жінок основної групи – 18 (28,57 %) осіб, на відміну від контрольної групи – 1 (1,59 %; p < 0,05) особа.

ЗВУРП і малу вагу визначили під час УЗД у 31 жінки (49,2 %) основної групи та не зареєстрували в жодній жінки контрольної групи (p < 0,05).

Аналіз історій зростання новонароджених показав: за висновком неонатолога, малюки, які народжені матерями контрольної групи, абсолютно здорові, а діти, які народжені матерями основної групи, мали затримку внутрішньоутробного росту плода або малу вагу.

З-поміж новонароджених із діагнозом ЗВУРП у фізіологічному дитячому відділенні на сумісному перебуванні були 55 дітей (10 (18,2 %) недоношених і 45 (81,8 %) доношених), у відділенні реанімації та інтенсивної терапії – 8 (6 (75 %) доношених і 2 (25 %) недоношених). Отже, з-поміж новонароджених із діагнозом ЗВУРП були 53 (84,1 %) доношені дитини та 10 (15,9 %) недоношені.

Гестаційний вік дітей визначали за шкалою Баллард, оцінюючи фізичний розвиток на момент народження та його відповідність терміну гестації, використовували графіки центильного типу. У новонароджених дітей із ЗВУРП <10 перцентилі виявили у 56 (88,88 %) малюків, <5 перцентилі – 7 (11,12 %), що свідчить про затримку їхнього внутрішньоутробного розвитку.

За статтю новонароджених групи вірогідно не відрізнялися (табл. 2). Маса тіла немовлят основної групи при народженні менше ніж 1500 г визначена у 1 (1,59 %) дитини, від 1500 г до 2000 г – у 12 (19,05 %), від 2001 г до 2500 г – 44 (69,84 %), від 2501 г до 3000 г – 6 (9,53 %); з-поміж немовлят контрольної групи масу тіла при народженні від 2501 г до 3000 г мали 2 (3,17 %), від 3001 г до 4000 г – 53 (84,13 %), понад 4000 г – 8 (12,7 %).

З-поміж новонароджених зі ЗВУРП визначили вірогідно більшу кількість дітей, які мали масу тіла при народженні від 1500 г до 2000 г (p = 0,0001) та від 2001 г до 2500 г (p = 0,0004), ніж серед здорових дітей; серед новонароджених малят зі ЗВУРП виявили вірогідно меншу кількість дітей із масою тіла від 3001 г до 4000 г (p = 0,0001) та понад 4000 г (p = 0,003).

У всіх дітей основної групи зі ЗВУРП, які були під спостереженням, встановили кілька патологічних станів (рис. 2). Аналіз клінічного стану новонароджених показав велику кількість уражень нервової системи: набряк мозку діагностували у 24 (38,10 %) новонароджених, морфофункціональну незрілість головного мозку – в 15 (23,80 %), шемію головного мозку – в 11 (17,46 %), субепендимний крововилив – у 10 (15,87 %), інтравентрикулярний крововилив – у 9 (14,28 %).

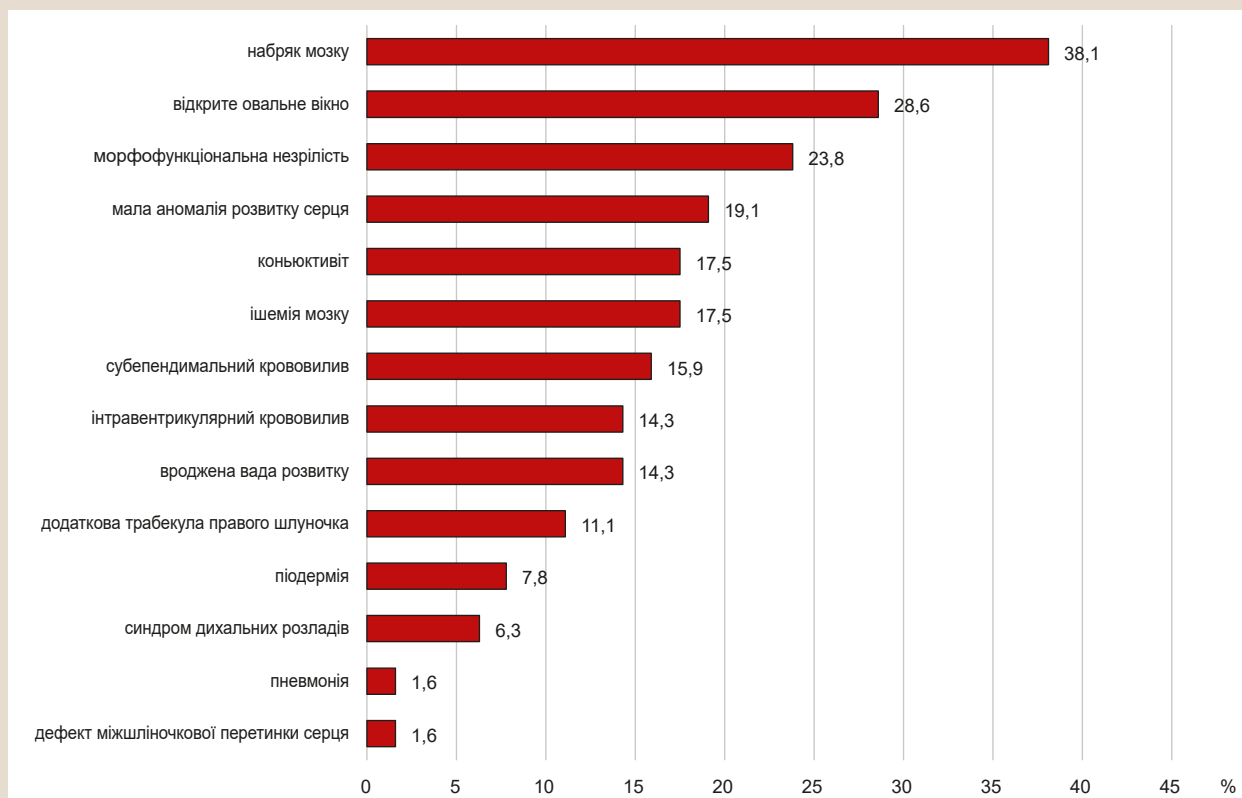


Рис. 2. Частота ускладнень, які діагностували в новонароджених із затримкою внутрішньоутробного росту плода.

Серед уражень серцево-судинної системи новонароджених основної групи відкрите овальне вікно діагностували у 18 (28,6 %) дітей, малу аномалію розвитку серця – у 12 (19,1 %), діагональну трабекулу правого шлуночка серця – у 7 (11,1 %), дефект міжшліночкової перетинки серця – в 1 (1,6 %).

У немовлят зі ЗВУРП зареєстрували внутрішньоутробне інфікування, про що свідчили наявність кон'юнктивіту в 11 (17,5 %) дітей, підермії – в 6 (7,9 %), пневмонії – в 1 (1,6%), синдрому дихальних розладів або дихальної недостатності – в 4 (6,35 %). Вроджені вади розвитку (крипторхізм, гіпоспадія, розщілина верхньої губи та альвеолярного відростка) діагностували у 9 (14,3 %) дітей зі ЗВУРП.

Обговорення

Ретроспективний аналіз історій хвороб матерів і їхніх новонароджених показав: протягом останніх років ЗВУРП є однією з ключових причин утримання деградації здоров'я жінок і дітей, збільшення показників захворюваності та поширеності, ускладнення постнатального розвитку дітей [1,9–11]. Тому при ЗВУРП глибоке та всебічне вивчення ролі поліетіологічних факторів та складного характеру їх взаємозв'язків може суттєво розширити уявлення про основні фактори ризику, отримати уніфіковане значення – рівень загального ризику для кожної жінки, та поставити питання про можливість виношування вагітності взагалі, адже недооцінювання ступеня тяжкості ЗВУРП (а отже неефективне лікування та раннє розродження) є

провідними причинами постнатальної смертності при такому ускладненні вагітності.

Різноманітні материнські фактори (вік, інтервал між вагітностями (менше ніж 6 місяців або 120 місяців і більше), стан здоров'я, поведінкові звички, інфікування) можуть впливати на розвиток плода й ініціювати ЗВУРП. Результати вивчення антропометричних факторів (вік, зріст, маса тіла) показали їхню важливість у детермінуванні розвитку та перебігу ЗВУРП. Вивчення результатів оцінювання впливу маси тіла на перебіг ЗВУРП показав, що серед жінок із масою тіла понад 80 кг вірогідно менша кількість матерів, які народили дітей із ЗВУРП, ніж жінок, які народили дітей із нормальними антропометричними даними. Відомо, що такі параметри, як вік, зріст та маса тіла батька та матері можуть суттєво впливати на перебіг вагітності [12]. Так, невисокий зріст обох батьків, а особливо маленький зріст матері, низька вага до вагітності, молодий вік, є причинами народження дітей, які мають нижчу від норми масу тіла.

Аналіз акушерського анамнезу показав, що при ЗВУРП основну частку серед факторів ризику у жінок становлять анемія (36,50 %), ГРВІ або ГРЗ, на які жінки хворіли під час вагітності (33,33 %), та прееклампсія (31,75 %). Анемія є одним із тригерів розвитку плацентарної недостатності, що зумовлено дефіцитом заліза у крові матері і в плаценті, який викликає порушення перенесення заліза до плода [9]. ГРЗ або ГРВЗ також суттєво впливають на розвиток патології плода. Прееклампсія (гестоз) посідає основне місце серед ускладнень вагітності, які частіше призводять до плацентарної недостатності, що зумовлено порушенням матково-плацентарного кровотоку.

Важливо відзначити, що у жінок, які народили дітей зі ЗВУРП, вагітність частіше була першою (55,55 %) та першими пологами (66,67 %), термін вагітності на момент розродження здебільшого становив 37 тижнів (22,22 %), розродження здійснили шляхом оперативного хірургічного втручання (38,1 %). За даними авторів [13], у жінок, які народили дітей зі ЗВУРП, пологи завершено кесаревим розтином у 65 % випадків із середнім гестаційним віком немовлят 36 тижнів (28–40 тижнів) та середньою вагою 1595 г (740–2280 г) з переважанням симетричної структури (80 %). Аналіз ретроспективних даних дає змогу стверджувати, що з-поміж новонароджених у гестаційному віці 24–31 тижні, у матерів яких була пологова діяльність, ризик ранньої смерті значно менший і може суттєво зростати порівняно з дітьми, матері яких не мали пологової діяльності. З іншого боку, встановили нижчий ризик смерті у пізньому неонатальному та постнатальному періодах дітей, які народилися через природні пологові шляхи, незалежно від віку гестації [14].

Аналіз антенатального анамнезу показав, що при ЗВУРП основну частку серед факторів ризику в жінок є ЗВУРП або мала вага, які діагностовані під час УЗД (49,20 %), дисфункція плаценти з порушенням (42,86 %) або без порушення кровотоку (28,57 %), маловоддя (28,57 %) та гіпоплазія плаценти (12,70 %). Порушення формування плаценти або її функціонування є одним із важливих факторів ризику розвитку ЗВУРП. Дефекти плацентарного кровообігу та транспорту можуть впливати на постачання поживних речовин й оксигену до плода, прямо асоційовані зі зменшенням розміру та затримкою зростання плода [15]. Гіпоплазія плаценти розвивається внаслідок порушень матково-плацентарного кровотоку та може призводити до плацентарної недостатності та розвитку ЗВУРП, а тому посідає одне з основних місць серед ускладнень вагітності. Порушення навколоплідного середовища (багатоводдя або маловоддя) також є значним ускладненням вагітності, яке впливає на плацентарний гомеостаз і визначає високий ризик перинатальної захворюваності та смертності.

Розвиток дитини визначається домінуванням окремих процесів у різні періоди життя, тому загальноновизнано, що стан здоров'я дитини формується до народження, під час народження і в перші роки життя, а отже потребує особливої уваги для вивчення на протязі постнатального етапу. Результати дослідження показали, що жінки, які народили дітей зі ЗВУРП, розроджуються частіше на 36–37 тижнях вагітності, маса тіла немовлят – від 1500 г до 2500 г, у них діагностують ускладнення загального стану здоров'я, особливо з боку нервової, серцево-судинної та дихальної систем. Ці дані узгоджуються з дослідженнями S. R. Thom та співавт. (2011) [16], які показали, що при ЗВУРП кожний орган і тканина плода по-різному пристосовуються до змін в обмеженні надходження поживних речовин та оксигену, але особливо чутливим до цих змін є головний мозок.

Отже, ретроспективне дослідження показало, що при ЗВУРП важливе значення мають акушерські й антенатальні фактори ризику, які можуть ускладнювати перебіг вагітності та спричиняти розвиток ускладнень стану здоров'я новонароджених дітей. Етіологія і патогенез затримки внутрішньоутробного зростання плода

є складними і потребують продовження досліджень із застосуванням сучасних методів дослідження.

Висновки

1. Преєклампсія, анемія та ГРВІ або ГРЗ, на які жінки хворіли під час вагітності, є важливими акушерськими факторами ризику, що перешкоджають фізіологічному перебігу вагітності, а в поєднанні з антенатальними факторами ризику (дисфункція плаценти, маловоддя, інфікування та гіпоплазія плаценти) призводять до серйозних метаболічних порушень, зумовлюючи формування ЗВУРП.

2. Сукупність акушерських та антенатальних факторів ризику спричиняють зменшення вагово-ростових показників, маси тіла з розвитком надалі ускладнень стану здоров'я з боку нервової, серцево-судинної та дихальної систем, а також формування вроджених вад розвитку плода.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні високочутливих ранніх маркерів і методів діагностики затримки внутрішньоутробного зростання плода.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 01.04.2019

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 14.11.2019

Відомості про авторів:

Громова А. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. акушерства та гінекології № 1, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна.

Бережна В. А., аспірант каф. акушерства та гінекології № 1, Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна.

Information about authors:

Hromova A. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine.

Berezhna V. A., MD, Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology No 1, Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine.

Сведения об авторах:

Громова А. М., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. акушерства и гинекологии № 1, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина.

Бережная В. А., аспирант, каф. акушерства и гинекологии №1, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина.

Список літератури

- [1] Громова А. М., Бережна В. А. Етіологічні та патогенетичні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18. Вип. 3. С. 301-307.
- [2] Manandhar T., Prashad B., Nath Pal M. Risk Factors for Intrauterine Growth Restriction and Its Neonatal Outcome. *Gynecology & Obstetrics*. 2018. Vol. 8. Issue 2. P. 1000464. <https://doi.org/10.4172/2161-0932.1000464>
- [3] Small for gestational age and risk of childhood mortality: A Swedish population study / J. F. Ludvigsson et al. *PLOS Medicine*. 2018. Vol. 15. Issue 12. P. e1002717. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002717>

- [4] Vijayaselvi R., Cherian A. G. Risk assessment of intrauterine growth restriction. *Current Medical Issues*. 2017. Vol. 15. Issue 4. P. 262-266. https://doi.org/10.4103/cmi.cmi_76_17
- [5] Singh A., Ambujam K. Maternal socio-demographic determinants and fetal outcome of intrauterine growth restriction. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2018. Vol. 7. Issue 9. P. 3843-3847. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20183805>
- [6] Протопопова Н. В., Одареева Е. В., Бондаренко Н. Н. Состояние фетальной гемодинамики и закономерности её изменений в условиях антенатальной гипоксии и задержки внутриутробного развития плода. *Сибирский медицинский журнал*. 2012. № 7. С. 39-42.
- [7] Динаміка змін оксиду азоту та розвитку гестаційної ендотеліопатії при преєклампсії / В. К. Ліхачев, О. О. Тарановська, Л. М. Семениук, П. В. Яремчук. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Т. 3. Вип. 3. С. 146-149.
- [8] Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan / L. J. Salomon et al. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011. Vol. 37. Issue 1. P. 116-126. <https://doi.org/10.1002/uog.8831>
- [9] Антенатальные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка / Н. Д. Гулиев, С. З. Гараева, Ш. Ш. Рагимова, Г. М. Велиева. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015. Т. 60. № 5. С. 51-54.
- [10] Retard de croissance intra-utérin et cerveau en développement / A. Phan Duy et al. *Archives de Pédiatrie*. 2013. Vol. 20. Issue 9. P. 1034-1038. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.06.008>
- [11] Sawant L. D., Venkat S. Comparative Analysis of Normal versus Fetal Growth Restriction in Pregnancy: The Significance of Maternal Body Mass Index, Nutritional Status, Anemia, and Ultrasonography Screening. *International Journal of Reproductive Medicine*. 2013. Article 671954. <https://doi.org/10.1155/2013/671954>
- [12] Sharma D., Shastri S., Sharma, P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*. 2016. Vol. 10. P. 67-83. <https://doi.org/10.4137/cmped.s40070>
- [13] Impact of intrauterine growth restriction and birth weight on infant's early childhood neurodevelopment outcome / F. Al-Qashar et al. *Journal of Clinical Neonatology*. 2018. Vol. 7. Issue 1. P. 1-6. https://doi.org/10.4103/jcn.jcn_16_17
- [14] Cesarean delivery and small newborn for gestational age / R. Simões, W. M. Bernardo, A. J. Salomão, E. C. Baracat. *Revista Da Associação Médica Brasileira*. 2016. Vol. 62. Issue 1. P. 16-20. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.01.16>
- [15] Maternal Hematological Parameters and Placental and Umbilical Cord Histopathology in Intrauterine Growth Restriction / M. Jakó et al. *Medical Principles and Practice*. 2019. Vol. 28. Issue 2. P. 101-108. <https://doi.org/10.1159/000497240>
- [16] The Intrauterine Growth Restriction Phenotype: Fetal Adaptations and Potential Implications for Later Life Insulin Resistance and Diabetes / S. Thorn, P. Rozance, L. Brown, W. Hay. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2011. Vol. 29. Issue 3. P. 225-236. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275516>
- lopment Gestacional Endothelial Dysfunction in Preeclampsia]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 3(3), 146-149. [in Ukrainian].
- [8] Salomon, L. J., Alfirevic, Z., Berghella, V., Bilardo, C., Hernandez-Andrade, E., Johnsen, S. L., Kalache, K., Leung, K. -Y., Malinger, G., Munoz, H., Prefumo, F., Toi, A., & Lee, W. (2011). Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 37(1), 116-126. <https://doi.org/10.1002/uog.8831>
- [9] Guliyev, N. D., Garaeva, S. Z., Ragimova, Sh. D., & Veliyeva, G. M. (2015). Antenatal'nye faktory riska zaderzhki vnutritrubnogo razvitiya rebenka [Antenatal risk factor for intrauterine growth restriction]. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 60(5), 51-54. [in Russian].
- [10] Phan Duy, A., El Khabbaz, F., Renolleau, C., Aberchich, J., Heneau, A., Pham, H., & Baud, O. (2013). Retard de croissance intra-utérin et cerveau en développement [Intrauterine growth retardation and the developing brain]. *Archives de Pédiatrie*, 20(9), 1034-1038. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2013.06.008> [in French].
- [11] Sawant, L. D., & Venkat, S. (2013). Comparative Analysis of Normal versus Fetal Growth Restriction in Pregnancy: The Significance of Maternal Body Mass Index, Nutritional Status, Anemia, and Ultrasonography Screening. *International Journal of Reproductive Medicine*, 2013, Article 671954. <https://doi.org/10.1155/2013/671954>
- [12] Sharma, D., Shastri, S., & Sharma, P. (2016). Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, 10, 67-83. <https://doi.org/10.4137/cmped.s40070>
- [13] Al-Qashar, F., Sobaih, B., Shajira, E., Al Saif, S., Ahmed, I., Al-Shehri, H., Jabari, M., Al-Faris, A., Al-Sayed, M., Loaysobaih, & Ali, K. (2018). Impact of intrauterine growth restriction and birth weight on infant's early childhood neurodevelopment outcome. *Journal of Clinical Neonatology*, 7(1), 1-6. https://doi.org/10.4103/jcn.jcn_16_17
- [14] Simões, R., Bernardo, W. M., Salomão, A. J., & Baracat, E. C. (2016). Cesarean delivery and small newborn for gestational age. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 62(1), 16-20. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.01.16>
- [15] Jakó, M., Surányi, A., Kaizer, L., Németh, G., & Bárfai, G. (2019). Maternal Hematological Parameters and Placental and Umbilical Cord Histopathology in Intrauterine Growth Restriction. *Medical Principles and Practice*, 28(2), 101-108. <https://doi.org/10.1159/000497240>
- [16] Thorn, S., Rozance, P., Brown, L., & Hay, W. (2011). The Intrauterine Growth Restriction Phenotype: Fetal Adaptations and Potential Implications for Later Life Insulin Resistance and Diabetes. *Seminars in Reproductive Medicine*, 29(3), 225-236. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275516>

References

- [1] Gromova, A. M., & Berezna, V. A. (2018). Etiolohichni ta patohenetychni aspekty zatrymky vnutrishnoutrobnogo rozvytku ploda [Etiological and pathogenetic aspects of intrauterine growth retardation]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*, 18(3), 301-307. [in Ukrainian].
- [2] Manandhar, T., Prashad, B., & Nath Pal, M. (2018). Risk Factors for Intrauterine Growth Restriction and Its Neonatal Outcome. *Gynecology & Obstetrics*, 8(2), Article 1000464. <https://doi.org/10.4172/2161-0932.1000464>
- [3] Ludvigsson, J. F., Lu, D., Hammarström, L., Chattingius, S., & Fang, F. (2018). Small for gestational age and risk of childhood mortality: A Swedish population study. *PLOS Medicine*, 15(12), Article e1002717. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002717>
- [4] Vijayaselvi, R., & Cherian, A. G. (2017). Risk assessment of intrauterine growth restriction. *Current Medical Issues*, 15(4), 262-266. https://doi.org/10.4103/cmi.cmi_76_17
- [5] Singh, A., & Ambujam, K. (2018). Maternal socio-demographic determinants and fetal outcome of intrauterine growth restriction. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 7(9), 3843-3847. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20183805>
- [6] Protopyova, N. V., Odareeva, E. V., & Bondarenko, N. N. (2012). Sostoyaniye fetal'noi gemodinamiki i zakonovernosti ee izmenenii v usloviyakh antenatal'noi gipoksii i zaderzhki vnutritrubnogo razvitiya ploda [Condition of the fetal hemodynamics and a mechanism of its change in conditions of antenatal hypoxia and intrauterine retention of the fetal growth]. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, (7), 39-42 [in Russian].
- [7] Likhachev, V. K., Taranovska, O. O., Semenyuk, L. M., & Yaremchuk, L. V. (2014). Dynamika zmin oksydu azotu ta rozvytku hestatsiinoi endotelіopatії pry preeklampсії [Dynamics Nitric Oxide Changes and Deve-

Час реакції респондентів на окремі пункти опитувальника Derogatis як діагностичний маркер депресивних розладів

К. І. Лінська

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків

Ключові слова:

депресія, супутня психопатологічна симптоматика, пацієнта лікування результатів оцінка, тест AUDIT, опитувальник Derogatis, хронометрія, час реакції.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 402-410

*E-mail:
linska.kate@gmail.com

Мета роботи – оцінити інформативність часу реакції респондентів на окремі пункти опитувальника Derogatis як діагностичного маркера депресивних розладів.

Матеріали та методи. Обстежили 97 хворих на депресію (основна група), середній вік – $40,94 \pm 1,25$ року (51 особа з діагнозом депресивний епізод – F32 за МКХ-10; 46 осіб з діагнозом рекурентний депресивний розлад – F33 за МКХ-10); а також 64 практично здорові особи, середній вік – $41,21 \pm 1,21$ року (контрольна група). Використовували клініко-психопатологічний, психометричний (опитувальник Derogatis), а також психофізіологічний методи, застосували програмно-апаратний комплекс «Реоком-стрес» (виробник «ХАІ-Медика», м. Харків, Україна) з функцією реєстрації часу відповіді на запитання. Усі методи протягом дослідження застосовували двічі: з інтервалом в 17–19 діб, на початку (обстеження № 1) і наприкінці (обстеження № 2) курсу стаціонарного лікування.

Результати. У результаті порівняльного аналізу двох каналів інформації (традиційних бальних оцінок і часу реакції на окремі пункти опитувальника Derogatis) показано, що питома вага інформативності часу реакції (порівняно з традиційними бальними оцінками) при переході від обстеження № 1 до обстеження № 2 зростає для маркерів наявності депресивних розладів в 1,47 раза (з 50,53 % до 74,29 %), а для маркерів відсутності депресивних розладів – в 1,21 раза (з 42,61 % до 51,76 %).

Висновки. Доведено, що час реакції на окремі пункти опитувальника Derogatis щодо супутньої психопатологічної симптоматики є інформативним інструментом для об'єктивної діагностики депресій, а також для моніторингу якості терапії пацієнтів із цією патологією.

Key words:

depression, concomitant psychopathological symptoms, patient outcome assessment, AUDIT test, Derogatis questionnaire, chronometry, reaction time.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (3), 402-410

Ключевые слова:

депрессия, сопутствующая психопатологическая симптоматика, пациента лечения результатов оценка, тест AUDIT, опросник Derogatis, хронометрия, время реакции.

Запорожский
медический журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 402-410

Response time of respondents to separate points of the Derogatis questionnaire as a diagnostic marker of depressive disorders

K. I. Linska

The purpose of this work is to assess the informativeness of the response time of respondents to separate points of the Derogatis questionnaire as a diagnostic marker of depressive disorders.

Material and methods. A total of 97 patients with depression (main group) were examined, the average age was 40.94 ± 1.25 years (among them, 51 people with diagnosed depressive episode (F32 according to ICD-10) and 46 people with diagnosed recurrent depressive disorder (F33 according to ICD-10), as well as 64 practically healthy individuals with an average age of 41.21 ± 1.21 years (control group). We used clinical-psychopathological, psychometric (Derogatis questionnaire), as well as psychophysiological methods using Reocom-stress software and hardware complex (manufacturer KhAI-Medika, Kharkiv, Ukraine), with the function of recording the time for answering questions (response time). All the described methods were used twice during the study: with an interval of 17–19 days, at the beginning (examination No. 1) and at the end (examination No. 2) of the inpatient treatment course.

Results. As a result of a comparative analysis of two information channels (traditional scores and response time to separate points of the Derogatis questionnaire), it was shown that the proportion of reaction time informativeness (in comparison with traditional scoring) increased in transition from survey No. 1 to survey No. 2 for markers of depressive disorders presence by 1.47 times (from 50.53 % to 74.29 %), and for markers of depressive disorders absence by 1.21 times (from 42.61 % to 51.76 %).

Conclusions. It has been proven that the response time to the separate points of the Derogatis questionnaire regarding concomitant psychopathological symptoms are an informative tool for objective diagnosis of depression, as well as for monitoring the quality of therapy for patients with this pathology.

Время реакции респондентов на отдельные пункты опросника Derogatis как диагностический маркер депрессивных расстройств

Е. И. Линская

Цель работы – оценка информативности времени реакции респондентов на отдельные пункты опросника Derogatis как диагностического маркера депрессивных расстройств.

Материалы и методы. Обследовали 97 больных депрессией (основная группа), средний возраст – $40,94 \pm 1,25$ года (51 пациент с диагнозом депрессивный эпизод – F32 по МКБ-10; 46 человек с диагнозом рекуррентное депрессивное расстройство – F33 по МКБ-10), а также 64 практически здоровых людей, средний возраст – $41,21 \pm 1,21$ года (контрольная группа). Использовали клинико-психопатологический, психометрический (опросник Derogatis), а также психофизиологический методы, применили програмно-апаратный комплекс «Реоком-стресс» (производитель «ХАИ-Медика», г. Харьков, Украина), с функцией регистрации времени реакции на вопросы. Все методы в ходе исследования применяли дважды: с интервалом в 17–19 суток, в начале (обследование № 1) и в конце (обследование № 2) курса стационарного лечения.

Результати. В результаті сравнительного аналізу двох каналів інформації (традиційних балльних оцінок і времени реакції на окремі пункти опросника Derogatis) показано: удільний вес інформативності времени реакції (в сравненні з традиційними балльними оцінками) при переході від обстеження № 1 к обстеженню № 2 росте для маркерів наявності депресивних розладів в 1,47 разів (с 50,53 % до 74,29 %), для маркерів відсутності депресивних розладів – в 1,21 разів (с 42,61 % до 51,76 %).

Висновки. Доказано, що время реакції на окремі пункти опросника Derogatis, касаючія супутньої психопатологічної симптоматики, – інформативний інструмент для об'єктивної діагностики депресій, а також для моніторингу якості терапії пацієнтів з цією патологією.

За даними ВООЗ, у світі майже 300 млн осіб, які хворі на депресію, та їхня кількість продовжує зростати [1]. Депресія призводить до численних несприятливих наслідків, тому її своєчасна діагностика й лікування вкрай важливі [2,3]. Доступна фахова література, в якій наведені методики для виявлення депресивних станів, є доволі суперечливою в аспекті оцінювання їхньої ефективності. Ця проблема настільки складна, що запропоновано вважати досить помірні чутливість 85 % і специфічність 75 % прийнятним рівнем діагностичної якості інструментів для ідентифікації депресії [4].

Відомо також, що депресія часто проявляється і як психомоторна загальмованість, і як збудження (ажитація), що супроводжуються характерними змінами швидкості психомоторних реакцій. Це можна використати як маркер об'єктивної діагностики розладів, про які йдеться [5]. Швидкість цих психомоторних реакцій, що відбивається у тривалості часу реакції (ЧР) на візуальні чи слухові стимули, є основним предметом досліджень ментальної хронометрії – науки, яка останнім часом завдяки впровадженню комп'ютерних технологій отримала потужний поштовх для свого розвитку [6].

Наведені факти дають змогу припустити, що поєднання підходів сучасної, комп'ютеризованої ментальної хронометрії з методами традиційного психодіагностичного дослідження зможе забезпечити істотне поліпшення якості діагностики, а також якості моніторингу ефективності лікування депресій. Результати спеціальних досліджень, висвітлені в попередніх публікаціях, підтвердили справедливість цього припущення. Показано, що інформативність показника ЧР на запитання шкали Zung, HADS, а також тесту Спілбергера–Ханіна є цілком зіставною з інформативністю балльних оцінок за цими шкалами, а іноді навіть перевищує її [7–9].

Однак усі ці шкали ґрунтуються на ствердженнях (запитаннях), які описують передусім афективний статус людини. Між тим, депресія притаманна супутній психопатологічній симптоматикі, спектр якої є досить специфічним, а отже може мати самостійне значення в діагностиці депресій [10–12]. Отже, постає питання: чи буде ЧР на запитання (ствердження), що показують супутню психопатологічну симптоматику, також інформативним (з погляду діагностики депресій) як ЧР на ствердження (запитання) психодіагностичних інструментів, спеціально призначених для виявлення афективних розладів. Цінність таких запитань про супутні симптоми, на нашу думку, полягає в тому, що респондентам важче їх асоціювати з афективною патологією, що є предметом діагностики. Це знижує можливість симуляції та дисимуляції, а тому використання таких запитань є перспективним з погляду зменшення частоти помилково позитивних і помилково негативних результатів дослідження, а отже й підвищення точності

діагностики. Відзначимо, що для опису такої супутньої психопатологічної симптоматики зручним і відносно компактним інструментом є опитувальник Derogatis [13,14].

Мета роботи

Оцінити інформативність часу реакції респондентів на окремі пункти опитувальника Derogatis як діагностичного маркера депресивних розладів.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали протягом 2015–2018 рр. на базі відділу пограничної психіатрії ДУ «Інституту неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМНУ», м. Харків).

Під час відбору пацієнтів для участі в дослідженні використовували такі критерії залучення:

- спроможність прочитати й усвідомити зміст інформаційного листа та підписати форму інформованої згоди на участь у дослідженні;

- наявність депресивного епізоду (F 32) або рекурентного депресивного розладу (F 33) середнього ступеня важкості (діагностику афективних розладів виконали за критеріями МКХ-10, визначення ступеня важкості – за психодіагностичними шкалами: 7–27 балів за шкалою депресії Hamilton (HDRS) та 26–30 балів за шкалою депресії Montgomery–Asberg (MADRS)) [16,17].

Критерії виключення з дослідження:

- наявність важкого депресивного епізоду з психотичними симптомами F 32.3 чи/або рекурентного депресивного розладу з поточним важким епізодом із психотичними симптомами F 33.3 (оскільки це робило пацієнта неспроможним виконувати деякі завдання дослідження належним чином);

- наявність в анамнезі психозів будь-якого походження, а також органічних розладів ЦНС та важкої патології особистості;

- наявність будь-яких хронічних соматичних захворювань в стадії загострення, а також серйозних алергічних реакцій на харчові продукти або лікарські засоби;

- перебування на примусовому лікуванні, під судом або неспроможність, на думку дослідника, виконувати вимоги дослідження з будь-якої причини;

- вік до 18 років або понад 70 років.

Для участі у дослідженні рекрутовані лише ті потенційні його учасники, що відповідали всім критеріям включення і водночас не відповідали жодному критерію виключення. Дослідження виконали згідно з принципами біомедичної етики.

Обстежили 161 особу, які належали до двох якісно відмінних груп. Основна група (хворі) складалася із 97 осіб (16 чоловіків і 81 жінка, середній вік – 40,94 ± 1,25

Таблиця 1. Вірогідність відмінностей між розподілами обстежених за результатами використання комп'ютерного та оригінального (паперового) варіантів опитувальника Derogatis у групах порівняння (за окремими шкалами)

Шкали	Здорові		Хворі	
	Λ^1	P^2	Λ^1	P^2
Шкала соматизації (SOM)	0,19405	>0,99999	0,57615	0,88960
Шкала обсесивності-компульсивності (O-C)	0,29112	>0,99999	0,12803	>0,99999
Шкала міжособистісної сенситивності (INT)	0,28107	>0,99999	0,21533	>0,99999
Шкала депресії (DEP)	0,19655	>0,99999	0,32008	0,99995
Шкала тривожності (ANX)	0,19405	>0,99999	0,11655	>0,99999
Шкала ворожості (HOS)	0,38812	0,99807	0,19205	>0,99999
Шкала фобічної тривожності (PHOV)	0,11855	>0,99999	0,38410	0,99872
Шкала паранояльності (PAR)	0,29107	>0,99999	0,32008	0,99995
Шкала психотизму (PSY)	0,38360	0,99807	0,17395	>0,99999
Додаткова шкала (ADD)	0,29107	>0,99999	0,20125	>0,99999
Загальний індекс тяжкості симптомів (GSI)	0,09702	>0,99999	0,13323	>0,99999

1: критерій узгодження Колмогорова (Λ); 2: вірогідність відмінностей (p) між комп'ютерним і (паперовим) варіантами.

року). Основну групу поділили на 2 підгрупи: I – 51 особа (9 чоловіків і 42 жінки) із діагнозом депресивний епізод (шифр діагнозу F 32 за МКХ-10), підгрупи II – 46 осіб (7 чоловіків і 39 жінок) із діагнозом рекурентний депресивний розлад (шифр діагнозу F 33 за МКХ-10). Група контролю (практично здорові) – 64 особи (12 чоловіків і 52 жінки, середній вік – $41,21 \pm 1,21$ року).

Використали комплекс методів дослідження, що включав клініко-психопатологічний, психометричний, психофізіологічний методи, а також метод математичної статистики. Клініко-психопатологічний метод використали для оцінювання стану хворих під час госпіталізації та протягом усього дослідження. Метод реалізований як напівструктуроване клінічне інтерв'ю, яке забезпечувало деталізацію скарг хворих, оцінювання їхнього загального стану, збір анамнестичних даних, порівняння отриманої інформації з відомостями, що містяться в медичній документації. Інтерпретацію даних здійснили за критеріями МКХ-10 [15], а також критеріями залучення/виключення цього дослідження. Супутню психопатологічну симптоматику оцінювали шляхом застосування психодіагностичного методу, а саме опитувальника Derogatis [13, 14]. Цей інструмент застосовували у двох варіантах: спочатку в традиційному (використовуючи рутинні паперові анкети), а потім у комп'ютерному (із використанням комплексу «Реоком-стрес») [18]. Це зробили для перевірки еквівалентності результатів, що отримані за допомогою цих двох варіантів опитувальника Derogatis. Психофізіологічне дослідження здійснили під час відповідей на запитання комп'ютерного варіанта опитувальника Derogatis, використовуючи програмно-апаратний комплекс «Реоком-стрес» (виробник Науково-технічний центр радіоелектронного медичного обладнання і технологій «ХАІ МЕДИКА», м. Харків, Україна) з функцією реєстрації часу відповіді (з точністю до 1 мілісекунди) на кожне запитання психодіагностичних інструментів [13, 14, 18]. Дослідну програму застосовували двічі: у хворих – на початку (обстеження № 1) і наприкінці (обстеження № 2) стаціонарного лікування, а у здорових – з інтервалом 17–19 діб (це відповідає тривалості перерви між двома обстеженнями в групі хворих).

Результати опрацьовані методами математичної статистики (дисперсійний, кореляційний аналіз, розрахунок діагностичних коефіцієнтів та ступенів інформа-

тивності Кульбака ознак) на комп'ютері за допомогою програм IBM SPSS Statistics 22 та Excel (з пакета Microsoft Office 2016) [19, 20].

Результати

Опис результатів доцільно розпочати з оцінювання перевірки еквівалентності двох варіантів опитувальника Derogatis (паперового і комп'ютерного). Її здійснили шляхом пошуку відмінностей між розподілами обстежених за результатами застосування названих варіантів опитувальника, використовуючи критерій Колмогорова (табл. 1).

Порівняльний аналіз (табл. 1) не показав вірогідні відмінності між розподілами, що отримані за допомогою комп'ютерного та оригінального (паперового) варіантів опитувальника Derogatis. Отже, доведено: комп'ютерний варіант опитувальника Derogatis еквівалентний паперовому варіанту та цілком придатний для компаративного аналізу результатів, що отримані у групах порівняння на різних етапах лікування (табл. 2–7, рис. 1).

За даними, що наведені в таблиці 2, загальний індекс тяжкості симптомів (GSI) опитувальника Derogatis під час обстеження № 1 у хворих був у 3,86 раза вищим, ніж у здорових ($1,12 \pm 0,03$ бала проти $0,29 \pm 0,03$ бала, $p < 0,00001$), а середні значення показників за окремими шкалами цього опитувальника – у 2,28–8,27 раза ($p < 0,00001$). Отже, супутня психопатологічна симптоматика загалом, а також за окремими її складовими (цілком очікувано) була вираженою у групі хворих на депресії значно більше, ніж у практично здорових осіб.

Щодо загального індексу тяжкості симптомів (GSI) опитувальника Derogatis під час обстеження № 2, то цей показник у хворих був у 1,75 раза вищим, ніж у здорових ($0,49 \pm 0,02$ бала проти $0,28 \pm 0,03$ бала, $p < 0,00001$), а співвідношення середніх значень за окремими шкалами цього опитувальника коливались у межах 1,03–5,45 раза, і різниця між ними не завжди була статистично значущою ($0,00001 < p \leq 0,35479$) (табл. 2). Результати свідчать: наприкінці стаціонарного лікування (обстеження № 2) рівень супутньої психопатології у хворих на депресії залишається істотно вищим, ніж у практично здорових осіб. Це зумовлює необхідність постгоспітального лікування та реабілітації, що спрямовані і на супутню психопатологічну симптоматику, цих пацієнтів.

Таблиця 2. Середні значення оцінок за шкалами для дослідження супутньої психопатологічної симптоматики (опитувальник Derogatis) у групах порівняння

Шкали (індекси)	Оцінка значень за шкалами							
	Середні значення, бали ¹				P ² (у парах груп порівняння)			
	Обстеж. № 1		Обстеж. № 2		Х-1		Х-2	3-1
	Здорові (З-1)	Хворі (Х-1)	Здорові (З-2)	Хворі (Х-2)	З-1	Х-2	З-2	3-1
SOM	0,32 ± 0,03	1,17 ± 0,03	0,32 ± 0,04	0,36 ± 0,03	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,16184	0,44887
O-C	0,34 ± 0,04	0,98 ± 0,05	0,34 ± 0,04	0,35 ± 0,03	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,35479	0,43175
INT	0,15 ± 0,02	0,90 ± 0,04	0,14 ± 0,02	0,30 ± 0,03	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,37677
DEP	0,44 ± 0,03	1,83 ± 0,02	0,44 ± 0,04	0,82 ± 0,03	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,39034
ANX	0,40 ± 0,05	1,61 ± 0,08	0,40 ± 0,05	0,84 ± 0,06	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,42002
HOS	0,20 ± 0,02	0,64 ± 0,04	0,20 ± 0,03	0,25 ± 0,03	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,09209	0,43023
PHOB	0,11 ± 0,02	0,91 ± 0,03	0,11 ± 0,02	0,60 ± 0,03	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,38928
PAR	0,39 ± 0,05	0,89 ± 0,04	0,37 ± 0,05	0,47 ± 0,03	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,03539 ³	0,37075
PSY	0,17 ± 0,02	0,57 ± 0,05	0,14 ± 0,02	0,29 ± 0,03	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,00006 ³	0,14506
ADD	0,21 ± 0,03	1,06 ± 0,04	0,22 ± 0,03	0,40 ± 0,03	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,00005 ³	0,47658
GSI	0,29 ± 0,03	1,12 ± 0,03	0,28 ± 0,03	0,49 ± 0,02	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,44330

1: середні значення наведено у форматі «середня арифметична (M) ± стандартна похибка середньої арифметичної (m); **2:** вірогідність відмінностей (p) між середніми значеннями в групах порівняння; **3:** вірогідні відмінності.

Таблиця 3. Середні значення часу реакції на запитання різних шкал для дослідження супутньої психопатологічної симптоматики (опитувальник Derogatis) у групах порівняння

Шкали (індекси)	Оцінка середнього часу реакції							
	Середні значення, с ¹				P ² (у парах груп порівняння)			
	Обстеж. № 1		Обстеж. № 2		Х-1		Х-2	3-1
	Здорові (З-1)	Хворі (Х-1)	Здорові (З-2)	Хворі (Х-2)	З-1	Х-2	З-2	3-1
SOM	1,26 ± 0,06	2,12 ± 0,09	0,94 ± 0,02	1,39 ± 0,05	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³
O-C	1,87 ± 0,09	4,28 ± 0,20	1,30 ± 0,05	2,21 ± 0,10	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³
INT	1,52 ± 0,10	3,96 ± 0,18	1,06 ± 0,04	1,98 ± 0,09	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,00003 ³
DEP	1,59 ± 0,08	4,03 ± 0,17	1,38 ± 0,04	1,85 ± 0,07	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,00862 ³
ANX	2,00 ± 0,12	4,30 ± 0,15	1,58 ± 0,04	1,95 ± 0,08	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,00001 ³	0,00037 ³
HOS	1,30 ± 0,04	2,76 ± 0,12	1,12 ± 0,04	1,47 ± 0,07	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,00001 ³	0,00230 ³
PHOB	1,02 ± 0,04	2,97 ± 0,15	0,88 ± 0,03	1,62 ± 0,09	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,00244 ³
PAR	1,53 ± 0,08	4,15 ± 0,20	1,07 ± 0,05	2,16 ± 0,10	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³
PSY	0,87 ± 0,03	2,78 ± 0,14	0,91 ± 0,03	1,72 ± 0,08	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,20490
ADD	1,43 ± 0,05	3,05 ± 0,13	1,03 ± 0,04	1,76 ± 0,08	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³
Разом	1,46 ± 0,06	3,45 ± 0,13	1,15 ± 0,03	1,81 ± 0,07	<0,00001 ³	<0,00001 ³	<0,00001 ³	0,00137 ³

1: середні значення подано у форматі «середня арифметична (M) ± стандартна похибка середньої арифметичної (m); **2:** вірогідність відмінностей (p) між середніми значеннями в групах порівняння; **3:** вірогідні відмінності.

Не менш суттєві відмінності спостерігали між групами порівняння за хронометричними показниками – за середніми значеннями часу реакції (ЧР) респондентів на окремі пункти опитувальника Derogatis (табл. 3).

Під час обстеження № 1 усереднена оцінка ЧР за всіма шкалами опитувальника Derogatis у хворих була у 2,36 раза більшою, ніж у здорових (3,45 ± 0,13 с проти 1,46 ± 0,06 с, $p < 0,00001$) (табл. 3). Щодо співвідношень середніх значень ЧР за окремими шкалами цього опитувальника, то вони коливалися в межах 1,68–3,20 раза, різниця між середніми значеннями завжди була статистично значущою ($p < 0,00001$). Наведені дані вказують на певну уповільненість когнітивних процесів у хворих на депресію (порівняно зі здоровими респондентами), що відповідає сучасним уявленням і підтверджується результатами попередніх досліджень [7–9].

Стимульний матеріал демонстрували респондентам двічі (обстеження № 1 і № 2). Під час обстеження № 2 усереднена оцінка ЧР за всіма шкалами опитувальника

Derogatis у хворих також була вищою, ніж у здорових у 1,57 раза (1,81 ± 0,07 с проти 1,15 ± 0,03, $p < 0,00001$) (табл. 3). Щодо співвідношень середніх значень ЧР за окремими шкалами цього опитувальника під час обстеження № 2, то вони коливалися в межах 1,23–2,02 раза, різниця між середніми значеннями завжди була статистично значущою ($p \leq 0,00001$). Під час обстеження № 2 зберігалася різниця між групами порівняння за показником ЧР на запитання психодіагностичних інструментів, які використані. Отже, і за об'єктивними даними (ЧР) стан пацієнтів із депресіями наприкінці стаціонарного лікування істотно відрізнявся від норми.

Відомо, що додаткову інформацію про будь-які об'єкти несуть лише відносно незалежні одна від одної ознаки. Тому наступний етап роботи полягав у кореляційному аналізі двох каналів інформації, про які йдеться (шкальні оцінки супутньої психопатологічної симптоматики за опитувальником Derogatis з одного боку, а також ЧР на відповідні пункти цього опитувальника). Встановили, що ці

Таблиця 4. Діапазони середніх оцінок відповідей на запитання шкал для дослідження супутньої психопатологічної симптоматики (опитувальник Derogatis) як маркери наявності депресивних розладів

Обстеження / опитувальник (тест) / шкали	Діапазон, бали Хв	Абс. част., осіб		p Хв(А)	Відносна частота, умовн. одиниць		Співвіднош. «Б/А»	ДК	СІ	
		Зд			Зд(Б)					
Обстеження №1	SOM	>0,67	93	6	<0,00001*	0,9588	0,0938	0,10	-10,10	4,37
	O-C	>0,70	67	6	<0,00001*	0,6907	0,0938	0,14	-8,67	2,59
	INT	>0,33	84	7	<0,00001*	0,8660	0,1094	0,13	-8,99	3,40
	DEP	>1,08	97	1	<0,00001*	1,0000	0,0156	0,02	-18,06	8,89
	ANX	>0,90	79	6	<0,00001*	0,8144	0,0938	0,12	-9,39	3,38
	HOS	>0,17	84	23	<0,00001*	0,8660	0,3594	0,41	-3,82	0,97
	PHOB	>0,43	90	1	<0,00001*	0,9278	0,0156	0,02	-17,74	8,09
	PAR	>0,50	76	16	<0,00001*	0,7835	0,2500	0,32	-4,96	1,32
	PSY	>0,20	67	15	<0,00001*	0,6907	0,2344	0,34	-4,69	1,07
	ADD	>0,57	83	4	<0,00001*	0,8557	0,0625	0,07	-11,36	4,51
	GSI	>0,54	94	8	<0,00001*	0,9691	0,1250	0,13	-8,89	3,75
Середній СІ супутньої психопатологічної симптоматики										3,85
Обстеження №2	SOM	>0,08	79	44	0,06343	0,8144	0,6875	0,84	-0,74	0,05
	O-C	>0,20	56	32	0,33482	0,5773	0,5000	0,87	-0,62	0,02
	INT	>0,11	58	22	0,00159*	0,5979	0,3438	0,57	-2,40	0,31
	DEP	>0,46	85	22	<0,00001*	0,8763	0,3438	0,39	-4,06	1,08
	ANX	>0,30	76	28	0,00001*	0,7835	0,4375	0,56	-2,53	0,44
	HOS	>0,00	69	39	0,17786	0,7113	0,6094	0,86	-0,67	0,03
	PHOB	>0,14	94	14	<0,00001*	0,9691	0,2188	0,23	-6,46	2,43
	PAR	>0,17	79	32	0,00002*	0,8144	0,5000	0,61	-2,12	0,33
	PSY	>0,30	32	7	0,00139*	0,3299	0,1094	0,33	-4,79	0,53
	ADD	>0,00	90	38	<0,00001*	0,9278	0,5938	0,64	-1,94	0,32
	GSI	>0,29	79	24	<0,00001*	0,8144	0,3750	0,46	-3,37	0,74
Середній СІ супутньої психопатологічної симптоматики										0,57

Хв: група хворих; Зд: група здорових; ДК: діагностичний коефіцієнт, СІ: ступінь інформативності Кульбака; p: вірогідність різниці між групами порівняння; *: вірогідна різниця.

показники прямо корелюють. Іншими словами, чим більше виразність супутньої психопатологічної симптоматики, тим більше ЧР на відповідні запитання, що її висвітлюють. Але ця кореляція виявилася досить слабкою. Коефіцієнти такої кореляції за шкалами опитувальника Derogatis коливалися (залежно від шкали) в межах 0,20–0,44 одиниці. Отже, канали інформації, про які йдеться, слід вважати незалежними, а отже такими, що несуть додаткову (щодо один одного) інформацію про стан обстежених.

Наведені результати створили передумови для порівняння інформативності цих двох каналів інформації з погляду їхньої здатності до диференціації здорових і хворих на депресію на різних етапах лікування. Для цього для обох типів даних (шкальні оцінки супутньої щодо депресії психопатологічної симптоматики, передбачені пунктами опитувальника Derogatis, а також ЧР на ці пункти) розраховували діагностичні коефіцієнти (ДК) та ступені інформативності Кульбака (СІ) [19]. Результати наведено у *таблицях 4–7*, а також на *рис. 1*.

Встановлено, що при переході від обстеження № 1 до обстеження № 2 ступінь інформативності Кульбака оцінок за шкалами опитувальника Derogatis зменшується: для маркерів наявності депресивних розладів – у 6,74 раза (з 3,85 до 0,57 одиниці), для маркерів відсутності депресивних розладів – в 3,54 раза (з 3,37 до 1,06 одиниці) (*табл. 4, 5*).

При тому ж переході від обстеження № 1 до обстеження № 2 ступінь інформативності Кульбака ЧР на пункти шкал опитувальника Derogatis також зменшується (але значно менше): для маркерів наявності депресивних розладів – у 2,14 раза (з 4,04 до 1,88 одиниці),

для маркерів відсутності депресивних розладів – у 2,39 раза (з 2,78 до 1,16 одиниці) (*табл. 6, 7*).

У результаті цих змін, питома вага інформативності ЧР у цьому комплексному дослідженні з використанням опитувальника Derogatis та тесту AUDIT при переході від обстеження № 1 до обстеження № 2 зростає: для маркерів наявності депресивних розладів – у 1,47 раза (з 3,71 / (3,71 + 3,63) × 100 = 50,53 % до 1,81 / (1,81 + 0,63) × 100 = 74,29 %), а для маркерів відсутності депресивних розладів – в 1,21 раза (з 2,60 / (2,60 + 3,51) × 100 = 42,61 % до 1,13 / (1,13 + 1,05) × 100 = 51,76 %) (*табл. 4–7, рис. 1*).

Отже, наведені відомості щодо супутньої психопатологічної симптоматики як маркера наявності депресивних розладів свідчать, що ЧР при відповіді на запитання, які розкривають цю тему, є діагностично цінним показником, відносна інформативність якого зростає протягом лікування, а діагностична цінність власне шкальних оцінок відповідних психодіагностичних інструментів зменшується.

Слід додати, що в *таблиці 6* є шкали, середній ЧР на запитання яких має достатньо високі значення діагностичних коефіцієнтів (ДК), щоб надійно відокремити реконвалесцента наприкінці лікування від здорової особи. Так, наприклад, сполучення таких ознак, як середній ЧР >1,2 с при відповіді на ствердження шкали соматизації (SOM) (ДК = -10,90), >1,3 с при відповіді на ствердження шкали міжособистісної сенситивності (INT) (ДК = -8,13), >1,4 с при відповіді на ствердження шкали паранояльності (PAR) (ДК = -9,84) вже забезпечує вірогідність висновку про незавершеність процесу лікування

Таблиця 5. Діапазони середніх оцінок відповідей на запитання шкал для дослідження супутньої психопатологічної симптоматики (опитувальник Derogatis і тест AUDIT) як маркери відсутності депресивних розладів

Обстеження / опитувальник (тест) / шкали	Діапазон, бали Хв	Абс. част., осіб		р Хв(А)	Відносна частота, умовн. одиниць		Співвіднош. «Б/А»	ДК	СІ	
		Зд			Зд(Б)					
Обстеження № 1	SOM	≤0,67	4	58	<0,00001*	0,0412	0,9063	21,98	13,42	5,80
	O-C	≤0,70	30	58	<0,00001*	0,3093	0,9063	2,93	4,67	1,39
	INT	≤0,33	13	57	<0,00001*	0,1340	0,8906	6,65	8,23	3,11
	DEP	≤1,08	1	64	<0,00001*	0,0103	1,0000	97,00	19,87	9,83
	ANX	≤0,90	18	58	<0,00001*	0,1856	0,9063	4,88	6,89	2,48
	HOS	≤0,17	13	41	<0,00001*	0,1340	0,6406	4,78	6,79	1,72
	PHOB	≤0,43	7	63	<0,00001*	0,0722	0,9844	13,64	11,35	5,18
	PAR	≤0,50	21	48	<0,00001*	0,2165	0,7500	3,46	5,40	1,44
	PSY	≤0,20	30	49	<0,00001*	0,3093	0,7656	2,48	3,94	0,90
	ADD	≤0,57	14	60	<0,00001*	0,1443	0,9375	6,50	8,13	3,22
	GSI	≤0,54	3	56	<0,00001*	0,0309	0,8750	28,29	14,52	6,13
Середній СІ супутньої психопатологічної симптоматики										3,75
Обстеження № 2	SOM	≤0,08	18	20	0,06343	0,1856	0,3125	1,68	2,26	0,14
	O-C	≤0,20	41	32	0,33482	0,4227	0,5000	1,18	0,73	0,03
	INT	≤0,11	39	42	0,00159*	0,4021	0,6563	1,63	2,13	0,27
	DEP	≤0,46	12	42	<0,00001*	0,1237	0,6563	5,30	7,25	1,93
	ANX	≤0,30	21	36	0,00001*	0,2165	0,5625	2,60	4,15	0,72
	HOS	≤0,00	28	25	0,17786	0,2887	0,3906	1,35	1,31	0,07
	PHOB	≤0,14	3	50	<0,00001*	0,0309	0,7813	25,26	14,02	5,26
	PAR	≤0,17	18	32	0,00002*	0,1856	0,5000	2,69	4,30	0,68
	PSY	≤0,30	65	57	0,00139*	0,6701	0,8906	1,33	1,24	0,14
	ADD	≤0,00	7	26	<0,00001*	0,0722	0,4063	5,63	7,50	1,25
	GSI	≤0,29	18	40	<0,00001*	0,1856	0,6250	3,37	5,27	1,16
Середній СІ супутньої психопатологічної симптоматики										1,06

Хв: група хворих; Зд: група здорових; ДК: діагностичний коефіцієнт; СІ: ступінь інформативності Кульбака; р: вірогідність різниці між групами порівняння; *: вірогідна різниця.

Таблиця 6. Діапазони значень середнього часу реакції на стимули різних шкал для дослідження супутньої психопатологічної симптоматики (опитувальник Derogatis) як маркери наявності депресивних розладів

Обстеження / опитувальник (тест) / шкали	Діапазон, с Хв	Абс. част., осіб		р Хв (А)	Відносна частота, умовн. одиниць		Співвіднош. «Б/А»	ДК	СІ	
		Зд			Зд (Б)					
Обстеження №1	SOM	> 1,6	67	7	<0,00001*	0,6907	0,1094	0,16	-8,00	2,33
	O-C	> 2,2	86	13	<0,00001*	0,8866	0,2031	0,23	-6,40	2,19
	INT	> 2,2	81	9	<0,00001*	0,8351	0,1406	0,17	-7,74	2,69
	DEP	> 2,5	79	6	<0,00001*	0,8144	0,0938	0,12	-9,39	3,38
	ANX	> 2,6	87	8	<0,00001*	0,8969	0,1250	0,14	-8,56	3,30
	HOS	> 1,8	78	3	<0,00001*	0,8041	0,0469	0,06	-12,34	4,67
	PHOB	> 1,6	77	3	<0,00001*	0,7938	0,0469	0,06	-12,29	4,59
	PAR	> 2,6	76	1	<0,00001*	0,7835	0,0156	0,02	-17,00	6,53
	PSY	> 1,3	86	1	<0,00001*	0,8866	0,0156	0,02	-17,54	7,64
	ADD	> 1,8	81	5	<0,00001*	0,8351	0,0781	0,09	-10,29	3,89
	Разом	> 2,0	85	8	<0,00001*	0,8763	0,1250	0,14	-8,46	3,18
Середній СІ супутньої психопатологічної симптоматики										4,04
Обстеження № 2	SOM	> 1,2	56	3	<0,00001*	0,5773	0,0469	0,08	-10,90	2,89
	O-C	> 1,4	73	11	<0,00001*	0,7526	0,1719	0,23	-6,41	1,86
	INT	> 1,3	69	7	<0,00001*	0,7113	0,1094	0,15	-8,13	2,45
	DEP	> 1,5	59	16	0,00001*	0,6082	0,2500	0,41	-3,86	0,69
	ANX	> 1,9	42	7	0,00001*	0,4330	0,1094	0,25	-5,98	0,97
	HOS	> 1,1	62	24	0,00101*	0,6392	0,3750	0,59	-2,32	0,31
	PHOB	> 1,0	71	10	<0,00001*	0,7320	0,1563	0,21	-6,71	1,93
	PAR	> 1,4	73	5	<0,00001*	0,7526	0,0781	0,10	-9,84	3,32
	PSY	> 1,0	80	11	<0,00001*	0,8247	0,1719	0,21	-6,81	2,22
	ADD	> 1,2	68	10	<0,00001*	0,7010	0,1563	0,22	-6,52	1,78
	Разом	> 1,5	58	5	<0,00001*	0,5979	0,0781	0,13	-8,84	2,30
Середній СІ супутньої психопатологічної симптоматики										1,88

Хв: група хворих; Зд: група здорових; ДК: діагностичний коефіцієнт; СІ: ступінь інформативності Кульбака; р: вірогідність різниці між групами порівняння; *: вірогідна різниця.

Таблиця 7. Діапазони значень середнього часу реакції на стимули різних шкал для дослідження супутньої психопатологічної симптоматики (опитувальник Derogatis і тест AUDIT) як маркери відсутності депресивних розладів

Обстеження / опитувальник (тест) / шкали	Діапазон, с Хв	Абс. част., осіб		р Хв (А)	Відносна частота, умовн. одиниць		Співвіднош. «Б/А»	ДК	СІ	
		Зд			Зд (Б)					
Обстеження № 1	SOM	> 1,6	30	57	<0,00001*	0,3093	0,8906	2,88	4,59	1,34
	O-C	> 2,2	11	51	<0,00001*	0,1134	0,7969	7,03	8,47	2,89
	INT	> 2,2	16	55	<0,00001*	0,1649	0,8594	5,21	7,17	2,49
	DEP	> 2,5	18	58	<0,00001*	0,1856	0,9063	4,88	6,89	2,48
	ANX	> 2,6	10	56	<0,00001*	0,1031	0,8750	8,49	9,29	3,58
	HOS	> 1,8	19	61	<0,00001*	0,1959	0,9531	4,87	6,87	2,60
	PHOB	> 1,6	20	61	<0,00001*	0,2062	0,9531	4,62	6,65	2,48
	PAR	> 2,6	21	64	<0,00001*	0,2165	1,0000	4,62	6,65	2,60
	PSY	> 1,3	11	63	<0,00001*	0,1134	0,9844	8,68	9,39	4,09
	ADD	> 1,8	16	59	<0,00001*	0,1649	0,9219	5,59	7,47	2,83
	Разом	> 2,0	12	56	<0,00001*	0,1237	0,8750	7,07	8,50	3,19
Середній СІ супутньої психопатологічної симптоматики										2,78
Обстеження № 2	SOM	> 1,2	41	61	<0,00001*	0,4227	0,9531	2,25	3,53	0,94
	O-C	> 1,4	24	53	<0,00001*	0,2474	0,8281	3,35	5,25	1,52
	INT	> 1,3	28	57	<0,00001*	0,2887	0,8906	3,09	4,89	1,47
	DEP	> 1,5	38	48	0,00001*	0,3918	0,7500	1,91	2,82	0,51
	ANX	> 1,9	55	57	0,00001*	0,5670	0,8906	1,57	1,96	0,32
	HOS	> 1,1	35	40	0,00101*	0,3608	0,6250	1,73	2,39	0,32
	PHOB	> 1,0	26	54	<0,00001*	0,2680	0,8438	3,15	4,98	1,43
	PAR	> 1,4	24	59	<0,00001*	0,2474	0,9219	3,73	5,71	1,93
	PSY	> 1,0	17	53	<0,00001*	0,1753	0,8281	4,73	6,74	2,20
	ADD	> 1,2	29	54	<0,00001*	0,2990	0,8438	2,82	4,51	1,23
	Разом	> 1,5	39	59	<0,00001*	0,4021	0,9219	2,29	3,60	0,94
Середній СІ супутньої психопатологічної симптоматики										1,16

Хв: група хворих; Зд: група здорових; ДК: діагностичний коефіцієнт, СІ: ступінь інформативності Кульбака; р: вірогідність різниці між групами порівняння; *: вірогідна різниця.

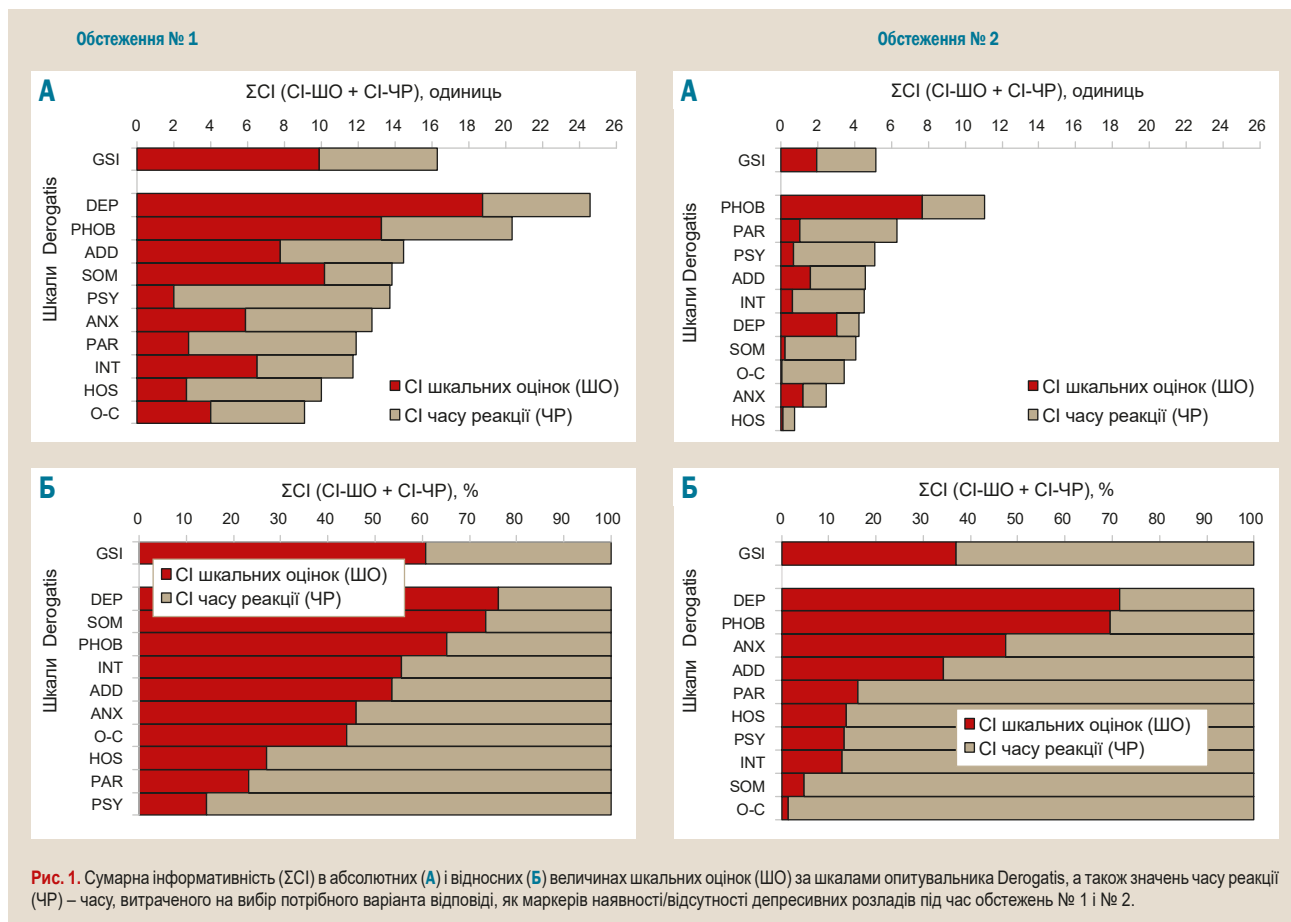


Рис. 1. Сумарна інформативність (ΣСІ) в абсолютних (А) і відносних (Б) величинах шкальних оцінок (ШО) за шкалами опитувальника Derogatis, а також значень часу реакції (ЧР) – часу, витраченого на вибір потрібного варіанта відповіді, як маркерів наявності/відсутності депресивних розладів під час обстежень № 1 і № 2.

(залишкову відмінність реконвалесцента від здорової людини) на рівні не гірше $p < 0,01$, оскільки сума ДК цих двох ознак $(-10,90 + -8,13 + -9,84 = -28,87)$ за модулем вже перевищує порогове для такого рівня вірогідності значення у 20 одиниць (табл. 6) [19]. Зрозуміло, що залучення до аналізу таких середніх ЧР при відповідях на ствердження інших шкал або тестів лише збільшить вірогідність висновку.

Обговорення

Депресія – гетерогенне захворювання, що характеризується розмаїттям клінічних проявів, варіантів перебігу та коморбідних станів. Досить сказати, що будь-які двоє довільно обраних хворих з однаковим діагнозом (наприклад, великий депресивний епізод) можуть мати лише декілька схожих симптомів і широкий спектр відмінних супутніх психопатологічних симптомів і пов'язаних з ними психофізіологічних особливостей [21]. За таких обставин далеко не всі спеціалізовані психометричні інструменти, призначені для діагностики депресій, забезпечують необхідну точність оцінювання [22].

З огляду на це, адекватне ведення будь-якого клінічного випадку передбачає використання всіх доступних даних, отримання яких часто потребує використання додаткових, в тому числі інструментальних, методів дослідження. На практиці зазвичай діагностика обмежується результатами співбесіди з пацієнтом і спостережень за його поведінкою [23].

З'являється все більше доказів, що особливості когнітивних процесів у хворих на депресію, зокрема їхні часові характеристики, істотно відрізняють таких пацієнтів від практично здорових осіб, а також від осіб з іншими психічними та поведінковими розладами [24].

Відомо, що для депресії характерні психомоторна загальмованість або збудження, які супроводжуються характерними змінами швидкості психомоторних реакцій, що можуть бути використані як маркери об'єктивної діагностики депресивних розладів. Це дало можливість поєднати підходи сучасної, комп'ютеризованої ментальної хронометрії [6] з методами традиційного психодіагностичного дослідження для створення нового інструменту для моніторингу змін психічного стану депресивних хворих. У попередніх публікаціях показано, що інформативність показника ЧР на запитання шкал, призначених для оцінювання афективної патології (Zung, HADS, а також тесту Спілбергера–Ханіна) на початку курсу лікування зіставна з інформативністю бальних оцінок за цими шкалами, а наприкінці лікування навіть перевищує її [7–9]. Дослідження, що виконані з використанням опитувальника Derogatis, свідчать: цей висновок є справедливим і для супутньої (щодо депресії) психопатологічної симптоматики.

Отримані відмінності хронометричних характеристик у здорових осіб і хворих на депресію не є артефактом використання останніми фармакологічних засобів, здатних уповільнити психомоторні реакції. Про це свідчить те, що максимальні відмінності ЧР у групах порівняння спостерігали в перший день госпіталізації (тобто до призначення будь-яких лікарських препаратів), а наприкінці стаціонарного лікування (на тлі дії адекватних доз психофармакологічних засобів) значення ЧР хворих наближалися до відповідних показників ЧР у здорових осіб.

Отже, специфічний психофізіологічний стан хворих на депресію за силою впливу на ЧР значно перевищує відповідний вплив психофармакологічних засобів, що використовують для лікування цієї афективної патології (принаймні у терапевтичних дозах).

Звісно, можна уявити ситуацію, коли для лікування депресії можуть бути використані антидепресанти та транквілізатори в дозах, які перевищують оптимальний для певних пацієнтів рівень. Тому для з'ясування коректності роботи запропонованого методу діагностики депресій в умовах масивної психофармакотерапії в широкому діапазоні доз відповідних лікарських засобів потрібні наступні дослідження.

Висновки

1. Супутня (щодо депресії) психопатологічна симптоматика (яку можна оцінити за допомогою опитувальника Derogatis) є додатковим важливим джерелом інформації про наявність у пацієнтів депресивних розладів.

2. Використання опитувальника Derogatis у комп'ютерному варіанті дає змогу крім звичайних оцінок (у балах) утворити корисний додатковий канал інформації про психічний стан респондентів, а саме канал так званої ментальної хронометрії, сутність якого полягає у фіксації часу реакції респондентів на тестові запитання.

3. Протягом лікування хворих на депресію внесок різних складових (бальних оцінок за пунктами опитувальника Derogatis і часу реакції на них) у сумарну інформативність такого комплексного психодіагностичного та психофізіологічного дослідження змінюється, зростає питома вага часу реакції та зменшується питома вага традиційних бальних оцінок. Це робить визначення часу реакції на названі вербальні стимули в динаміці інформативним інструментом об'єктивної діагностики та моніторингу якості терапії пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 02.12.2019

Прийнято до друку / Accepted: 20.12.2019

Відомості про автора:

Лінська К. І., аспірант відділу пограничної психіатрії, ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків.

Information about author:

Linska K. I., MD, Postgraduate Student of the Department of Borderline Psychiatry, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Сведения об авторе:

Линская Е. И., аспирант отдела пограничной психиатрии, ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков.

Список літератури

- [1] «Depression: let's talk» says WHO, as depression tops list of causes of ill health. World Health Organization. 2017, 30 March. URL : <https://www.who.int/news-room/detail/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>

- [2] Мішиєв В. Д. Сучасні депресивні розлади. Львів : Видавництво Мс, 2004. 208 с.
- [3] Юрьева Л. Н. Клиническая суицидология. Днепропетровск : Пороги, 2006. 470 с.
- [4] Gilbody S., Sheldon T., Wessely S. Should we screen for depression? *British Medical Journal*. 2006. Vol. 332. Issue 7548. P. 1027-1030. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7548.1027>
- [5] Ильин Е. П. Эмоции и чувства. СПб. : Питер, 2001. 752 с.
- [6] Jensen A. R. *Clocking the mind : mental chronometry and individual differences*. Elsevier, 2006. 286 p.
- [7] Марута Н. О., Лінська К. І. Хронометричний профіль хворих на депресію при використанні комп'ютерного варіанту шкали Цунга і його діагностичне значення. *Український вісник психоневрології*. 2018. Т. 26. Вип. 4. С. 57-65.
- [8] Марута Н. А., Линская Е. И. Диагностическое значение времени ответа на вопросы у пациентов с депрессией при использовании компьютерного варианта шкалы HADS. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2019. Т. 10. № 2. С. 199-215.
- [9] Лінська К. І. Хронометричний профіль хворих на депресію при використанні тесту Спілбергера – Ханіна. *Український вісник психоневрології*. 2019. Т. 27. Вип. 1. С. 46-56.
- [10] Comorbid Posttraumatic Stress Symptoms in an Urban Population of Mothers Screening Positive for Depression / M. Silverstein et al. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2010. Vol. 164. Issue 8. P. 778-779. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.116>
- [11] Comorbid depression and substance use disorder: Longitudinal associations between symptoms in a controlled trial / M. J. Worley et al. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2012. Vol. 43. Issue 3. P. 291-302. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2011.12.010>
- [12] Lifetime major depression and comorbid disorders among current-era women veterans / J. F. Curry et al. *Journal of Affective Disorders*. 2014. Vol. 152-154. P. 434-440. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.012>
- [13] Derogatis L. R., Lipman R. S., Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale – preliminary report. *Psychopharmacology Bulletin*. 1973. Vol. 9. Issue 1. P. 13-28.
- [14] Derogatis L. R., Savitz K. L. The SCL-90-R and Brief Symptom Inventory (BSI) in primary care. *Handbook of psychological assessment in primary care settings* / ed. M. E. Maruish. Lawrence Erlbaum Associates Publishers. 2000. P. 297-334.
- [15] Чуркин А. А., Мартюшов А. Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. Москва : Триада-Х, 1999. 232 с.
- [16] Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1960. Vol. 23. Issue 1. P. 56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- [17] Montgomery S. A., Åsberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*. 1979. Vol. 134. Issue 4. P. 382-389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- [18] Полиграф РЕОКОМ СТРЕСС. ХАИ-Медика, ООО. URL : <https://hai-medika.prom.ua/p358078095-poligraf-reokom-stress.html>
- [19] Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград : Медицина. Ленингр. отделение, 1978. 294 с.
- [20] Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : Морион. 2001. 408 с.
- [21] Kessing L. V., Bukh J. D. The clinical relevance of qualitatively distinct subtypes of depression. *World Psychiatry*. 2017. Vol. 16. Issue 3. P. 318-319. <https://doi.org/10.1002/wps.20461>
- [22] Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review / A. Pettersson, K. B. Boström, P. Gustavsson, L. Ekselius. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2015. Vol. 69. Issue 7. P. 497-508. <https://doi.org/10.3109/08039488.2015.1008568>
- [23] Improving Major Depressive Episode Assessment: A New Tool Developed by Formal Psychological Assessment / F. Serra, A. Spoto, M. Ghisi, G. Vidotto. *Frontiers in Psychology*. 2017. Vol. 8. P. 214. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00214>
- [24] Марута Н. О., Лінська К. І. Сучасні напрямки у розробці інструментів для об'єктивної діагностики афективних розладів (огляд літератури). *Український вісник психоневрології*. 2018. Т. 26. Вип. 1. С. 110-115.
- [4] Gilbody S., Sheldon T., Wessely S. (2006). Should we screen for depression? *British Medical Journal*, 332(7548), 1027-1030. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7548.1027>
- [5] Ілін, Е. П. (2001). *Emotsii i chuvstva [Emotions and feelings]*. Piter. [in Russian].
- [6] Jensen, A. R. (2006). *Clocking the mind : mental chronometry and individual differences*. Elsevier.
- [7] Maruta, N. A., & Linska, K. I. (2018). Khronometrychnyi profil khvorykh na depresiю pry vykorystanni komp'yuternoho variantu shkaly Tsunha i yoho diahnostychnye znachennia [Chronometric profile of patients with depression at using a computer version of Zung scale and its diagnostic value]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*, 26(4), 57-65. [in Ukrainian].
- [8] Maruta, N., & Linska, E. (2019). Diagnosticheskoe znachenie vremeni otveta na voprosy u patsientov s depressiei pri ispol'zovanii komp'yuternogo varianta shkaly HADS [The Diagnostic Value of the Response Time to Questions in Patients with Depression when Using the Computer Version of the HADS Scale]. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya*, 10(2), 199-215. [in Russian].
- [9] Linska, K. I. (2019). Khronometrychnyi profil khvorykh na depresiю pry vykorystanni testu Spielberha – Khanina [Chronometric profile of patients with depression at using Spielberger – Khanin's test]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*, 27(1), 46-56. [in Ukrainian].
- [10] Silverstein, M., Feinberg, E., Sauder, S., Egbert, L., & Stein, R. (2010). Comorbid Posttraumatic Stress Symptoms in an Urban Population of Mothers Screening Positive for Depression. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 164(8), 778-779. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.116>
- [11] Worley, M. J., Trim, R. S., Roesch, S. C., Mrnak-Meyer, J., Tate, S. R., & Brown, S. A. (2012). Comorbid depression and substance use disorder: Longitudinal associations between symptoms in a controlled trial. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 43(3), 291-302. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2011.12.010>
- [12] Curry, J. F., Aubuchon-Endsley, N., Brancu, M., Runnals, J. J., & Fairbank, J. A. (2014). Lifetime major depression and comorbid disorders among current-era women veterans. *Journal of Affective Disorders*, 152-154, 434-440. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.012>
- [13] Derogatis, L. R., Lipman, R. S., & Covi, L. (1973). SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale – preliminary report. *Psychopharmacology Bulletin*, 9(1), 13-28.
- [14] Derogatis, L. R., & Savitz, K. L. (2000). The SCL-90-R and Brief Symptom Inventory (BSI) in primary care. In M. E. Maruish (Ed.), *Handbook of psychological assessment in primary care settings* (pp. 297-334). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- [15] Churkin, A. A., & Martyushov, A. N. (1999). *Kratkoe rukovodstvo po ispol'zovaniiu MKB-10 v psikhiiatrii i narkologii [A brief guide to the use of ICD-10 in psychiatry and narcology]*. Triada-X. [in Russian].
- [16] Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 23(1), 56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- [17] Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382-389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- [18] KhAI-Medika, ООО. (n.d.) Poligraf REOKOM STRESS [Polygraph REOKOM STRESS]. <https://hai-medika.prom.ua/p358078095-poligraf-reokom-stress.html> [in Russian].
- [19] Gubler, E. V. (1978). *Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov [Computational methods for the analysis and recognition of pathological processes]*. Meditsina. Leningr. otdnie. [in Russian].
- [20] Lapach, S. N., Chubenko, A. V., & Babich, P. N. (2001). *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel [Statistical methods in biomedical research using Excel]*. Morion. [in Russian].
- [21] Kessing, L. V., & Bukh, J. D. (2017). The clinical relevance of qualitatively distinct subtypes of depression. *World Psychiatry*, 16(3), 318-319. <https://doi.org/10.1002/wps.20461>
- [22] Pettersson, A., Boström, K. B., Gustavsson, P., & Ekselius, L. (2015). Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. *Nordic Journal of Psychiatry*, 69(7), 497-508. <https://doi.org/10.3109/08039488.2015.1008568>
- [23] Serra, F., Spoto, A., Ghisi, M., & Vidotto, G. (2017). Improving Major Depressive Episode Assessment: A New Tool Developed by Formal Psychological Assessment. *Frontiers in Psychology*, 8, 214. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00214>
- [24] Maruta, N. O., & Linska, K. I. (2018). Suchasni napriamki u rozrobtsi instrumentiv dia ob'iektyvnoi diahnostyky afektyvnykh rozladiv (ohliad literatury) [Modern trends in development of instruments for objective diagnosis of affective disorders (review of literature)]. *Ukrainskyi visnyk psikhonevrologii*, 26(1), 110-115. [in Ukrainian].

References

Сучасні принципи діагностики хвороби Крона в дітей

Д. С. Солейко  *^{1,B,C,D}, О. М. Горбатюк  ^{2,A,F}, Н. П. Солейко  ^{1,A,E}, В. В. Солейко  ^{1,B}

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, 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 – шляхом огляду й аналізу наукових літературних джерел навести світовий досвід діагностики хвороби Крона (ХК) у дітей, зважаючи на необхідність дотримання єдиної стратегії в діагностичній тактиці при цій патології.

ХК є аутоімунним захворюванням із хронічним трансмуральним запальним процесом, що прогресує, має невідому етіологію та може уражати весь шлунково-кишковий тракт від ротової порожнини до анального каналу в пацієнтів будь-якого віку. Приблизно 20–25 % випадків ХК маніфестують у пацієнтів віком до 18 років. Патогенез ХК – мультифокальний процес, в якому наявні генетичні мутації понад 50 генів. Морфологічні зміни різноманітні й остаточно не вивчені. Для ХК характерні системні, локальні прояви та наявність хірургічних ускладнень. Основні діагностичні методи: ендоскопічний, рентгенологічний, морфологічний і МРТ. Диференційну діагностику ХК необхідно здійснювати з неспецифічним виразковим колітом, іншими запальними та аутоімунними захворюваннями кишечника в дітей, із вродженими вадами розвитку шлунково-кишкового тракту. Питання діагностики ХК у дітей залишаються дискусійними.

Висновки. Відсутність чіткого уявлення про етіологічні фактори, патогенез ХК у дітей та її наслідки, про визначення діагностичної тактики при цій патології зумовлює актуальність питання в педіатрії та дитячій хірургії. Діагностичний пошук при ХК у дітей тривалий, матеріально витратний і потребує потужної матеріально-технічної бази та глибокої фундаментальної фахової орієнтації лікаря. Запропонований World Gastroenterology Organization (WGO) каскадний підхід до діагностики ХК є оптимальним і дає можливість визначення оптимального адресного діагностичного алгоритму для кожного пацієнта, враховуючи наявну матеріально-технічну базу лікарняного закладу та фінансових можливостей пацієнта.

Ключові слова:

хвороба Крона, діти, діагностика.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 411-419

*E-mail: logo22@logo23@gmail.com

Modern principles of Crohn's disease diagnosis in children

D. S. Soleiko, O. M. Horbatiuk, N. P. Soleiko, V. V. Soleiko

The aim of our work is to review and analyze scientific literature to highlight the world experience in diagnosing Crohn's disease (CD) in children, given the need to maintain a unified strategy in diagnostic tactics for this pathology.

CD is an autoimmune disease with a chronic progressive transmural inflammatory process of unknown etiology, which can affect the entire gastrointestinal tract from the oral cavity to the anal canal in patients of any age. Approximately 20–25 % of CD cases manifest in patients under the age of 18 years. The pathogenesis of CD is a multifocal process in which genetic mutations of more than 50 genes take place. Morphological changes are diverse and not fully understood. CD is characterized by systemic, local manifestations and the presence of surgical complications. The main diagnostic methods are endoscopic, radiological, morphological and MRI. Differential diagnosis of CD should include ulcerative colitis, inflammatory and autoimmune intestinal diseases in children, congenital malformations of the gastrointestinal tract. Today, the diagnosis of CD in children remains debatable.

Conclusions. In the lack of a clear idea of the etiological factors, pathogenesis of CD in children and its consequences, finding diagnostic tactics for this pathology determines the urgency of the issue in pediatrics and pediatric surgery. Diagnostic search in children with CD is a lengthy and materially expensive, requiring powerful facilities and equipment as well as fundamental competencies of a physician. The cascade approach to the diagnosis of CD proposed by the World Gastroenterology Organization (WGO) is the best option for determining the optimal targeted diagnostic algorithm for each patient, taking into account the existing logistic support at a hospital and the financial capacity of a patient.

Key words:

Crohn's disease, children, diagnosis.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 411-419

Современные принципы диагностики болезни Крона у детей

Д. С. Солейко, О. М. Горбатюк, Н. П. Солейко, В. В. Солейко

Цель работы – путем обзора и анализа научных литературных источников представить мировой опыт диагностики болезни Крона (БК) у детей, учитывая необходимость соблюдения единой стратегии в диагностической тактике при этой патологии.

БК – аутоиммунное заболевание с хроническим прогрессирующим трансмуральным воспалительным процессом неизвестной этиологии, который может поражать весь желудочно-кишечный тракт от ротовой полости до анального канала у пациентов любого возраста. Примерно 20–25 % случаев БК манифестируют у пациентов в возрасте до 18 лет. Патогенез БК – мультифокальный процесс, в котором имеют место генетические мутации более 50 генів. Морфологические изменения разнообразны и до конца не изучены. Для БК характерны системные, локальные проявления и наличие хирургических осложнений. Основные диагностические методы: эндоскопические, рентгенологические, морфологические и МРТ. Дифференциальную диагностику БК необходимо проводить с неспецифическим язвенным колитом, воспалительными и аутоиммунными заболеваниями кишечника у детей, с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта. Вопросы диагностики БК у детей остаются дискуссионными.

Ключевые слова:

болезнь Крона, дети, диагностика.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 411-419

Выводы. Отсутствие четкого представления об этиологических факторах, патогенезе БК у детей и ее последствиях, об определении диагностической тактики при этой патологии обуславливает актуальность вопроса в педиатрии и детской хирургии. Диагностический поиск при БК у детей длительный, материально затратный, требующий мощной материально-технической базы и глубокой фундаментальной профессиональной ориентации врача. Предложенный World Gastroenterology Organization (WGO) каскадный подход к диагностике БК является оптимальным и позволяет определить оптимальный адресный диагностический алгоритм для каждого пациента с учетом имеющейся материально-технической базы лечебного учреждения и финансовых возможностей пациента.

Багато десятиліть хвороба Крона (ХК) залишається маловивченим аутоімунним захворюванням. Це хронічне трансмуральне запальне захворювання шлунково-кишкового тракту, що прогресує, має невідому етіологію. ХК може уражати весь шлунково-кишковий тракт від ротової порожнини до анального каналу в пацієнтів будь-якого віку. Приблизно 20–25 % випадків ХК маніфестують у пацієнтів віком до 18 років. У віці до 6 років перебіг захворювання є особливо важким і характеризується високою активністю запального процесу переважно товстої кишки, ускладненнями та позакишковими системними аутоімунними ураженнями [1].

Діагностика ХК у дітей – складне завдання, враховуючи поліморфізм клінічної картини і недостатню увагу педіатрів первинної ланки до цієї патології. В результаті несвоєчасної діагностики, а отже і неадекватного лікування розвиваються тяжкі ускладнення хвороби, що призводять до інвалідизації.

Перший опис ХК у підлітка надали В. Crohn, L. Ginsburg, G. Oppenheimer у 1932 р. під назвою «regional ileitis», а через 11 років вже було представлено 48 випадків цієї хвороби у дітей [2]. Автори описали клінічну картину захворювання так: «...хворий – молодий чоловік із гострим боєм у правій здухвинній ділянці, із субфебрильною температурою та помірно вираженою діареєю». Незважаючи на те, що вперше ХК описана саме у підлітка, тривалий час захворювання вважали притаманним дорослим. Доведено, що розвиток ХК у дитячому віці свідчить про агресивний фенотип захворювання, і в останні роки є причиною відносного збільшення ризику розвитку раку та смерті [3].

Починаючи із середини 80-х років, констатували зростання частоти ХК у дітей різних вікових груп, що викликало інтерес дослідників багатьох країн світу [4]. Слід зазначити, що апендицитоподібний варіант захворювання, описаний Кроном і співавторами, діагностують доволі рідко. Проте в науковій літературі описані численні варіанти клінічного перебігу захворювання, які зумовлені різноманітною локалізацією запалення, сегментарним ураженням різної протяжності, поширенням запального процесу у шлунково-кишковому тракті, і як наслідок виникненням таких незворотних змін стінки кишки, як фіброз [5,6].

Висока летальність і низька якість життя пацієнтів дитячого віку із ХК потребують уваги спеціалістів та зумовлюють залучення педіатрів, дитячих хірургів і гастроентерологів до обговорення проблемних питань цієї патології. ХК належить до захворювань, своєчасна діагностика яких і сьогодні викликає чималі труднощі у практичних лікарів [7]. Єдина діагностична тактика діагностики ХК, особливо дітей раннього віку, є предметом дискусії фахівців у всьому світі.

Мета роботи

Шляхом огляду й аналізу наукових літературних джерел навести світовий досвід діагностики хвороби Крона у дітей, зважаючи на необхідність дотримання єдиної стратегії в діагностичній тактиці при цій патології.

Епідеміологія та генетика. Нині захворюваність на ХК становить від 9 до 199 випадків на 100 тис. населення, досягаючи максимуму у країнах Північної Америки, Скандинавії та Ізраїлі. ХК частіше діагностують у північних регіонах Європи і США, особливо в осіб єврейської національності. У 30–50 % випадків захворювання маніфестує в дитячому віці [8,9]. Результати епідеміологічних досліджень демонструють сімейну схильність до ХК у монозиготних близнюків. Ризик розвитку запальних захворювань кишечника в родичів першого ступеня спорідненості дорівнює 10 %, а обтяжений сімейний анамнез мають до 30 % пацієнтів із ХК. Поширеність ХК в урбаністичних населених пунктах більша і досить суттєва, але має тенденцію до однорідності з населеними пунктами сільської місцевості [1,10]. Слід враховувати, що кількість ХК у дітей збільшується у всьому світі; за результатами досліджень канадських фахівців, найвищий рівень захворюваності визначений у Канаді [11].

Незважаючи на те, що серед дітей із ХК за статевознаком переважають хлопці, прогнозується зрівняння у структурі захворювання кількості хлопців і дівчат [1].

Етіологія та патогенез ХК. Відомо, що патогенез ХК – мультифокальний процес, у якому наявні генетичні мутації понад 50 генів та імунологічні дефекти (порушення фагоцитарних функцій, епітеліального бар'єра, Т- і В-лімфоцитів, Т-регуляторних клітин) [2]. Генетичні дослідження виявили певні гени, які пов'язані з українським початком захворювання, що визначило зміни в пункті класифікації за віковою ознакою [12]. Інші дослідники відзначають, що в підлітковому віці ХК також є полігенним захворюванням [13]. Визначили 7 локусів, відповідальних за схильність до запальних захворювань товстої кишки у хромосомах 1,3,6,12,14,16 і X. Зміни у хромосомах 6 і 16 більш характерні для ХК [14]. Генетичними розбіжностями слід пояснювати особливості клінічної картини захворювання і його перебігу, відповіді організму пацієнта на лікування.

Чинники зовнішнього та внутрішнього середовища є тригерами для розвитку патологічної відповіді при ХК. Роль пускових механізмів можуть відігравати харчування, дефекти імунної системи, стрес, мікроорганізми. В останні роки активно обговорюють гіпотезу про взаємозв'язок ХК і коревого вірусу, який діє внутрішньоутробно чи в період новонародженості. Ця гіпотеза виникла внаслідок частого виявлення на ранніх стадіях захворювання судинних кишкових розладів. Припускають, що віруси, які є у слизовій оболонці кишечника, індукують імунну відповідь з гранулематозним васкулітом і мультифокальними інфарктами. У патогенезі ХК залучені аутоантитіла

й цитокині. Але ще не зрозуміло, є вони вторинними маркерами захворювання чи безпосередньо причиною запалення [15].

Деякі дослідники припускають, що наслідком локалізації у слизовій оболонці кишечника осіб, які генетично схильні до ХК, різноманітних мікроорганізмів та інших чинників, є розвиток аутоімунного патологічного процесу за участю лімфоцитів, які сенсibilізовані до антитіл слизової оболонки кишечника. Це призводить до індукції гранулематозного запалення хронічного типу різних відділів травного тракту, що поширюється на всі шари кишкової стінки, брижу та її лімфатичні вузли. Доведено: до змін лімфатичної системи при ХК належать кишкова лімфангієктазія, лімфаденопатія мезентеріальних лімфатичних вузлів, лімфангіогенез брижі та слизової оболонки кишки. Це є основою для розроблення такого напряму лікування ХК, який має прицільно впливати на лімфатичну систему [16].

Патоморфологія ХК. Навіть при виражених морфологічних змінах питанню щодо визначення хірургічних ускладнень ХК є предметом дискусії. Це зазвичай зумовлено відсутністю «типових» для ХК морфологічних змін. Найбільш ранніми ознаками ураження слизової оболонки при ХК є ураження крипт нейтрофілами з формуванням крипт-абсцесів. При ХК виявляють гранульому саркоїдного типу, що складаються з макрофагів, лімфоцитів, епітеліальних клітин, гігантських клітин Пирогова–Лангханса й розташовуються в підслизовому шарі, виразки слизового шару, що мають щілиноподібний вигляд і поширюються на всі шари стінки кишки, крипт-абсцеси. Виразки слизового шару вузькі та глибокі, із рівними краями, орієнтовані вздовж або впоперек кишки. Наявність ділянок набряклої слизової оболонки між виразками зумовлює вигляд бруківки. Частіше утворення виразок спостерігають у мезентеріальному краї тонкої кишки. Вони можуть бути повношаровими, утворювати абсцеси та фістули між ураженою ділянкою або поряд розташованими органами чи петлями кишки, проникати в червну стінку та шкіру. Морфологічні зміни слизової оболонки при ХК характеризуються фокальністю та нерівномірністю ураження. Клітинна інфільтрація в одному й тому самому випадку в різних біопсійних матеріалах може різко відрізнятися – від слабкої лімфогістоцитарної до вираженої з поодинокими Т-лімфоцитами [17]. Це є важливою диференційною ознакою.

Надалі з'являються виразки над лімфоїдними фолікулами. Макрофаги та інші запальні клітини проліферують у власній пластинці, де організуються у гранульому. Саме гранульому є патогномонічною ознакою ХК, їх виявляють у 50 % випадків дослідження біопсійного матеріалу. Гранульому, розташовані в підслизовому шарі та виразкоподібні дефекти частіше визначають в операційному матеріалі. Під час морфологічного дослідження ознаки виразок, хід яких неможливо прослідкувати, гранульом наявні тільки в 60 % і 56 % випадків відповідно. За відсутності гранулематозної реакції морфологи звертають увагу на трансмуральний характер ураження. Локалізація запального процесу у глибоких шарах кишкової стінки призводить до вираженої ішемії кишки та формування глибоких виразок-тріщин щілиноподібної форми. Характерним є розташування виразок по довжині кишки. До найраніших макроскопічних ознак

ХК належать афтоподібні виразки. При прогресуванні захворювання кишкова стінка потовщується, звужується, стає ригідною. Брижа на вигляд жирна, набрякла, мезентеріальні вузли щільні, збільшені. Запалення серозної оболонки та брижі призводить до злипання зовнішніх поверхонь, унаслідок чого утворюються спайки та інфільтрати. Внаслідок поширення глибоких виразок на всю товщу кишки у найбільш уражених ділянках формуються норичі. Характерна ознака ХК – сегментарність ураження. Залучені у патологічний процес ділянки чітко відмежовані від мало зміненої слизової оболонки [17].

Хоча ХК може уражати будь-який відділ шлунково-кишкового тракту, випадки хвороби за анатомічною локалізацією класифікують у 3 групи: ізольовані – ілеїт (30–40 %) і коліт (15–25 %), поєднані ураження – ілеоколіт (40–55 %). Серед пацієнтів, в яких уражається тонка кишка, термінальний ілеїт становить 90 %. У дітей порівняно з дорослими частіше спостерігають залучення в патологічний процес дванадцятипалої, голодної кишки та масивне ураження тонкої кишки (єюноілеїт). Пацієнти з товстокишковою локалізацією процесу в 1/3 випадків мають супутні періанальні ускладнення. За результатами ретроспективного обстеження 63 дітей, які хворі на ХК, чеські дослідники відзначають, що гістопатологічна система оцінювання не може бути рекомендована як надійний предиктор розвитку ускладнень у дітей. На їхню думку, більше діагностичне значення має безпосередня візуалізація під час ендоскопії [18]. Аналіз джерел фахової літератури щодо морфологічних змін у стінці кишки при ХК визначив досить різноманітні, але чіткі маркерні ознаки захворювання. Але їхнє виявлення потребує потужної матеріально-технічної бази, поглиблених теоретичних знань та адресного практичного досвіду.

Класифікація ХК. Сучасною класифікацією ХК є Монреальська класифікація 2005 р., яка враховує вік пацієнта на момент встановлення діагнозу (до 17 років, 17–40 років, понад 40 років), локалізацію патологічного процесу, його поширеність і фенотип захворювання. У 2010 р. у Парижі група педіатричної ХК поділена на 2 підгрупи: А1а – діти до 10 років, А1b – діти віком 10–17 років; згодом виокремили пацієнтів із ХК із дуже раннім початком – до 6 років, малюків – до 2 років, неонатальну групу – до 28 днів життя [2].

За локалізацією патологічного процесу визначають наявність термінального ілеїту, коліту, ілеоколіту та ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. За поширеністю ураження ХК може бути локалізованим (менше ніж 30 см здухвинної кишки та невеликого сегмента товстої кишки) та поширеним (сума довжини усіх уражених ділянок становить понад 100 см). За фенотипом захворювання має такі форми: стриктурувальна, пенетрувальна, нестриктурувальна й непенетрувальна (запальний тип, або «запальна» форма) та періанальні ураження [19].

Клінічна картина ХК. Більшість дітей із ХК – підлітки, середній вік яких становить 12 років. В огляді матеріалу із клініки Мейо, що включає 600 спостережень, у 14 % пацієнтів перші симптоми захворювання виникли у віці до 15 років, а за даними Rogers – у 21 % із 489 зареєстрованих випадків ХК. Класичною тріадою симптомів вважають абдомінальний біль, діарею і втрату ваги тіла. У дітей частіше, ніж у дорослих спостерігали

лихоманку. А ознаки хвороби можуть бути і мінімальні, коли на перший план у клінічній картині виступають зменшення ваги тіла і затримка фізичного розвитку.

Біль зазвичай локалізується в параумбілікальній або здухвинних ділянках залежно від локалізації процесу. Параумбілікальній біль визначають при тонкокишкової локалізації запалення. Він має переймоподібний характер і підсилюється після приймання їжі. Інколи абдомінальний біль при ХК симулює симптоматику гострого апендициту. У 20 % дітей виявляють інфільтрат у правій здухвинній ділянці. Лівобічна локалізація болю, послаблення його після дефекації відповідає ураженню товстої кишки. Більшість пацієнтів мають діарею різного ступеня важкості і вдень, і вночі. На відміну від виразкового коліту, виділення крові відсутнє або має періодичний характер. Профузну кровотечу, яка потребувала б замісної терапії чи оперативного втручання, спостерігають досить рідко.

Відсутність апетиту при ХК може бути настільки вираженою, що виникає припущення про нервову анорексію, особливо при вираженому зменшенні ваги тіла.

У деяких хворих першою ознакою хвороби можуть бути періанальні прояви – тріщини анального каналу, парапроктити, нориці тощо. Аналіз 416 випадків ХК у дітей у Шотландії показав, що в 5 % випадків первинними проявами захворювання були ізольовані оральні або періанальні ураження, характерні для ХК, без будь-яких підтверджених уражень шлунка або кишечника. Однак у 70 % пацієнтів ураження інших відділів гастро-інтестинального тракту мали розвиток лише через 4 роки [20]. Дослідники Мічиганського університету зазначають: періанальні прояви (нориці й абсцеси) можуть бути маніфестом ХК у здорових дітей, а тому під час обстеження таких пацієнтів завжди повинна бути настороженість [21]. За даними канадських дослідників, частота періанальних ускладнень ХК у дітей становить 10–15 %, а у 1/3 хворих спостерігають рецидиви. Відзначаючи важкість лікування ускладнень цієї локалізації, автори наголошують на недостатності у фаховій літературі інформації про чіткі рекомендації щодо лікування хірургічних ускладнень ХК у дітей і необхідності продовження наукових досліджень [22].

Для стриктуруючої форми характерна обструкція – важлива ознака перебігу ХК. На ранніх етапах до явищ кишкової непрохідності призводять набряк кишкової стінки і спазм, пізніше – рубцеве звуження й обтурація звуженого сегмента неперетравленою їжею. Через 8–10 років більшість хворих із тонкокишковою локалізацією процесу потребують оперативного лікування внаслідок наявності стриктур, а 40 % із них – повторних оперативних втручань. Норицева форма хвороби особливо важка. Нориці й абсцеси виникають вже в перші роки захворювання і зумовлюють необхідність хірургічного лікування. Нориці мають різноманітний характер і інколи завершуються сліпо із формуванням внутрішньочеревних абсцесів. Найчастіше перфорації при ХК бувають прикритими, але в 1–2 % хворих вони можуть поєднуватися з червоню порожниною з розвитком розлитого перитоніту. Якщо нориці пенетрують у петлі кишечника, формуються ентеро-ентеральні нориці, найчастіше – ілео-ілеальні, ілеоцекальні або ілеосигмоїдні. При ураженні товстої кишки можуть утворюватися

нориці зі шлунком, дванадцятипалою кишкою, сечовим міхуром або піхвою.

Системні прояви ХК. Системні прояви ХК діагностують у приблизно 70 % дітей. Найчастіше спостерігають затримку росту і статевого розвитку. У 25 % дітей зріст менше за вікову норму, 50 % пацієнтів виснажені. Ці зміни вторинні та пов'язані з анорексією, мальабсорбцією, втратою білка й електролітів. Симптом «барабанних паличок» виявляють у 10 % пацієнтів, вузлова еритема – у 6 %. Шкірні прояви виникають у період загострення захворювання. Артралгії та артрити діагностують у 15 % дітей – уражаються великі суглоби: колінні, плечові, гомиликовостопні. У 6 % дітей із ХК визначають нефролітіаз внаслідок підвищеної абсорбції оксалатів [23].

Діагностика ХК. Діагноз ХК базується на результатах комплексного клініко-лабораторного обстеження, УЗД органів черевної порожнини, малого таза й заочеревинного простору, ендоскопічних досліджень, рентгенологічного обстеження (іригографія, рентгенографія кишечника із контрастуванням, фістулографія), КТ черевної порожнини із подвійним контрастуванням, МРТ і гістологічного дослідження [9,24].

Рентгенологічне дослідження виконують для визначення локалізації, характеру та поширеності ураження. Дослідження з застосуванням контрастування менш інвазивне, ніж колоноскопія, дає можливість отримати рентгенограми, що можуть бути вивчені і зіставлені з попередніми. Воно має переваги під час оцінювання таких ознак, як ригідність, підслизовий набряк, наявність псевдодивертикулів і нориць кишки. Афтозні виразки визначають як невеликі крапління з бар'єром, які оточені вінчиком набряклої слизової. Нориці виходять із трансмуральних виразок і проходять крізь усю товщу кишки. Це можуть бути прості звивисті ходи або зіркоподібний комплекс, який поширюється в різних напрямках.

Ендоскопічні методи обстеження з взяттям матеріалу для морфологічного дослідження є інформативними, а їхні результати треба розглядати в комплексі з результатами інших методів обстеження. Характерними ендоскопічними змінами при ХК є плямиста гіперемія, ерозії, дифузне потовщення та зернистість складок слизової оболонки, наявність афт і поздовжніх виразок. Слід пам'ятати про доволі часте виявлення в дітей лімфоїдної гіперплазії термінального відділу здухвинної кишки як варіанта норми. Доведено, що ендоскопічні методи дослідження відіграють важливу роль у діагностиці запальних захворювань кишечника, під час оцінювання ступеня розвитку захворювання, лікування певних його ускладнень (стриктура, кровотеча), визначення ефективності різних методів лікування (динаміка загоювання слизової оболонки) та як предиктор розвитку захворювання [10].

Крім того, слід пам'ятати, що ендоскопічне дослідження при ХК через 6 місяців після резекції ураженого відділу кишечника є «золотим стандартом», а в комплексі з визначенням рівня кальпротектина сприяє діагностиці можливого рецидиву, його необхідно виконувати усім прооперованим пацієнтам. Додаткову діагностичну, але невирішальну цінність мають бездротова капсульна ендоскопія та балонна ентероскопія [25].

УЗД черевної порожнини при ХК не має високої інформативності та діагностичної цінності, що домінує.

Його результати треба розглядати лише в комплексі з результатами інших методів обстеження. УЗД необхідно використовувати як додатковий метод для визначення вже наявних хірургічних ускладнень.

МРТ має високі рівні чутливості і специфічності для діагностики ХК тонкої кишки і може бути альтернативою ендоскопічним методам. Цей метод дослідження також є високоінформативним під час визначення періанальних ускладнень хвороби. Використання МРТ неухильно зростає в педіатрії через відсутність опромінення, а отже можливі безпечні повторні дослідження. МРТ тазових органів вважають «золотим стандартом» для визначення промежних фістул при ХК [1].

Гістологічне дослідження дає можливість визначити низку морфологічних ознак ХК. Характерною є наявність вогнищевого ураження, мікрогранульом. Істинні гранульоми виявляють достатньо часто у підслизовому шарі або власній пластинці. Гістологічне дослідження дає можливість відрізнити виразковий і інфекційний коліт [17].

Лабораторні показники або свідчать про активність і важкість ХК, або допомагають у диференційній діагностиці з іншими захворюваннями. В аналізі крові можуть бути анемія, зумовлена дефіцитом заліза та фолієвої кислоти, тромбоцитоз, підвищення ШОЕ, білків гострої фази (С-реактивний білок, альфа-кислий глікопротеїн, альфа-1-антитрипсин). При значній тривалості захворювання має розвиток гіпоальбумінемія, дефіцит вітамінів, електролітів і мікроелементів. Рекомендують дослідження фекалій на наявність патогенної мікрофлори, яєць гельмінтів і найпростіших. Останніми роками широкого застосування набуває визначення специфічних маркерів запальних захворювань товстої кишки. Наявність антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл характерна для виразкового коліту, а антитіл до грибів *Saccharomyces cerevisiae* – для ХК [26]. У пацієнтів із ХК визначають тенденцію до зниження кількості біфідобактерій, бактероїдів і лактобактерій зі зниженою частотою висівання. Кількість різних штамів *E. coli* при тій самій частоті висівання дещо зменшується, а кількість ентерококів збільшується. Також спостерігають активацію факультативної мікрофлори: частіше і в більших кількостях висівають неферментуючі бактерії, збільшуються кількісні показники висівання стафілококів, представників групи протеїв, цитрат-асимілюючих бактерій і клостридій [15].

Це свідчить про необхідність всебічного бактеріального обстеження пацієнтів із припущенням або з наявністю ХК для визначення патологічних змін, наявності контамінацій кишечника бактеріальними штамми, кореляції їх зі штамми різних анатомічних ділянок, що потребує селективної декантомінації з адресним визначенням препаратів, необхідних для конкретного пацієнта.

Диференційна діагностика ХК. У таблиці 1 показано, що для здійснення диференційної діагностики між ХК і виразковим колітом використовують наявність макроскопічних і мікроскопічних морфологічних змін стінки кишки [27].

У маленьких дітей із припущенням про наявність ХК необхідно також здійснювати диференційну діагностику із хронічною гранулематозною хворобою [17].

Таблиця 1. Наявність, частота визначення макроскопічних і мікроскопічних змін стінки кишки при ХК та виразковому коліті

Патологічні зміни	Частота	
	ХК	Виразковий коліт
Макроскопічні		
Потовщення кишкової стінки	+++	+
Звуження просвіту	+++	+
Переривчастість ураження	++	–
Дискретні виразки	++	–
Злиті лінійні виразки	++	–
Глибокі тріщини та нориці	++	–
Мікроскопічні		
Трансмуральне запалення	+++	+
Підслизова інфільтрація	+++	+
Підслизове потовщення, фіброз	+++	–
Виразка крізь всю слизову оболонку	+++	++
Тріщини	+++	+
Вогнищеві гранульоми	++	–

Лікування пацієнтів із ХК має базуватися на адекватній діагностиці хвороби – визначенні локалізації хвороби та її фенотипу, ступеня важкості, виявленні супутніх захворювань та їхніх ускладнень, доступності для пацієнта методів діагностики, даних диференційної діагностики з іншими патологічними станами з боку ШКТ, інформації про перебіг попередніх епізодів захворювання, їхньої тривалості та кількості в календарному році. Адекватний діагностичний пошук має своєчасно виявити хірургічні ускладнення ХК для застосування своєчасного й оптимального оперативного втручання.

Метою лікування мають бути покращення та підтримання загального стану пацієнта з підвищенням якості життя, усунення симптомів захворювання та запалення кишечника з відновленням слизової оболонки, пролонгація вільних від кортикостероїдів ремісій, запобігання розвитку ускладнень, наступних госпіталізацій та хірургічного лікування, забезпечення постійного якісного дієтичного харчування [26,27].

За статистикою, 70–75 % пацієнтів із ХК у певний момент потребують хірургічного втручання для усунення симптоматики у випадку неефективності медикаментозної консервативної терапії або для корекції хірургічних ускладнень [4,19]. Частота хірургічних операцій при ХК зменшується. Хірургічне втручання необхідно вважати альтернативою медикаментозній терапії на початку захворювання, що має обмежуватися коротким відрізком дистального відділу клубової кишки. Хірургічне лікування при ХК доволі рідко призводить довилікування – часто після операції виникає рецидив захворювання. Але в окремих пацієнтів із ХК хірургічне лікування може призвести до тривалої ремісії. Показаннями до оперативного втручання можуть бути токсична дилатація кишки, кишкова непрохідність, що рецидивує, масивна кровотеча, кишкові нориці та періанальні ускладнення [28,29].

Хірургічні варіанти лікування: розкриття та дренивання абсцесів, сегментарна резекція кишки, щадна для кишечника стриктуропластика, накладання ілеоректального або ілеоколоноанастомозу, ілеоколонорезекція, накладання тимчасової ілео- та(або) колостоми за наявності періанальної фістули, лапароскопічна резекція ілеоцекального кута [29].

Результати дослідження, що виконане в Бостоні, показали: післяопераційна частота різноманітних ускладнень ХК у дітей становила 13 % [30]. Дослідники схиляються до думки, що враховуючи більшу частоту післяопераційних ускладнень ХК в дитячому віці, необхідне здійснення мультицентрових досліджень для пошуку ранніх діагностичних методик при ХК у дітей і профілактики розвитку хірургічних ускладнень [30].

Комплексні адаптовані діагностично-лікувальні тактика та стратегія при ХК. На нашу думку, найсучаснішими є тактика та стратегія діагностики і лікування ХК у дорослих і дітей, що запропонована Всесвітньою гастроентерологічною організацією (The World Gastroenterology Organisation – WGO). Ці рекомендації базуються на результатах всебічного аналізу інформації про стан проблеми в більшості світових регіонів. Бібліотека практичних рекомендацій WGO містить тексти, розроблені з погляду всесвітнього застосування. Практичні рекомендації WGO створюються, редагуються та первинно оцінюються на базі доказової медицини. Практичні рекомендації WGO базуються на каскадах, вони досить часто відрізняються від варіантів діагностики та лікування, які нині доступні. Каскад – ієрархічне розуміння діагностичних або терапевтичних технологій для одного і того самого захворювання залежно від доступних матеріально-технічних ресурсів певного регіону. У прикладі 1 показано, як практичні рекомендації ВГО можуть бути застосовані в усьому світі внаслідок природи каскадів, що забезпечують різні шляхи для досягнення кращого можливого шляху використання доступних ресурсів [1].

Приклад 1.

Каскад 4 – вибір для діагнозу ХК щодо доступних ресурсів.

Доступні обмежені ресурси:

1. фізикальний огляд;
2. дослідження випорожнень на наявність інфекційних агентів, лейкоцитів калових масах;
3. клінічний аналіз крові, сироватковий альбумін;
4. дослідження на ВІЛ і ТБ у популяціях високого ризику, обстеження на наявність інших опортуністичних інфекцій, HBV, HCV, рентгенографія грудної клітки;
5. гнучка колоноскопія та ілеоскопія із взяттям біопсії, якщо доступне гістологічне дослідження;
6. Якщо ендоскопія недоступна, але є можливість виконати рентгенологічне дослідження з барієм, – барієве дослідження тонкого кишечника та іригографія.

Доступні середні ресурси:

1. фізикальний огляд;
2. дослідження випорожнень на наявність інфекції;
3. дослідження на фекальні лейкоцити, фекальний кальпротектин (необов'язкові, якщо доступна ендоскопія, але можуть допомогти під час використання інших методів обстеження, включаючи ендоскопію);
4. загальний аналіз крові, сироватковий альбумін, сироватковий феритин, С-реактивний білок (СРБ);
5. дослідження на ВІЛ і ТБ у популяціях високого ризику – серологічні методи обстеження на HAV, HBV у пацієнтів із діагностованою ХК для вакцинації (якщо вона необхідна, перед початком терапії). Обстеження на опортуністичну інфекцію, HBV, HCV, VZV IgG, рентгенографія грудної клітки;

6. колоноскопія або ілеоскопія, якщо доступні;
7. ультразвукове дослідження черевної порожнини;
8. КТ черевної порожнини.

Доступні великі ресурси:

1. фізикальний огляд;
2. аналізи калу на інфекційні агенти;
3. загальний аналіз крові, сироватковий альбумін, сироватковий феритин, СРБ;
4. дослідження на ВІЛ і ТБ у популяціях високого ризику – серологічні методи обстеження на HAV, HBV у пацієнтів із діагностованою ХК для вакцинації (якщо вона необхідна, перед початком терапії). Обстеження на наявність інших опортуністичних інфекцій, HBV, HCV, вірус вітряної віспи, IgG, рентгенографія грудної клітки.
5. колоноскопія та ілеоскопія;
6. ультразвукове дослідження черевної порожнини;
7. абдомінальне МРТ (краще, ніж абдомінальна КТ внаслідок відсутності опромінення);
8. полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на ТБ і посів обов'язкові у випадку виконання ендоскопії нижніх відділів шлунково-кишкового тракту в регіонах із високою поширеністю ТБ;
9. якщо немає впевненості у відсутності у пацієнта захворювання тонкого кишечника, необхідно виконати МРТ, капсульну ендоскопію або КТ;
10. іригографія у випадку припущення про наявність товстокишкової фістули, яка не ідентифікована під час пошарового дослідження, або якщо виконана неповна колоноскопія;
11. якщо не вдалося здійснити повну колоноскопію, кращим вибором для обстеження всієї ободової кишки стає КТ колонографія. Деякі рентгенологічні центри мають зауваження щодо виконання цього дослідження в умовах наявної ХК. Капсульні дослідження ободової кишки – альтернатива у випадках неповної колоноскопії за винятком випадків зі стриктурою ободової кишки, яка діагностована або є висока ймовірність її наявності;
12. роль капсульної ендоскопії у випадку припущення діагнозу ХК донині не з'ясована;
13. подвійна балонна ендоскопія (антеградна або ретроградна залежно від ділянки ураження), якщо уражені центральні відділи тонкого кишечника.

Кожна група, що розробляє практичні рекомендації, включає експертів із різних країн, які розуміються на умовах у своїх регіонах. WGO – єдина організація, що адаптувала всесвітній погляд [1].

Висновки

1. Відсутність чіткого уявлення про етіологічні фактори, патогенез ХК у дітей та її наслідки, визначення діагностичної тактики при цій патології залишається актуальним питанням педіатрії та дитячої хірургії.
2. Діагностичний пошук при ХК у дітей є тривалим, матеріально витратним і потребує потужної матеріально-технічної бази та глибокої фундаментальної фахової орієнтації лікаря.
3. Запропонований WGO каскадний підхід до діагностики та лікування ХК оптимальний і дає можливість визначити найкращий адресний діагностично-лікувальний алгоритм для кожного пацієнта, враховуючи

наявну матеріально-технічну базу лікарняного закладу та фінансові можливості пацієнта.

Перспективи подальших досліджень. Перед дитячими хірургами постає нагальна потреба у здійсненні досліджень щодо своєчасної діагностики ХК у дітей, визначення показань до хірургічних утручань. Зважаючи на велику кількість випадків пізньої діагностики, незадовільних результатів лікування та рецидивів хірургічних ускладнень ХК у дітей, проблема потребує створення національного електронного реєстру всіх випадків захворювання для ретельного аналізу та розробки єдиної стратегії в діагностичній тактиці при цій патології в дитві.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 20.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 13.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 20.12.2019

Відомості про авторів:

Солейко Д. С., канд. мед. наук, асистент каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8663-990X](https://orcid.org/0000-0002-8663-990X)

Горбатюк О. М., д-р мед. наук, професор каф. дитячої хірургії, Національна академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна, заслужений лікар України.

ORCID ID: [0000-0002-1472-5737](https://orcid.org/0000-0002-1472-5737)

Солейко Н. П., асистент каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, лікар-дитячий хірург, Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6072-2633](https://orcid.org/0000-0002-6072-2633)

Солейко В. В., лікар-інтерн дитячий хірург каф. дитячої хірургії, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2535-8952](https://orcid.org/0000-0002-2535-8952)

Information about authors:

Soleiko D. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Horbatiuk O. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine, Honored Doctor of Ukraine.

Soleiko N. P., MD, Assistant of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Pediatric Surgeon, Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine.

Soleiko V. V., MD, Resident Physician Pediatric Surgeon of the Department of Pediatric Surgery, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Сведения об авторах:

Солейко Д. С., канд. мед. наук, ассистент каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Горбатюк О. М., д-р мед. наук, профессор каф. детской хирургии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина, заслуженный врач Украины.

Солейко Н. П., ассистент каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, врач-детский хирург, Винницкая областная детская клиническая больница, Украина.

Солейко В. В., врач-интерн детский хирург каф. детской хирургии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Список літератури

- [1] World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease / C. N. Bernstein et al. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2016. Vol. 50. Issue 10. P. 803-818. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000660>
- [2] Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом / Е. А. Корниенко и др. *Альманах клинической медицины*. 2016. Т. 44. № 6. С. 719-733. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733>
- [3] The natural history of Crohn's disease in children / D. Duricova et al. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2017. Vol. 29. Issue 2. P. 125-134. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000761>
- [4] European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment / H. Malchow et al. *Gastroenterology*. 1984. Vol. 86. Issue 2. P. 249-266.
- [5] Keighley M. R. B., Allan R. N. Current Status and Influence of Operation on Perianal Crohn's Disease. *International Journal of Colorectal Disease*. 1986. Vol. 1. Issue 2. P. 104-107. <https://doi.org/10.1007/bf01648416>
- [6] Lourenço R., Azevedo S., Lopes A. I. Surgery in Pediatric Crohn Disease: Case Series from a Single Tertiary Referral Center. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 23. Issue 4. P. 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2016.03.007>
- [7] Bailey J. Editorial: Factors Promoting Development of Fibrosis in Crohn's Disease. *Frontiers in Medicine*. 2017. Vol. 4. P. 160. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00160>
- [8] Clinical practice in Crohn's disease in bordering regions of two countries: Different medical options, distinct surgical events / F. Magro et al. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010. Vol. 4. Issue 3. P. 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.004>
- [9] Сложность диагностического поиска в верификации болезни Крона у детей. Клинический случай / Э. Н. Федупова и др. *Педиатрическая фармакология*. 2010. Т. 7. № 2. С. 115-122.
- [10] Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study / E. I. Benchimol et al. *American Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 112. Issue 9. P. 1412-1422. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.208>
- [11] Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases / E. I. Benchimol et al. *American Journal of Gastroenterology*. 2017. Vol. 112. Issue 7. P. 1120-1134. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.97>
- [12] Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease / L. Jostins et al. *Nature*. 2012. Vol. 491. Issue 7422. P. 119-124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>
- [13] The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease / H. H. Uhlig et al. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 147. Issue 5. P. 990-1007.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>
- [14] Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения болезни Крона (научный обзор) / В. В. Хацко и др. *Український журнал хірургії*. 2012. № 4. С. 133-136.
- [15] Тимків М. З. Біологічні властивості E.coli, виділених від хворих з неінфекційними захворюваннями товстої кишки артерій : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07 / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. Вінниця, 2016. 24 с.
- [16] Rehal S., von der Weid P.-Y. TNFΔARE Mice Display Abnormal Lymphatics and Develop Tertiary Lymphoid Organs in the Mesentery. *The American journal of pathology*. 2017. Vol. 187. Issue 4. P. 798-807. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.12.007>
- [17] Морфологічна діагностика хвороби Крона / В. І. Русин та ін. *Український журнал хірургії*. 2013. № 1. С. 13-17.
- [18] Low predictive value of histopathological scoring system for complications development in children with Crohn's disease / O. Fabian et al. *Pathology – Research and Practice*. 2017. Vol. 213. Issue 4. P. 353-358. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.01.009>
- [19] The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications / J. Satsangi et al. *Gut*. 2006. Vol. 55. Issue 6. P. 749-753. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>
- [20] Surgical Management of Crohn Disease in Children / J. Amil-Dias et al. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2017. Vol. 64. Issue 5. P. 818-835. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001562>
- [21] Fistulizing Crohn's Disease Presenting After Surgery on a Perianal Lesion / A. A. M. Singer, S. K. Gadepalli, S. J. Eder, J. Adler. *Pediatrics*. 2016. Vol. 137. Issue 3. P. e20152878. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2878>
- [22] Kantor N., Wayne C., Nasr A. What is the optimal surgical strategy for complex perianal fistulous disease in pediatric Crohn's disease? A systematic review. *Pediatric Surgery International*. 2017. Vol. 33. Issue 5. P. 551-557. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4067-6>

- [23] ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents / A. Levine et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014. Vol. 58. Issue 6. P. 795-806. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>
- [24] The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations / G. Van Assche et al. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2010. Vol. 4. Issue 1. P. 63-101. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009>
- [25] Gklavas A., Dellaportas D., Papaconstantinou I. Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease with emphasis on surgical predictors. *Annals of gastroenterology*. 2017. Vol. 30. Issue 6. P. 598-612. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0195>
- [26] 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management / F. Gomollón et al. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017. Vol. 11. Issue 1. P. 3-25. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjw168>
- [27] 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations / P. Gionchetti et al. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017. Vol. 11. Issue 2. P. 135-149. <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/jjw169>
- [28] Post-operative recurrence of Crohn's disease after definitive stoma: an underestimated risk / D. Koriche et al. *International journal of colorectal disease*. 2017. Vol. 32. Issue 4. P. 453-458. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2707-2>
- [29] Stapled Side-to-Side Anastomosis Might Be Better Than Handsewn End-to-End Anastomosis in Ileocolic Resection for Crohn's Disease: A Meta-Analysis / X. He et al. *Digestive Diseases and Sciences*. 2014. Vol. 59. Issue 7. P. 1544-1551. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3039-0>
- [30] Postoperative Complications in Children With Crohn Disease Treated With Infliximab / L. A. Zimmerman et al. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016. Vol. 63. Issue 3. P. 352-356. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001151>

References

- [1] Bernstein, C. N., Eliakim, A., Fedail, S., Fried, M., Gearry, R., Goh, K. -L., Hamid, S., Khan, A. G., Khalif, I., Ng, S. C., Ouyang, Q., Rey, J. -F., Sood, A., Steinwurz, F., Watermeyer, G., & LeMair, A. (2016). World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(10), 803-818. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000660>
- [2] Kornienko, E. A., Krupina, A. N., Gabrusskaya, T. V., & Kalinina, N. M. (2016). Vospalitel'nye zabolevaniya kishchnika s ochen' rannim nachalom. [Inflammatory bowel disease with very early onset]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, 44(6), 719-733. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733> [in Russian].
- [3] Duricova, D., Fumery, M., Anness, V., Lakatos, P. L., Peyrin-Biroulet, L., & Gower-Rousseau, C. (2017). The natural history of Crohn's disease in children. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 29(2), 125-134. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000000761>
- [4] Malchow, H., Ewe, K., Brandes, J. W., Goebell, H., Ehms, H., Sommer, H., & Jesdinsky, H. (1984). European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 86(2), 249-266.
- [5] Keighley, M. R. B., & Allan, R. N. (1986). Current Status and Influence of Operation on Perianal Crohn's Disease. *International Journal of Colorectal Disease*, 1(2), 104-107. <https://doi.org/10.1007/bf01648416>
- [6] Lourenço, R., Azevedo, S., & Lopes, A. I. (2016). Surgery in Pediatric Crohn Disease: Case Series from a Single Tertiary Referral Center. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*, 23(4), 191-196. <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2016.03.007>
- [7] Bailey, J. (2017). Editorial: Factors Promoting Development of Fibrosis in Crohn's Disease. *Frontiers in Medicine*, 4, Article 160. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00160>
- [8] Magro, F., Barreiro-de Acosta, M., Lago, P., Carpio, D., Cotter, J., Echarri, A., Gonçalves, R., Pereira, S., Carvalho, L., Lorenzo, A., Barros, L., Castro, J., Dias, J. A., Rodrigues, S., Portela, F., Dias, C., & da Costa-Pereira, A. (2010). Clinical practice in Crohn's disease in bordering regions of two countries: Different medical options, distinct surgical events. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(3), 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.004>
- [9] Fedulova, E. N., Potekhin, P. P., Lukoyanova, G. M., Rozhdenkin, E. A., Tutina, O. A., Fedorova, O. V., Bogomolov, A. R., Abramov, S. A., Lobanova, E. V., & Shumilova, O. V. (2010). Slozhnost' diagnosticheskogo poiska v verifikatsii bolezni Krona u detei. Klinicheskii sluchai [Difficulty in diagnostics to verify Crohn's disease in children. Clinical case study]. *Pediatricheskaya farmakologiya*, 7(2), 115-122. [in Russian].
- [10] Benchimol, E. I., Kaplan, G. G., Otley, A. R., Nguyen, G. C., Underwood, F. E., Guttman, A., Jones, J. L., Potter, B. K., Catley, C. A., Nugent, Z. J., Cui, Y., Tanyingoh, D., Mojaverian, N., Bitton, A., Carroll, M. W., deBruyn, J., Dummer, T. J. B., El-Matary, W., Griffiths, A. M., ... Bernstein, C. N. (2017). Rural and Urban Residence During Early Life is Associated with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Inception and Birth Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology*, 112(9), 1412-1422. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.208>
- [11] Benchimol, E. I., Bernstein, C. N., Bitton, A., Carroll, M. W., Singh, H., Otley, A. R., Vutocovic, M., El-Matary, W., Nguyen, G. C., Griffiths, A. M., Mack, D. R., Jacobson, K., Mojaverian, N., Tanyingoh, D., Cui, Y., Nugent, Z. J., Coulombe, J., Targownik, L. E., Jones, J. L., ... Kaplan, G. G. (2017). Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases. *American Journal of Gastroenterology*, 112(7), 1120-1134. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.97>
- [12] Justins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., Lee, J. C., Schumm, L. P., Sharma, Y., Anderson, C. A., Essers, J., Mitrovic, M., Ning, K., Cleyne, I., Theatre, E., Spain, S. L., Raychaudhuri, S., Goyette, P., Wei, Z., Abraham, C., ... Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119-124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>
- [13] Uhlig, H. H., Schwerdt, T., Koletzko, S., Shah, N., Kammermeier, J., Elkadri, A., Ouahed, J., Wilson, D. C., Travis, S. P., Turner, D., Klein, C., Snapper, S. B., & Muise, A. M. (2014). The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 147(5), 990-1007.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>
- [14] Khatsko, V. V., Dudin, A. M., Mezhdakov, S. V., Potapov, V. V., & Parkhomenko, A. V. (2012). Sovremennyye aspekty etiopatogeneza, diagnostiki i lecheniya bolezni Krona (nauchnyi obzor). [Modern aspects of etiopathogenesis, diagnosis and treatments of Crohn's disease (scientific review)]. *Ukrainskyi zhurnal khirurhii*, (4), 133-136. [in Russian].
- [15] Tymkiv, M. Z. (2016). *Biologichni vlastyivosti E.coli, vydielenykh vid khvorykh z neinfektsiinymy zakhvoriuvanniamy tovstoi kyskykh arterii*. (Avtoref. dis. ... kand. med. nauk). [Biological properties of E. coli isolated from patients with non-infectious diseases of the large intestine]. (Extended abstract of candidate's thesis). Vinnitsia. [in Ukrainian].
- [16] Rehal, S., & von der Weid, P. -Y. (2017). TNFAARE Mice Display Abnormal Lymphatics and Develop Tertiary Lymphoid Organs in the Mesentery. *The American journal of pathology*, 187(4), 798-807. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.12.007>
- [17] Rusyn, V. I., Chobei, S. M., Shkriba, I. I., Tokach, N. H., & Kobal, M. M. (2013). Morfolohichna diahnozyka khvoroby Krona [Morphological diagnosis of Crohn's disease]. *Ukrainskyi zhurnal khirurhii*, (1), 13-17. [in Ukrainian].
- [18] Fabian, O., Hradsky, O., Potuznikova, K., Kalfusova, A., Krskova, L., Hornofova, L., Zamecnik, J., & Bronsky, J. (2017). Low predictive value of histopathological scoring system for complications development in children with Crohn's disease. *Pathology – Research and Practice*, 213(4), 353-358. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.01.009>
- [19] Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S., & Colombel, J. F. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 55(6), 749-753. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082909>
- [20] Amil-Dias, J., Kolacek, S., Turner, D., Pæregaard, A., Rintala, R., Afzal, N. A., Karolewska-Bochenek, K., Bronsky, J., Chong, S., Fell, J., Hojsak, I., Hugot, J. -P., Koletzko, S., Kumar, D., Lazowska-Przeorek, I., Lillehei, C., Lionetti, P., Martin-de-Carpi, J., Pakarinen, M., ... Kolho, K. -L. (2017). Surgical Management of Crohn Disease in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 64(5), 818-835. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001562>
- [21] Singer, A. A. M., Gadepalli, S. K., Eder, S. J., & Adler, J. (2016). Fistulizing Crohn's Disease Presenting After Surgery on a Perianal Lesion. *Pediatrics*, 137(3), Article e20152878. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2878>
- [22] Kantor, N., Wayne, C., & Nasr, A. (2017). What is the optimal surgical strategy for complex perianal fistulous disease in pediatric Crohn's disease? A systematic review. *Pediatric Surgery International*, 33(5), 551-557. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4067-6>
- [23] Levine, A., Koletzko, S., Turner, D., Escher, J. C., Cucchiara, S., de Ridder, L., Kolho, K. L., Veres, G., Russell, R. K., Pæregaard, A., Buderus, S., Greer, M. L., Dias, J. A., Veereman-Wauters, G., Lionetti, P., Sladec, M., Martin de Carpi, J., Staiano, A., Rummel, F. M., Wilson, D. C., ... European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. (2014). ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(6), 795-806. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000239>
- [24] Van Assche, G., Dignas, A., Reinisch, W., van der Woude, C. J., Sturm, A., De Vos, M., Gassland, M., Oldenburg, B., Dotan, I., Marteau, P., Ardizzone, A., Baumgart, D. C., D'Haens, G., Gionchetti, P., Portela, F., Vucelic, B., Söderholm, J., Escher, J., Koletzko, S., ... Lindsay, J. (2010). The second European evidence-based Consensus on

- the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*, 4(1), 63-101. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2009.09.009>
- [25] Gklavas, A., Dellaportas, D., & Papaconstantinou, I. (2017). Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease with emphasis on surgical predictors. *Annals of gastroenterology*, 30(6), 598-612. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0195>
- [26] Gomollón, F., Dignass, A., Annese, V., Tilg, H., Van Assche, G., Lindsay, J. O., Peyrin-Biroulet, L., Cullen, G. J., Daperno, M., Kucharzik, T., Rieder, F., Almer, S., Armuzzi, A., Harbord, M., Langhorst, J., Sans, M., Chowers, Y., Fiorino, G., Juillerat, P., Mantzaris, G. J., ... ECCO. (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's & colitis*, 11(1), 3-25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
- [27] Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S., Magro Dias, F. J., Rogler, G., Lakatos, P. L., Adamina, M., Ardizzone, S., Buskens, C. J., Sebastian, S., Laureti, S., Sampietro, G. M., Vucelic, B., van der Woude, C. J., Barreiro-de Acosta, M., Maaser, C., Portela, F., Vavricka, S. R., Gomollón, F., & ECCO. (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's & colitis*, 11(2), 135-149. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw169>
- [28] Koriche, D., Gower-Rousseau, C., Chater, C., Duhamel, A., Salieron, J., Tavernier, N., Colombel, J. F., Pariente, B., Cortot, A., & Zerbib, P. (2017). Post-operative recurrence of Crohn's disease after definitive stoma: an underestimated risk. *International journal of colorectal disease*, 32(4), 453-458. <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2707-2>
- [29] He, X., Chen, Z., Huang, J., Lian, L., Rouniyar, S., Wu, X., & Lan, P. (2014). Stapled Side-to-Side Anastomosis Might Be Better Than Handsewn End-to-End Anastomosis in Ileocolic Resection for Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Digestive Diseases and Sciences*, 59(7), 1544-1551. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3039-0>
- [30] Zimmerman, L. A., Saites, C. G., Bairdain, S., Lien, C., Zurakowski, D., Shamberger, R. C., Linden, B. C., & Bousvaros, A. (2016). Post-operative Complications in Children With Crohn Disease Treated With Infliximab. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 63(3), 352-356. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001151>

Лікування пацієнтів із герпетичною інфекцією за принципами доказової медицини

Г. Б. Матейко^{B-F}, Т. В. Веприк^{*A-E}, Н. Б. Горбаль^{B-E}

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:

герпетична інфекція, лікування, доказова медицина.

Запорізький медичний журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 420-430

*E-mail:
vepryk.tv@gmail.com

Узагальнили сучасні підходи щодо лікування хворих на герпетичну інфекцію, що ґрунтуються на принципах доказової медицини. Основним завданням такого лікування є використання в щоденній медичній практиці технологій і лікарських препаратів, ефективність яких доведена під час фармакоепідеміологічних досліджень із застосуванням математичного оцінювання ймовірності успіху та ризику. Проаналізували ефективність різних терапевтичних підходів і науково обґрунтованих принципів лікування хворих на герпетичну інфекцію. Терапія цієї патології має бути достатньо активною, тривалою і включати кілька етапів. Важливо враховувати чутливість герпесвірусів до етіотропних засобів, особливості імунної відповіді пацієнта. Головне завдання такого лікування – зниження активної реплікації вірусу й максимальне зменшення ймовірності переміщення активних віріонів у регіонарні ганглії внаслідок застосування протівірусної терапії, зменшення інтоксикації, виключення додаткових антигенних навантажень. Для ефективного розв'язання поставлених завдань на першому етапі використовують протівірусний препарат ацикловір і його аналоги. На другому етапі лікування призначають пролонговане приймання ацикловіру в супресивних дозах – протягом 2–12 місяців залежно від тяжкості захворювання. Доцільність застосування імунотерапевтичних засобів, зокрема препаратів імуноглобулінів, рекомбінантних інтерферонів, індукторів інтерферону потребує продовження вивчення.

Висновки. Однією з важливих складових сучасного лікування хворих на герпетичну інфекцію є ацикличні аналоги нуклеозидів. Рандомізовані дослідження показали, що 3 протівірусні препарати (ацикловір, валацикловір і фамцикловір) є клінічно ефективними. Системні протівірусні препарати частково контролюють симптоми генітального герпесу при первинних і рецидивних епізодах, а також є ефективними у разі призначення як супресивної терапії. Враховуючи хронічний рецидивний характер цієї інфекції, їхні ускладнення та наслідки, можливе поєднане застосування замісної імунотерапії разом з етіотропними протівірусними препаратами.

Key words:

herpes simplex virus infection, drug therapy, evidence-based medicine.

Zaporozhye medical journal
2020; 22 (3), 420-430

Treatment of patients with herpetic infection on the principles of evidence-based medicine

H. B. Mateiko, T. V. Vepryk, N. B. Horbal

The article summarizes modern approaches to the treatment of patients with herpetic infection based on the principles of evidence-based medicine. The use of technologies and drugs in daily medical practice with proved effectiveness is the main objective of such treatment. The effectiveness of various therapeutic approaches, scientifically based principles of the treatment for patients with this pathology has been analyzed. Combined therapy of herpetic infection should be active, long and include several stages. It is important to take into account the sensitivity of different types of herpes viruses to etiotropic agents and the patient's immune response. Reducing the active replication of the virus, minimizing the likelihood of active virions transmission to the regional ganglia through the use of antiviral therapy, reduction of toxicity, elimination of additional antigenic loads are the main objectives of this treatment. Antiviral drugs – acyclovir and its analogues are used at the first stage. Prolonged intake of acyclovir in suppressive doses within 2–12 months, depending on the disease severity is initiated at the second stage of the treatment. It is also advisable to use immunotherapeutic agents, in particular, preparations of immunoglobulins, recombinant interferons, interferon inducers, while their effectiveness requires further study in modern conditions.

Conclusions. Acyclic nucleoside analogues remain one of the important components of modern treatment for patients with herpetic infection. Randomized studies have shown that three antiviral drugs (acyclovir, valacyclovir and famciclovir) are clinically effective. Systemic antiviral drugs partially control the symptoms of genital herpes in primary and recurrent episodes, and are effective as suppressive therapy. Considering the chronic recurrent nature of this infection, its complications and consequences, the combined use of replacement immunotherapy with etiotropic antiviral drugs is possible.

Ключевые слова:

герпетическая инфекция, лечение, доказательная медицина.

Запорожский медицинский журнал.
2020. Т. 22, № 3(120).
С. 420-430

Лечение пациентов с герпетической инфекцией по принципам доказательной медицины

Г. Б. Матейко, Т. В. Веприк, Н. Б. Горбаль

Рассмотрены современные подходы к терапии больных с герпетической инфекцией на основе принципов доказательной медицины. Основная задача такого лечения – использование в ежедневной медицинской практике технологий и лекарственных препаратов, эффективность которых доказана в фармакоэпидемиологических исследованиях с применением математического оценивания вероятности успеха и риска. Проанализирована эффективность различных терапевтических подходов при герпетической инфекции, научно обоснованных принципов лечения больных с этой патологией. Комплексная терапия герпетической инфекции должна быть достаточно активной, длительной и включать несколько этапов. Важно

учитывать чувствительность различных видов герпесвирусов к этиотропным средствам, особенности иммунного ответа пациента. Главная задача такого лечения – снижение активной репликации вируса и максимальное уменьшение вероятности перемещения активных вирионов в регионарные ганглии за счет применения противовирусной терапии, уменьшение интоксикации, исключение дополнительных антигенных нагрузок. Для эффективного решения поставленных задач на первом этапе используют противовирусный препарат ацикловир и его аналоги. На втором этапе лечения переходят на пролонгированный прием ацикловира в супрессивных дозах (в течение 2–12 месяцев в зависимости от тяжести заболевания). Целесообразно также применение иммунотерапевтических средств, в частности препаратов иммуноглобулинов, рекомбинантных интерферонов, индукторов интерферона, хотя их эффективность на этом этапе требует изучения.

Выводы. Одна из важных составляющих современного лечения больных герпетической инфекцией – ациклические аналоги нуклеозидов. Рандомизированные исследования показали, что 3 противовирусных препарата (ацикловир, валацикловир и фамцикловир) клинически эффективны. Системные противовирусные препараты частично контролируют симптомы генитального герпеса при первичных и рецидивирующих эпизодах, а также эффективны при назначении в качестве супрессивной терапии. Учитывая хронический рецидивирующий характер этой инфекции, их осложнения и последствия, возможно комплексное применение заместительной иммунотерапии вместе с этиотропными противовирусными препаратами.

Використання в лікарській практиці нових клінічних протоколів – один із найважливіших шляхів впровадження принципів доказової медицини в Україні. 28 квітня 2017 р. набув чинності наказ МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 р., який регламентує використання українськими лікарями клінічних настанов, що розроблені національними та/або фаховими медичними асоціаціями країн-членів Європейського Союзу, Сполучених Штатів Америки, Канади й Австралійського Союзу [1].

Клінічні протоколи на засадах доказової медицини – це передусім чіткий алгоритм дій для лікарів, що сприяє узгодженості надання медичної допомоги на всіх рівнях. Застосування нових клінічних протоколів дає можливість впроваджувати в медичну практику сучасні методи діагностики та лікування захворювань, ефективність яких доведена протягом численних контрольованих досліджень.

Аналізуючи міжнародні клінічні протоколи на засадах доказової медицини, з'ясували, що одне з важливих завдань для лікарів – оцінювання їхніх переваг, пріоритетних напрямків, значення раціональних підходів до лікування у вітчизняній медичній практиці. Водночас уніфіковані клінічні протоколи, що затверджені МОЗ України, не втрачають чинності та залишаються обов'язковими для виконання у випадках, коли заклад охорони здоров'я не затверджує нові клінічні протоколи або пацієнт не надав інформовану згоду [1,2].

Лікування хворих на герпетичну інфекцію (ГІ) є непростим завданням. Це пов'язано з цитопатичною дією герпесвірусів, їхнім імунодепресивним впливом, інтеграцією вірусного генома в геном клітин господаря, здатністю долати й уникати захисних реакцій організму людини, неспроможністю імунної системи хворого елімінувати вірус з організму [3].

Мета роботи

Проаналізувати відомості доказової медицини, що висвітлені у клінічних настановах, рекомендованих до впровадження українськими лікарями відповідно до наказу МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 р., щодо лікування хворих на ГІ, яка викликана вірусом простого герпесу 1 та 2 типу.

Класифікація захворювань, що викликані вірусом герпесу 1 і 2 типів, за МКХ 10 перегляду:

A60.0 – Аногенітальні герпесвірусні інфекції (герпес простий);

B00 – Герпесвірусні інфекції (герпес простий);

B00.1 – Герпесвірусний везикулярний дерматит;

Herpes simplex: facialis, labialis [4].

У статті, висвітлюючи принципи лікування найпоширеніших форм ГІ, використовуватимемо терміни оральний і генітальний герпес (ГГ), які вживають і в іноземних клінічних настановах.

Принципи лікування орального та генітального герпесів подібні. Більшість чинних рекомендацій і настанов висвітлює лікування саме генітальної форми ГІ. Розрізняють супрессивну й епізодичну терапію. Перша передбачає щоденне приймання противовирусних препаратів для запобігання рецидивів і виділення вірусу, друга, спрямована на лікування рецидивів, має бути розпочата негайно після встановлення діагнозу, особливо під час першого клінічного епізоду [5].

Актуальними є такі рекомендації (гайдлайни) щодо ведення пацієнтів із ГІ:

– рекомендації з лікування захворювань, що передаються статевим шляхом (Sexually transmitted diseases treatment guidelines), розробник – Centers for Disease Control and Prevention, 2015 р. [6].

– Червона книга 2018. Розділ 3: звіт з інфекційних хвороб. Простий герпес (Red Book 2018. Section 3: summary of infectious diseases. Herpes simplex). Розробник – American Academy of Pediatrics (Американська академія педіатрії), остання публікація у 2018 р. [7].

– рекомендації ВООЗ із лікування генітального герпесу (WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus), розробник – ВООЗ, опубліковано у 2016 р. [8].

– європейські рекомендації з лікування генітального герпесу (European guidelines for the management of genital herpes), розробник – International Union against Sexually Transmitted Infections, опубліковані у 2017 р. [9].

– національні рекомендації Об'єднаного Королівства щодо лікування аногенітального герпесу (UK national guideline for the management of anogenital herpes), розроблені British Association for Sexual Health and HIV, 2014 р. [10].

– ведення пацієнтів із генітальним герпесом під час вагітності (Management of genital herpes in pregnancy), розроблено British Association for Sexual Health and HIV; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014 р. [11].

– лікування вагітних із герпетичною інфекцією (Management of herpes in pregnancy), розробник –

Таблиця 1. Епізодичне лікування рецидивного герпесу в імунокомпетентних пацієнтів

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, дні
Ацикловір	400	3	5
Ацикловір	800	2	5
Ацикловір	800	3	2
Валацикловір	500	2	3
Валацикловір	1000	1	5
Фамцикловір	125	2	5
Фамцикловір	1000	2	1
Фамцикловір	500, потім по 250	2	2

Таблиця 2. Рекомендовані схеми для епізодичної терапії пацієнтів із ВІЛ-інфекцією

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, дні
Ацикловір	400	3	5–10
Валацикловір	1000	2	5–10
Фамцикловір	500	2	5–10

Таблиця 3. Схеми щоденної супресивної терапії для пацієнтів із ВІЛ-інфекцією

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/ду
Ацикловір	400–800	2–3
Валацикловір	500	2
Фамцикловір	500	2

American Congress of Obstetricians and Gynecologists, 2007 р., перезатверджено у 2019 р. [12].

– австралійські рекомендації з лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, на первинному етапі (Herpes: Australian STI Management guidelines for use in primary care), розробник – Australian Sexual Health Alliance, 2018 р. [13].

Рандомізовані дослідження показали, що 3 противірусні препарати є клінічно ефективними при ГГ: ацикловір, валацикловір і фамцикловір [14–16].

За допомогою системних противірусних препаратів вдається частково контролювати симптоми ГГ при первинних і рецидивних епізодах, вони також можуть бути ефективними у разі призначення як супресивної терапії. Однак ці препарати не впливають ані на латентний вірус, ані на ризик, частоту чи тяжкість рецидивів після скасування препарату. Валацикловір є валіновим ефіром ацикловіру і має посилену абсорбцію після перорального приймання. Фамцикловір також має високу пероральну біодоступність, швидко перетворюючись на пенцикловір після перорального приймання. Місцева терапія противірусними препаратами має мінімальний клінічний ефект і не рекомендована [6].

Розглянемо «Рекомендації з лікування захворювань, що передаються статевим шляхом», розроблені CDC (2015 р.). Усім імунокомпетентним пацієнтам з першим епізодом ГГ слід призначати пероральну противірусну терапію протягом 7–10 днів: ацикловір (400 мг 3 р/д або 200 мг 5 р/д), валацикловір (по 1 г 2 р/д) або фамцикловір (250 мг 3 р/д). Якщо симптоми зберігаються протягом більше ніж 10 днів, лікування можна продовжити. Противірусні препарати призначають також для зменшення частоти рецидивів

(супресивна терапія) або епізодично для поліпшення чи скорочення тривалості симптомів. Супресивна терапія знижує частоту рецидивів ГГ на 70–80 % у пацієнтів, які мають часті рецидиви. Безпека й ефективність зафіксовані серед пацієнтів, які отримували щоденну терапію ацикловіром протягом 6 років і валацикловіру або фамцикловіру протягом 1 року. Рекомендовано призначати перорально ацикловір у дозі 400 мг двічі на день або валацикловір 500 мг чи 1000 мг один раз на добу, або фамцикловір у дозі 250 мг двічі на добу (доза валацикловіру 500 мг на добу може бути менш ефективною у пацієнтів з дуже частими рецидивами – ≥ 10 епізодів на рік) [6].

Для ефективного епізодичного лікування рецидивного герпесу необхідно починати терапію протягом доби після початку ураження або за наявності продромальних симптомів (табл. 1).

Внутрішньовенну (в/в) терапію ацикловіром призначають пацієнтам із важкими формами ГГ чи ускладненнями, які потребують госпіталізації (дисемінована інфекція, пневмонія, гепатит тощо), або за наявності ураження ЦНС (менінгоенцефаліту). Рекомендована схема: ацикловір 5–10 мг/кг в/в кожні 8 годин упродовж 2–7 днів або до настання клінічного покращення, після цього призначають пероральну противірусну терапію для завершення курсу лікування (у середньому 10 днів). У випадку герпетичного енцефаліту тривалість внутрішньовенної терапії – 21 доба.

Пацієнти з імунодефіцитом. Супресивна або епізодична терапія пероральними противірусними препаратами є ефективною для зменшення клінічних проявів ГГ у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією (табл. 2,3).

Під час важких форм ГГ може виникнути необхідність розпочати в/в терапію ацикловіром у дозі 5–10 мг/кг кожні 8 годин.

Резистентна до противірусної терапії ГГ. Якщо ураження залишаються або повторюються в пацієнта, який отримує противірусне лікування, слід припустити наявність резистентності ВПГ та отримати вірусний ізолят для тесту на чутливість [17]. Усі стійкі до ацикловіру штами також стійкі до валацикловіру, а більшість із них стійкі й до фамцикловіру. Ефективним під час лікування ГГ, що стійкий до ацикловіру, здебільшого є фоскарнет (40–80 мг/кг в/в кожні 8 годин до досягнення клінічного ефекту) [18]. Внутрішньовенний цидофовір 5 мг/кг 1 раз на тиждень також може бути ефективним. Іміквімод є місцевою альтернативою, як і місцевий цидофовір у формі 1 % гелю. Ці місцеві препарати слід застосовувати 1 раз на день протягом 5 днів поспіль [19].

Генітальний герпес у вагітних. Ацикловір можна безпечно застосовувати для лікування жінок на всіх етапах вагітності, а також жінок, які годують грудьми. Хоча дані щодо впливу валацикловіру та фамцикловіру на плід обмежені, результати експериментальних досліджень на тваринах свідчать, що ці препарати також становлять низький ризик для вагітних. Ацикловір можна призначати перорально вагітним із ГГ під час першого епізоду або рецидиву, препарат слід вводити в/в вагітним із важкою формою інфекції. Супресивне лікування ацикловіром на пізніх термінах вагітності знижує частоту кесаревого розтину серед жінок, які мають рецидивний ГГ, зменшують частоту рецидивів, однак не запобігає передачі новонародженим [20,21].

Таблиця 5. Рекомендації з лікування захворювань, що викликані ВПГ

Назва препарату	Показання	Шлях введення	Вік	Дозування
Ацикловір Примітки: – дозування ацикловіру в дітей для перорального приймання не має бути більшим за 80 мг/кг на добу (3200 мг добу); – дози ацикловіру, наведені у цій таблиці, ґрунтуються на клінічних випробуваннях і клінічному досвіді, можуть не бути ідентичними дозам, що затверджені FDA; – дозу необхідно зменшувати в пацієнтів із порушенням функції нирок	Неонатальний герпес	в/в	Від народження до 4 міс.	60 мг/кг/добу, поділені на 3 дози, 14–21 доба
	Герпетичний енцефаліт	в/в	Від 4 міс. до 12 років	Пероральна супресивна терапія після в/в лікування 300 мг/м ² , 3 р/д до 6 місяців
	ГГ: перший епізод	п/о	≥12 р.	30–45 мг/кг/добу, поділені на 3 дози, 14–21 доба
	ГГ: рецидив	п/о	≥12 р.	1000–1200 мг/д, поділені на 3–5 доз, 7–10 діб. Доза для дітей: 40–80 мг/кг/добу, поділено на 3–4 дози (максимум 1 г/добу)
	Щоденна супресивна терапія рецидивного генітального та шкірного (очного) герпесу	п/о	≥12 р.	15 мг/кг/д, поділено на 3 дози, 5–7 діб
	ГГ в імунокомпрометованих осіб (локалізована, що прогресує або дисемінована)	в/в	Будь-який вік	1000 мг, поділені на 5 доз, 5 діб / 1600 мг, поділені на 2 дози, 5 діб / 2400 мг, поділені 3 дози, 2 доби
	Профілактика ГГ в імунокомпрометованих HSV-серопозитивних осіб	п/о	≥2 р.	800 мг/добу, поділені на 2 дози, протягом 12 місяців
Валацикловір Примітка: – дозу треба зменшувати в пацієнтів із порушенням функції нирок	ГГ: перший епізод	п/о	Будь-який вік	30 мг/кг/добу, поділені на 3 дози, 7–14 діб 1000 мг/добу, поділені на 3–5 доз, 7–14 діб
	Епізод рецидивного ГГ	п/о	Дорослі та підлітки	600–1000 мг/добу, поділені на 3–5 доз, протягом періоду ризику
	Щоденна супресивна терапія рецидивного ГГ	п/о	Дорослі та підлітки	15 мг/кг, поділені на 3 дози, протягом періоду ризику
	Рецидивний лабіальний герпес	п/о	Дорослі та підлітки	2 г/добу, поділені на 2 дози, 10 діб (5–14 діб у ВІЛ-інфікованих пацієнтів) Діти <45 кг: 40 мг/кг/добу, поділені на 2 дози; ≥45 кг: 1 г кожні 12 годин, 7–10 діб
Фамцикловір Примітка: немає достатньої кількості клінічних даних для визначення відповідної дози для застосування в дітей.	Епізод рецидивного ГГ	п/о	Дорослі та підлітки	1 г/добу, поділені на 2 дози, 3 доби; ВІЛ-інфіковані пацієнти – 2 г/добу, 5–14 діб
	Щоденна супресивна терапія	п/о	Дорослі та підлітки	Імунокомпетентні пацієнти: 1000 мг 1 р/д протягом 1 року або оцінити рецидиви в анамнезі (наприклад, 500 мг, 1 р/д, у пацієнтів з ≤9 рецидивів/рік) ВІЛ-інфіковані пацієнти (кількість CD4 + Т-лімфоцитів ≥100 клітин/мм ³): 500 мг, щонайменше 2 р/д, 6 місяців
	Рецидивний лабіальний герпес	п/о	Дорослі та підлітки	500 мг або 1 г, 1 р/д (нижча доза менш ефективна при частих рецидивах)
	Рецидивний лабіальний герпес	п/о	Дорослі та підлітки	4 г/д, поділені на 2 приймання, 1 день
	Епізод рецидивного ГГ	п/о	Дорослі та підлітки	Імунокомпетентні: 2000 мг/добу, 2 приймання, 1 день (або інша схема, рекомендована CDC); ВІЛ-інфіковані пацієнти: 1000 мг, поділені на 2 приймання, протягом 7 діб (рекомендаціями CDC і NIH передбачено діапазон 5–14 днів)
	Щоденна супресивна терапія	п/о	Дорослі, підлітки та діти	Імунокомпетентні: 500 мг/д, поділені на 2 приймання, протягом 1 року, потім оцінити рецидиви; ВІЛ-інфіковані пацієнти: 1000 мг/д, поділені на 2 приймання, мінімум 1 рік; те саме дозування для дітей і підлітків, вік яких дає змогу отримувати доросле дозування
	Рецидивний лабіальний герпес	п/о	Дорослі та підлітки	Імунокомпетентні: 1500 мг 1 раз; ВІЛ-інфіковані пацієнти: 1000 мг/д, поділені на 2 приймання, 7 діб (рекомендаціями CDC і NIH передбачено діапазон 5–10 діб)

Американським конгресом акушерів і гінекологів рекомендована така схема супресивної терапії вагітних із рецидивним ГГ: перорально ацикловір 400 мг тричі на добу або валацикловір 500 мг двічі на добу. Лікування рекомендовано починати на 36 тижні вагітності [12].

Аналізуючи рекомендації США, варто розглянути таке джерело, як «Red Book 2018. Section 3: summary of infectious diseases. Herpes simplex» («Червона книга: Звіт Комітету з інфекційних хвороб»), що містить актуальну інформацію для лікарів-педіатрів про інфекційні захворювання та щеплення. Кожні 3 роки її публікує Комітет з інфекційних хвороб (COID), наводячи підсумок поточних рекомендацій, що представляють політику Американської академії педіатрії (AAP) щодо інфекційних захворювань у дітей. Ці рекомендації є консенсусом на основі доступних даних доказової медицини членами COID спільно з представниками Центру контролю та профілактики захворювань (CDC), Управління продо-

вольства і медикаментів (FDA), Національного інституту охорони здоров'я, Національного бюро з програм вакцинації, Канадського педіатричного товариства, Американського торакального товариства, Товариства з дитячих інфекційних хвороб, Американської академії сімейних лікарів, Американської колегії акушерів і гінекологів, консультантів Червоної книги [7].

У 31 виданні «Червоної книги» (2018 р.) для лікування ГГ рекомендовано ацикловір, валацикловір і фамцикловір. Валацикловір затверджений FDA для лікування герпесу (herpes labialis) у дітей віком від 12 років. Для дітей, яким призначати тверду лікарську форму валацикловіру не можна, є інструкція з приготування рідкої композиції валацикловіру з 28-денним терміном зберігання. Фамцикловір може бути застосований для підлітків. Зауважимо, що зазвичай як підлітковий вік у регламентувальних документах FDA визначають проміжок від 12 до 18 років [22]. Дозування препаратів, що

Таблиця 6. Лікування першого епізоду ГГ у дорослих, підлітків, людей, які живуть з ВІЛ, пацієнтів із ослабленим імунітетом, при важких формах, а також вагітних

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, дні
Ацикловір	400	3	10
	200	5	10
Валацикловір	500	2	10
Фамцикловір	250	2	10

рекомендовані для лікування різних форм ГГ, наведено у таблиці 5.

Неонатальний герпес. Для лікування новонароджених із ГГ застосовують парентеральний ацикловір протягом 14 днів при локалізованій формі з ураженням шкіри, очей і слизової оболонки ротової порожнини (SEM-хвороба, від англ. skin, eye, mouth disease) та мінімум 21 добу при ураженні ЦНС або дисемінованому захворюванні. Усім немовлятам з ураженням ЦНС має бути виконана повторна люмбальна пункція наприкінці терапії для аналізу СМР на ДНК ВПГ методом ПЛР. Якщо результат ПЛР залишається позитивним наприкінці 21-денного курсу лікування, внутрішньовенний ацикловір слід вводити ще протягом тижня з повторним аналізом СМР на ДНК ВПГ. Якщо вона залишається позитивною – ще тиждень парентеральної терапії. Парентеральну противірусну терапію не слід припиняти, поки результат ПЛР на ДНК ВПГ не буде негативним. Після ГГ у будь-якій формі (генералізованої, з ураженням ЦНС або SEM) новонародженим призначають перорально ацикловір протягом 6 місяців після завершення парентеральної терапії; дозу слід коригувати щомісяця, враховуючи зростання дитини. Абсолютні показники нейтрофілів слід оцінювати через 2 та 4 тижні після початку терапії ацикловіром, а потім щомісяця протягом періоду лікування. Валацикловір у призначенні понад 5 днів у дітей раннього віку не вивчали, тому препарат не слід застосовувати у цій віковій групі. Немовлятам з ураженням очей, що пов'язане із зараженням ВПГ, слід призначити місцево 1 % трифлуридин або 0,15 % ганцикловір, а також парентеральну противірусну терапію. [7].

Генітальний герпес. Рекомендації щодо лікування первинного та рецидивного герпесу аналогічні рекомендаціям із лікування захворювань, що передаються статевим шляхом (Sexually transmitted diseases treatment guidelines), розробленим CDC у 2015 р. [6].

Герпес шкіри та слизових оболонок. Опубліковані обмежені дані щодо впливу ацикловіру на перебіг первинних або рецидивних негенітальних слизово-шкірних форм ГГ в імунокомпетентних пацієнтів. Терапевтична користь визначена в обмеженій кількості дітей із первинним гінгівостоматитом, які отримували пероральний ацикловір. Незначна терапевтична користь терапії пероральним ацикловіром встановлена в дорослих із рецидивним герпесом. Використовуючи під час лікування оролабільну форму, слід призначити дозу 80 мг/кг на день, поділену на 4 приймання протягом 5–7 днів, максимум 3200 мг/добу. Можливе призначення фамцикловіру або валацикловіру. Місцевий ацикловір малоефективний. Місцеве застосування препаратів пенцикловіру й докозанолу має лише

обмежену активність при лабіальному герпесі та не рекомендоване [7].

У контрольованому дослідженні невеликої кількості дорослих із рецидивним лабіальним герпесом (6 і більше епізодів на рік) супресивна терапія ацикловіром у дозі 400 мг двічі на добу була ефективною для зменшення частоти повторних епізодів. Хоча дослідження супресивної терапії у дітей не здійснювали, особам із частими рецидивами може бути корисна щоденна пероральна терапія ацикловіром. Повторне оцінювання виконують через 6 місяців до 1 року безперервної терапії; дозування супресивної терапії в дітей: 30 мг/кг на добу, поділені на 3 приймання, максимум 1000 мг/добу [7].

Інші форми герпетичної інфекції

Ураження ЦНС. Пацієнтам із герпетичним енцефалітом слід призначити внутрішньовенно ацикловір протягом 21 доби. Хворим на параліч Белла можливе призначення поєднання ацикловіру та преднізолону.

Ураження очей. Лікування уражень очей герпетичної етіології слід призначити разом з офтальмологом. Кілька місцевих препаратів, як-от 1 % трифлуридин і 0,1 % ганцикловір, ефективні під час лікування поверхневого кератиту. Місцеві кортикостероїди, які призначають без супутньої противірусної терапії, протипоказані у разі припущення про наявність кон'юнктивіту, що спричинений ВПГ. Однак офтальмологи можуть вирішити використовувати кортикостероїди в поєднанні з противірусними препаратами для лікування місцево-інвазивних інфекцій. Для дітей із рецидивними ураженнями очей пероральна супресивна терапія ацикловіром може бути корисною, її тривалість може становити кілька місяців чи навіть років [7].

Рекомендації ВООЗ із лікування ГГ (WHO guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus), опубліковані у 2016 р., не містять принципових відмінностей від рекомендацій CDC. Дорослим і підліткам із першим клінічним епізодом ГГ рекомендовано призначити лікування. Ця рекомендація стосується також осіб, які живуть із ВІЛ, осіб з ослабленим імунітетом, хворих на важку форму, а також для вагітних (сильна рекомендація, середня якість доказів). Перевагу віддають стандартним дозам ацикловіру, оскільки вартість лікування валацикловіром або фамцикловіром більша, хоча клінічна користь від цих препаратів, імовірно, однакова. Вибір ліків може також залежати від комплаєнсу пацієнта (табл. 6) [8].

Враховуючи, що повторний візит пацієнта під час лікування може бути неможливим, а симптоми першого клінічного епізоду можуть бути тривалими, терапію здійснюють протягом 10 днів; за рекомендаціями CDC, можлива також тривалість 7 днів.

Для ефективної епізодичної терапії рецидивів ГГ рекомендовано призначити лікування протягом перших 24 годин після появи симптомів або під час продромальної фази (табл. 7, 8). Ця рекомендація стосується дорослих, підлітків, осіб, які живуть із ВІЛ, хворих з ослабленим імунітетом, вагітних. Перевага належить ацикловіру.

Дорослим і підліткам із періодичними клінічними епізодами ГГ, які є частими, важкими або викликають дистрес, рекомендована супресивна терапія, перевага належить ацикловіру (табл. 9, 10).

Особи, які мають часті рецидиви (наприклад, 4–6 разів на рік і більше), важкі симптоми або епізоди, що спричиняють дистрес, найімовірніше оберуть супресив-

ну терапію, а не епізодичну. Для визначення частоти чи тяжкості епізоди можна відстежувати протягом перших кількох місяців [8].

Європейськими настановами лікування генітального герпесу (European guidelines for the management of genital herpes, 2017), як і попередніми, при першому клінічному епізоді ГГ рекомендовано якнайшвидше призначити терапію. Пацієнтам, які звернулися протягом 5 днів після початку епізоду, або якщо в них продовжують формуватися нові елементи ураження, слід призначити один із пероральних протівірусних препаратів: ацикловір, валацикловір або фамцикловір, – що є ефективними для зменшення тяжкості та тривалості епізоду (Ib, A). Місцеве застосування препаратів не рекомендоване, адже воно менш ефективне, ніж пероральне, спричиняє формування резистентності (IV, C). Єдине показання до застосування внутрішньовенної терапії – неспроможність пацієнта ковтнути препарат або блювання. Тривалість приймання препаратів – 5–10 днів [9] (табл. 11).

Лікар обирає схему, враховуючи витрати на терапію та комплаєнс пацієнта. У частини пацієнтів епізоди тривають понад 5 днів. Якщо призначено п'ятиденну терапію, пацієнта треба оглянути для виявлення нових уражень, системних симптомів або ускладнень захворювання, що потребуватиме продовження терапії.

Європейські рекомендації також включають, на відміну від попередніх, підтримувальні заходи: ванни з фізіологічним розчином (що може полегшити стан жінок із вираженою дизурією) та використання відповідного знеболення. Місцево можна застосовувати лідокаїн у формі гелю чи мазі. Бензокаїн не рекомендований у зв'язку з можливою сенсibiliзацією (IV, C).

При рецидивному ГГ можливі такі стратегії ведення пацієнтів: тільки підтримувальна терапія, епізодична протівірусна терапія та супресивна протівірусна терапія. Оптимальна стратегія ведення пацієнта може змінюватися з часом залежно від частоти рецидивів, вираженості симптомів і статевих зв'язків. Для більшості пацієнтів достатніми будуть тільки місцеві заходи, як-от ванни з фізіологічним розчином або місцеве застосування вазеліну.

Пероральний ацикловір, валацикловір і фамцикловір ефективні для зниження тривалості та тяжкості епізодів рецидивного ГГ (Ib, A). Найкраще починати лікування протягом 24 годин від появи симптомів. Для цього пацієнту слід рекомендувати постійно носити з собою невелику кількість препарату. Передусім слід спробувати терапію з короткими курсами, можливе також призначення альтернативних триваліших курсів (табл. 12).

Частота рецидивів, коли варто починати супресивну терапію, є суб'єктивним питанням, для розв'язання якого слід врахувати частоту рецидивів, вплив хвороби на пацієнта й необхідність контролювати ризик передачі вірусу, витрати на лікування і незручності від приймання препаратів. У всіх пацієнтів є велика ймовірність істотного зниження частоти рецидивів при супресивній протівірусній терапії. Однак у більшості пацієнтів, які отримують таке лікування, все ж спостерігатимуть рецидиви. Найбільш вивченим препаратом для супресивної протівірусної терапії є ацикловір (Ib, A). При тривалому застосуванні немає накопичувальної токсичності та

Таблиця 7. Дозування препаратів для дорослих, підлітків і вагітних

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, дні
Ацикловір	400	3	5
	800	2	5
	800	3	2
Валацикловір	500	2	3
Фамцикловір	250	2	10

Таблиця 8. Дозування для осіб, які живуть з ВІЛ, і людей з імунодефіцитом

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, доби
Ацикловір	400	3	5
Валацикловір	500	2	3
Фамцикловір	500	2	10

Таблиця 9. Дозування препаратів для дорослих, підлітків і вагітних

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д
Ацикловір	400	2
Валацикловір	500	1
Фамцикловір	250	2

Таблиця 10. Дозування для осіб, які живуть із ВІЛ, і осіб з імунодефіцитом:

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д
Ацикловір	400	3
Валацикловір	500	2
Фамцикловір	500	2

Таблиця 11. Лікування першого клінічного епізоду генітального герпесу

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, доби
Ацикловір	400	3	5–10
	200	5	5–10
Валацикловір	500	2	5–10
Фамцикловір	250	3	5–10

ураження органів. Коригування дози потрібне лише у разі важких захворювань нирок. Регулярний контроль загального аналізу крові у пацієнтів, які добре почувуються, не рекомендований. Може бути доцільним регулярне оцінювання необхідності продовження терапії, оскільки обставини пацієнта можуть суттєво змінитися. Однак навіть після тривалих періодів супресивної терапії багато пацієнтів не відзначають істотну зміну частоти або тяжкості захворювання після припинення та повторного оцінювання. Оптимальна загальна добова доза для супресивного лікування ацикловіром становить 800 мг, приймання 200 мг 4 рази на добу незначно ефективніше за приймання 400 мг двічі на добу. Для пацієнтів, які мають менше ніж 10 рецидивів на рік, валацикловір у дозі 500 мг 1 раз на добу буде досить ефективним; пацієнтам із кількістю рецидивів понад 10 слід призначити валацикловір у дозі 250 мг 2 р/д або 1 г 1 р/д. Не зафіксували клінічно значущі відмінності між

Таблиця 12. Лікування епізоду рецидивного генітального герпесу

Препарат	Доза, мг	Кратність приймання, р/д	Тривалість, дні
Короткі курси терапії			
Ацикловір	800	3	2
Валацикловір	500	2	3
Фамцикловір	1000	2	1
Альтернативні курси терапії			
Ацикловір	400	3	3–5
	200	5	5
Валацикловір	500	2	5
Фамцикловір	125	2	5

Таблиця 13. Короткі курси супресивної терапії

Препарат	Доза, мг	Кратність прийому, р/д	Тривалість, дні
Ацикловір	400	2	5
Валацикловір	500 або 1000 (залежно від кількості рецидивів)	2	5
Пацієнтам, у яких погано досягається контроль			
Ацикловір	400	3	5
	200	4	5
Валацикловір	250	2	5
Валацикловір	500	2	5

супресивною терапією валацикловіром (500 мг на день) і фамцикловіром (250 мг двічі на день) (IV, C). У пацієнтів із недостатньою клінічною реакцією добова доза супресивного валацикловіру або фамцикловіру може бути подвоєна (IV, C). Не слід здійснювати регулярний моніторинг загального аналізу крові під час лікування стандартними дозами. Рішення продовжувати супресивну терапію слід переглядати щонайменше 1 раз на рік.

Короткі курси супресивної терапії для запобігання появі клінічних симптомів можуть бути корисними для деяких пацієнтів (наприклад, під час свят, іспитів тощо). Повний супресивний ефект зазвичай отримують лише через 5 днів після лікування [9].

Ведення імуносупресивних та ВІЛ-позитивних пацієнтів із П. У тексті рекомендацій наголошено, що немає контрольованих випробувань щодо тривалості та доз лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів із першим епізодом ГГ. Деякі клініцисти рекомендують 10-денний курс лікування дозами, що удвічі перевищують стандартні дози противірусних препаратів (IV, C). Однак при ВІЛ-інфекції це не завжди потрібно, особливо при нормальній кількості клітин CD4. У пацієнтів з імуносупресією при ВІЛ-інфекції слід розглянути подвійну стандартну дозу противірусного препарату, а якщо продовжують формуватися нові ураження на 3–5 добу, слід розглянути доцільність призначення вищої дози. Терапію слід розпочинати якнайшвидше. Якщо нові ураження все ще утворюються через 3–5 днів, слід, якщо можливо, провести тести на чутливість до препарату. Дозу препарату також слід збільшити.

Рекомендовані початкові дози для всіх ВІЛ-позитивних пацієнтів:

- Ацикловір 400 мг 5 разів на день протягом 7–10 днів (IV, C);
- Валацикловір 500–1000 мг двічі на день, протягом 10 днів (IV, C)

– Фамцикловір 250–500 мг тричі на день, протягом 10 днів (IV, C).

Лікування потрібно проводити принаймні 10 днів або доти, поки всі елементи висипу не будуть повторно епітеліалізовані – це часто перевищує звичайну 10-денну тривалість лікування, яку призначають ВІЛ-негативним пацієнтам. У разі тяжкої форми призначають внутрішньовенно ацикловір у дозі 5–10 мг/кг маси тіла кожні 8 год протягом 2–7 днів або до клінічного покращення, після чого призначають пероральну противірусну терапію, загальна тривалість лікування – мінімум 10 днів (IV, C) [9].

Оптимізація контролю реплікації ВІЛ за допомогою комбінованої антиретровірусної терапії має принципове значення для лікування рецидивного ГГ. Високоактивна антиретровірусна терапія (HAART) зменшує частоту рецидивів, але має менш виражений ефект на безсимптомне виділення вірусу. Специфічні противірусні препарати можна використовувати і для епізодичного, і для супресивного лікування.

Епізодична терапія. П'ять днів терапії будуть достатніми для більшості пацієнтів. Коротші курси терапії можуть бути ефективними в пацієнтів із кількістю CD4 клітин >500 клітин/мм³, хоча лише одне дослідження з фамцикловіром повідомило про цей ефект (1b, B). Стандартних доз противірусних препаратів має бути достатньо, якщо немає ознак імуносупресії (1b, A). У пацієнтів із захворюванням, що прогресує, може бути необхідним подвоєння стандартної дози та продовження терапії понад 5 днів (1b, B).

Супресивна противірусна терапія є менш ефективною для осіб із ВІЛ, ніж у ВІЛ-негативних. Для щоденного супресивного лікування рекомендований ацикловір (400 мг перорально 2–3 рази на день) або валацикловір (500 мг перорально двічі на день). Валацикловір є ефективнішим, якщо його призначають двічі на день (500 мг), порівняно з дозуванням 1 раз на добу (1000 мг). Якщо ці варіанти недостатньо контролюють захворювання, то першим варіантом має бути подвоєння дози. Якщо контроль усе ще не досягнутий, можна спробувати 500 мг фамцикловіру перорально двічі на день (1a, B) [9].

Лікування вагітних із генітальним герпесом. Жоден із противірусних препаратів не ліцензований до застосування протягом вагітності, але під час приймання ацикловіру не виявили вплив на перебіг вагітності або побічні ефекти для плода/новонародженого, крім транзиторної нейтропенії. Відомості про безпеку для ацикловіру можуть бути екстрапольовані на валацикловір, оскільки це ефір валіну. Фамцикловір застосовувати не треба [23,24].

Лікування вагітних із першим епізодом ГГ. У випадку інфікування в першому та другому триместрах лікування жінки має відповідати її клінічному стану і передбачає призначення перорального або внутрішньовенного ацикловіру в стандартних дозах – 400 мг тричі на добу, зазвичай 5 днів (IV, C). Після цього призначають щоденну супресивну терапію ацикловіром 400 мг тричі на день із 36 тижнів вагітності, що може запобігти появі герпетичних уражень, а отже і необхідності кесаревого розтину (1b, B). При інфікуванні в третьому триместрі (IV, C) слід призначити кесарів розтин усім жінкам, особливо тим, у кого розвиваються симптоми за 6 тижнів до поло-

гів, оскільки є дуже високий ризик вірусовиділення під час пологів (Ib, B). Призначають ацикловір у стандартних дозах, зазвичай на 5 діб. Після цього слід призначити щоденну супресивну терапію ацикловіром у дозі 400 мг тричі на день до пологів. Якщо все-таки відбуваються вагінальні пологи, слід уникати тривалого безводного періоду та інвазивних процедур. Слід розглянути необхідність внутрішньовенного введення ацикловіру матері під час пологів та згодом дитині.

Лікування вагітних із рецидивним ГГ. Жінки із рецидивним ГГ повинні бути поінформовані, що ризик виникнення герпесу в новонароджених низький.

Симптоматичні рецидиви ГГ протягом третього триместру будуть короткими; вагінальне розродження доцільне, якщо немає герпетичних висипань на момент початку пологів. Жінкам з анамнезом рецидивного ГГ, які обрали б кесарів розтин за наявності герпетичних уражень на початку пологів, рекомендоване щоденне приймання супресивних доз ацикловіру (400 мг тричі на день) із 36 тижнів вагітності. Така тактика може запобігти появі герпетичних уражень, а отже і необхідності кесаревого розтину (Ia, A) [25].

Якщо на момент пологів відсутні герпетичні висипання, то для кесаревого розтину показань немає. Виділення вірусу, ПЛР на пізніх термінах вагітності для прогнозування вірусовиділення під час пологів не призначають.

Лікування рецидивного ВПГ у першому та другому триместрах вагітності. Хоча безпека ацикловіру в першому та другому триместрі вагітності встановлена не повністю, препарат широко застосовують у випадку інфікування, але не при рецидивній інфекції. Постійна або епізодична терапія не рекомендована на ранніх термінах вагітності. Іноді при важких та ускладнених випадках захворювання доводиться призначати цей препарат у мінімально ефективному дозуванні.

ВІЛ-інфікованим жінкам із рецидивною ГГ слід пропонувати щоденно супресивні дози ацикловіру (400 мг тричі на день), починаючи з 32 тижнів вагітності, щоб зменшити ризик передачі ВІЛ-інфекції, особливо в жінок, в яких планують вагінальне розродження. Початок терапії на раніших термінах вагітності можливий, враховуючи збільшення можливості передчасних пологів (IV, C). Нині немає доказів, які б рекомендували щоденне супресивне лікування для ВІЛ-інфікованих жінок, серопозитивних до ВПГ 1 або 2, але без анамнезу ГГ.

Лікування жінок із герпетичним ураженням статевих органів на початку пологів. Кесарів розтин призначають жінкам із рецидивним ГГ на початку пологів, але ризик виникнення неонатального герпесу після вагінальних пологів невеликий, і його слід встановлювати на тлі ризиків кесаревого розтину. Результати дослідження, що здійснене в Нідерландах, демонструють, що консервативний підхід, який дає змогу виконати вагінальне розродження за наявності повторного аногенітального ураження, не був пов'язаний зі збільшенням кількості випадків герпесу новонароджених (III, B) [26].

Ведення дітей, які народжені матерями з першим епізодом ГГ на момент початку пологів. Для раннього виявлення інфікованих дітей слід виконувати ПЛР для визначення ДНК ВПГ у сечі, калі, матеріалі з ротоглотки, очей і шкіри. Необхідно обговорити потенційні переваги

та ризики від приймання внутрішньовенного ацикловіру, не чекаючи результатів цих аналізів. Якщо лікування ацикловіром не розпочато, слід ретельно стежити за появою у новонародженого млявості, лихоманки, зниженого апетиту або висипань.

Діти, які народжені матерями з рецидивом ГГ на момент початку пологів. Хоча деякі клініцисти вважають, що взяття зразків для ПЛР на ВПГ через 24–48 год після пологів може допомогти в ранньому виявленні інфекції, немає відомостей, які це підтверджують. Однак медичним працівникам і батькам слід порадити враховувати можливість інфікування ВПГ під час диференційної діагностики, якщо у дитини виникнуть ознаки інфекції або ураження шкіри, очей або слизової оболонки, особливо в перші 2 тижні життя [9].

Розроблені British Association for Sexual Health and HIV у 2014 р. «Національні рекомендації Об'єднаного Королівства щодо лікування аногенітального герпесу» (UK national guideline for the management of anogenital herpes) та «Ведення пацієнтів з генітальним герпесом під час вагітності» (Management of genital herpes in pregnancy) майже не містять відмінностей від Європейських настанов лікування ГГ [10,11].

Австралійські рекомендації з лікування захворювань, що передаються статевим шляхом на первинному етапі (Herpes: Australian STI Management guidelines for use in primary care, 2018 р.), для лікування першого епізоду ГГ передбачають приймання валацикловіру протягом 5–10 діб, ацикловір запропоновано як альтернативний препарат. Для епізодичної терапії рекомендований валацикловір протягом 3 діб, альтернативою йому є фамцикловір. Супресивну терапію призначають на 6 місяців, рекомендовані валацикловір або фамцикловір. Пацієнтам з дуже частими рецидивами або імуносупресією можуть знадобитися вищі дози препаратів. Також рекомендоване знеболення (лідокаїн місцево), антипіретики, сольові ванни [13].

Варто також згадати про результати систематичних оглядів, що виконані протягом останніх років, щодо лікування ГГ. У Кокранівському огляді 2014 р. порівняли ефективність і безпеку 3 пероральних противірусних препаратів (ацикловіру, фамцикловіру і валацикловіру), які були призначені для запобігання рецидивам генітального герпесу в невагітних жінок. Зробили висновок про низьку якість доказів того, що супресивна противірусна терапія ацикловіром, валацикловіром або фамцикловіром пацієнтів, які мають щонайменше 4 рецидиви генітального герпесу на рік, зменшує кількість осіб із принаймні одним рецидивом порівняно з плацебо. Метааналіз не показав переваги одного з препаратів. Доза, яку використовують у проаналізованих дослідженнях, становила від 400 мг до 800 мг на добу для ацикловіру, від 250 мг до 1000 мг на добу для валацикловіру, від 125 мг до 750 мг на добу для фамцикловіру. Не було чітких доказів залежності дози й ефекту для будь-якого препарату. Тривалість супресивного лікування становила від 2 до 12 місяців [27].

Кокранівський огляд 2016 року стосувався ефективності лікування першого епізоду ГГ ацикловіром. Дані свідчать, що пероральний і внутрішньовенний ацикловір може бути ефективним для зменшення кількості симптомів у пацієнтів із першим епізодом ГГ. Пероральний

валацикловір показав аналогічний до ацикловіру вплив на тривалість симптомів. Не було жодних доказів, що будь-яке лікування скорочувало час між епізодами в осіб із ГГ. Є докази, що оцінюють як докази низької якості, але це частково пояснюється поганою звітністю про здійснені дослідження, більшість яких тривала з 1980-х років, і спосіб повідомлень про дослідження того часу не дає змогу адекватно оцінити якість досліджень. Нині немає доказів, що місцевий ацикловір зменшує симптоми. Немає також відомостей про те, що місцеві методи лікування циклосоновим кремом, кремом карбеносолону натрію, аденозинарабінозидом, ідоксуридином порівняно з плацебо зменшували тривалість симптомів в осіб із першим епізодом герпесу [28].

Отже, проаналізувавши міжнародні настанови, рекомендовані до впровадження українськими лікарями, можна визначити принципи лікування ГГ:

- при первинному епізоді ГГ необхідно призначати протівірусну терапію одним із 3 аналогів нуклеозидів (ацикловір, валацикловір, фамцикловір), вибір препарату залежатиме від фінансових можливостей і комплаєнсу пацієнта;

- тривалість терапії в середньому становить від 5 до 10 діб;

- пацієнти з ВІЛ-інфекцією потребуватимуть збільшення дозування препаратів порівняно зі стандартними схемами за наявності імуносупресії;

- у разі рецидивного герпесу пацієнтам слід запропонувати епізодичну та супресивну терапію;

- для лікування епізодів рецидивного герпесу валацикловіром варто обирати дозування, враховуючи кількість рецидивів;

- немає доказів, що місцевий ацикловір зменшує симптоми;

- ВІЛ-інфікованим жінкам із ГГ, що рецидивує, слід пропонувати щоденно супресивні дози ацикловіру (400 мг тричі на день), починаючи з 32 тижнів вагітності;

- найбільш вивчений препарат для лікування вагітних і дітей – ацикловір;

- жінкам з анамнезом рецидивного ГГ для запобігання виникненню герпетичних висипань на момент пологів можна рекомендувати супресивну терапію з 36 тижня вагітності (при ВІЛ-інфекції – з 32 тижня);

- якщо на момент пологів відсутні герпетичні висипання, то для кесаревого розтину показань немає;

- найбільш вивченим препаратом для супресивної протівірусної терапії є ацикловір (Ib, A). При тривалому застосуванні немає накопичувальної токсичності та ураження органів. Коригування дози потрібне лише в разі наявності важких захворювань нирок;

- для пацієнтів, які мають <10 рецидивів на рік, валацикловір у дозі 500 мг 1 раз на добу буде достатньо ефективним; хворим, які мають понад 10 рецидивів, слід призначити валацикловір у дозі 250 мг 2 р/д або 1 г 1 р/д.

Аналіз сучасної фахової літератури показав, що протягом останніх 10 років майже не здійснювали дослідження ефективності інтерферонотерапії при герпесвірусних інфекціях. У роботі K. R. Wilhelmus (2015) показано ефективність застосування інтерферону у формі очних крапель при герпетичному ураженні рогівки. Комплексне використання інтерферону та протівірусного препарату може бути ефективнішим,

ніж протівірусний препарат. Якість доказів є помірною та низькою [29].

Індуктори інтерферонів також мають дуже обмежену доказову базу при ГГ, незважаючи на широке застосування в клінічній практиці в пострадянських країнах. Більшість інтерферогенів, що наявні на фармацевтичному ринку, не проходили необхідних досліджень, які відповідали б вимогам доказової медицини. Шперлінг І. О. і співавт. вивчили ефективність кількох індукторів інтерферону в жінок із рецидивним ГГ як додаткового лікування до ацикловіру. Доведено активацію продукції прозапальних цитокинів, альфа-інтерферонів, фактора некрозу пухлини-альфа і гамма-інтерферону, що супроводжувалося позитивним клінічним ефектом [30].

У дослідженні, яке здійснене В. С. Кочено та співавт. (2018), показано: додаткове застосування індукторів синтезу ендогенних альфа- і гамма-інтерферонів й активаторів системи природних кілерів у комплексній профілактиці вроджених герпесвірусних інфекцій у жінок із групи ризику забезпечувало відсутність реактивації герпесвірусів під час вагітності. Результати свідчать про значущу імунорегувальну дію апробованого імунотропного препарату та дієву профілактику вроджених інфекцій на етапі планування вагітності в жінок, в яких через наявність серологічних і/або молекулярно-генетичних маркерів реактивації названих хронічних інфекцій був високий ризик внутрішньоутробного ураження плода [31].

Незважаючи на збільшення кількості клінічних повідомлень про позитивний ефект внутрішньовенних імуноглобулінів, які є замісною терапією у хворих із гуморальним імунodefіцитом, що підтримують ауто-толерантність, гальмують аутоімунні захворювання завдяки наявності антиідіотипових антитіл, ефективність їхнього застосування з позицій доказової медицини не доведено [32–35].

Раннє призначення імунотерапії, що здатна скоротити необхідний термін використання протівірусних засобів, не передбачене чинними рекомендаціями.

Висновки

1. Підсумовуючи відомості фахової літератури, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, необхідно наголосити, що лікування ГГ має бути достатньо активним і тривалим. Потрібно враховувати чутливість різних видів герпесвірусів до етіотропних засобів, особливості імунної відповіді пацієнта.

2. Важливою складовою сучасного лікування хворих на герпетичну інфекцію залишаються ациклічні аналоги нуклеозидів. Рандомізовані дослідження показали, що 3 протівірусні препарати (ацикловір, валацикловір і фамцикловір) – клінічно ефективні. Системні протівірусні препарати частково контролюють симптоми генітального герпесу при первинних і рецидивних епізодах, а також є ефективними у разі призначення як супресивної терапії.

3. Враховуючи хронічний рецидивний характер цих інфекцій, їхні ускладнення та наслідки, можливе поєднане застосування замісної імунотерапії разом з етіотропними протівірусними препаратами, хоча нині доказова база щодо застосування імуноглобулінів при ГГ

є недостатньою. Кінцевою метою лікування має бути не тільки пригнічення репродукції вірусу, але і встановлення необхідного контролю над патогеном із боку імунної системи хворого.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 21.03.2019

Після доопрацювання / Revised: 17.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2020

Відомості про авторів:

Матейко Г. Б., д-р мед. наук, професор, зав. каф. дитячих інфекційних хвороб, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Веприк Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. дитячих інфекційних хвороб, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Горбаль Н. Б., асистент каф. дитячих інфекційних хвороб, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Mateiko H. B., MD, PhD, DSc, Head of the Department of Children Infectious Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Veprik T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Children Infectious Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Horbal N. B., MD, Assistant of the Department of Children Infectious Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Матейко Г. Б., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. детских инфекционных болезней, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Веприк Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. детских инфекционных болезней, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Горбаль Н. Б., ассистент каф. детских инфекционных болезней, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 : наказ МОЗ України від 29.12.2016 № 1422. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-17>
- [2] Як впроваджувати нові клінічні протоколи: інструкція для лікарів 1/4. МОЗ України. 2017. URL : <http://moz.gov.ua/article/for-medical-staff/jak-vprovadzhuvaty-novi-klinichni-protokoli-instrukcija-dlja-likariv>
- [3] Дуда О. К., Краснов М. І., Козько В. М. Герпетична та герпесвірусна інфекція. Київ : НМАПО, 2015. 96 с.
- [4] Інфекційні хвороби : підручник / за ред. О. А. Голубовської. К. : ВСВ «Медицина», 2012. 728 с.
- [5] Sen P., Barton S. E. Genital herpes and its management. *BMJ*. 2007. Vol. 334. Issue 7602. P. 1048-1052. <https://doi.org/10.1136/bmj.39189.504306.55>
- [6] Genital HSV Infections. *Centers for Disease Control and Prevention*. 2015. URL : <https://www.cdc.gov/std/tg2015/herpes.htm>
- [7] Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases / eds. : D. W. Kimberlin, M. T. Brady, M. A. Jackson, S. S. Long. 31st ed. Itasca : American Academy of Pediatrics. 2018. 1213 p.
- [8] WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus. Geneva: WHO Press. 2016. 48 p. URL : <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/genital-HSV-treatment-guidelines/en/>
- [9] 2017 European guidelines for the management of genital herpes / R. Patel et al. *International Journal of STD & AIDS*. 2017. Vol. 28. Issue 14. P. 1366-1379. <https://doi.org/10.1177/0956462417727194>
- [10] 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes / R. Patel et al. *International Journal of STD & AIDS*. 2015. Vol. 26. Issue 11. P. 763-776. <https://doi.org/10.1177/0956462415580512>
- [11] Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Management of Genital Herpes in Pregnancy. RCOG. 17 October 2014. URL : <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/genital-herpes/>
- [12] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 82: Management of Herpes in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2007. Vol. 109. Issue 6. P. 1489-1498. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000263902.31953.3e>
- [13] Herpes. Australasian Sexual Health Alliance. 29 March 2018. URL : <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/herpes>
- [14] Single-Day, Patient-Initiated Famciclovir Therapy for Recurrent Genital Herpes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / F. Y. Aoki et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2006. Vol. 42. Issue 1. P. 8-13. <https://doi.org/10.1086/498521>
- [15] Valaciclovir versus aciclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. International Valaciclovir HSV Study Group / N. J. Bodsworth et al. *Genitourinary medicine*. 1997. Vol. 73. Issue 2. P. 110-116. <https://doi.org/10.1136/sti.73.2.110>
- [16] Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group / K. H. Fife et al. *Sexually transmitted diseases*. 1997. Vol. 24. Issue 8. P. 481-486. <https://doi.org/10.1097/00007435-199709000-00007>
- [17] Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics / M. Reyes et al. *Archives of internal medicine*. 2003. Vol. 163. Issue 1. P. 76-80. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.1.76>
- [18] A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group / S. Safran et al. *The New England Journal of medicine*. 1991. Vol. 325. Issue 8. P. 551-555. <https://doi.org/10.1056/NEJM19910823250805>
- [19] Perkins N., Nisbet M., Thomas M. Topical imiquimod treatment of acyclovir-resistant herpes simplex disease: case series and literature review. *Sexually transmitted infections*. 2011. Vol. 87. Issue 4. P. 292-295. <https://doi.org/10.1136/sti.2010.047431>
- [20] Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery / L. L. Scott et al. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2002. Vol. 10. Issue 2. P. 71-77. <https://doi.org/10.1155/S1064744902000054>
- [21] Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series / S. G. Pinninti et al. *The Journal of pediatrics*. 2012. Vol. 161. Issue 1. P. 134-138.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.053>
- [22] Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 / J. D. Momper et al. *JAMA pediatrics*. 2013. Vol. 167. Issue 10. P. 926-932. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.465>
- [23] Acyclovir and Valaciclovir Pregnancy Registries. GSK *Pregnancy Registries*. URL : <http://pregnancyregistry.gsk.com/acyclovir.html>
- [24] Valaciclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women / W. W. Andrews et al. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006. Vol. 194. Issue 3. P. 774-781. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.051>
- [25] Hollier L. M., Wendel G. D. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008. Issue 1. P. CD004946. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004946.pub2>
- [26] Neonatal herpes infections in The Netherlands in the period 2006–2011 / S. Hemelaar, J. Poeran, E. Steegers, W. van der Meijden. *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014. Vol. 28. Issue 8. P. 905-909. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.937691>
- [27] Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients / L. Le Cleach et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Issue 8. P. CD009036. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009036.pub2>
- [28] Interventions for men and women with their first episode of genital herpes / R. Heslop, H. Roberts, D. Flower, V. Jordan. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 8. P. CD010684. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010684.pub2>
- [29] Wilhelmus K. R. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015. Issue 1. P. CD002898. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002898.pub5>
- [30] Шперлинг И. А., Венгеровский А. И., Шперлинг Н. В. Фармакологическая коррекция индукторами интерферона цитокинных нарушений при рецидивирующем генитальном герпесе. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010. Т. 73. № 8. С. 39-42. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2010-73-8-39-42>
- [31] Копча В. С., Ліпковська І. В., Шпікула Н. Г. Профілактика реактивації герпесвірусних інфекцій перед планованою вагітністю. *Запорозь-*

- ский медицинский журнал. 2018. Т. 20. № 4. С. 529-537. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135804>
- [32] Moulton L., Lortholary O. Intravenous immunoglobulins in infectious diseases: where do we stand? *Clinical Microbiology and Infection*. 2003. Vol. 9. Issue 5. P. 333-338. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00694.x>
- [33] Intravenous immunoglobulin for severe infections: a survey of Canadian specialists / K. B. Laupland et al. *Journal of Critical Care*. 2004. Vol. 19. Issue 2. P. 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2004.04.001>
- [34] Ferrara G., Zumla A., Maeurer M. Intravenous Immunoglobulin (IVIg) for Refractory and Difficult-to-treat Infections. *The American Journal of Medicine*. 2012. Vol. 125. Issue 10. P. 1036.e1-1036.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.023>
- [35] Веприк Т. В. Ефективність імуноглобулінотерапії у лікуванні ВІЛ-інфікованих з активними формами герпетичної інфекції. *Галицький лікарський вісник*. 2013. Т. 20. № 2. С. 29-31.
- ## References
- [1] Ministry of Health of Ukraine. (2016, December 29). *Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 28 veresnia 2012 roku № 751 [On Changes to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 28, 2012 No. 751 (No. 1422)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-17>
- [2] Ministry of Health of Ukraine. (2017, December 19). *Yak vprovadzhuvaty novi klinichni protokoly: instruktsiia dlia likariv 1/4 [How to implement new clinical protocols: instructions for doctors 1/4]*. MOZ Ukrainy. <http://moz.gov.ua/article/for-medical-staff/jak-vprovadzhuvaty-novi-klinichni-protokoli-instrukcija-dlja-likariv>
- [3] Duda, O. K., Krasnov, M. I., & Kozlov, V. M. (2015). *Herpetychna ta herpesvirusna infektsiia [Herpetic and herpesvirus infection]*. NMAPO. [in Ukrainian].
- [4] Holubovska, O. A. (Ed.). (2012). *Infektsiini khvoroby [Infectious diseases]*. VSV "Medytsyna". [in Ukrainian].
- [5] Sen, P., & Barton, S. E. (2007). Genital herpes and its management. *BMJ*, 334(7602), 1048-1052. <https://doi.org/10.1136/bmj.39189.504306.55>
- [6] *Genital HSV Infections*. (2015) Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/std/tg2015/herpes.htm>
- [7] Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Kimberlin, D. W., Brady, M. T., Jackson, M. A., & Long, S. S. (Eds.). (2018). *Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases* (31st ed.). American Academy of Pediatrics.
- [8] World Health Organization. (2016). *WHO Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus*. WHO Press. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/genital-HSV-treatment-guidelines/en/>
- [9] Patel, R., Kennedy, O. J., Clarke, E., Geretti, A., Nilsen, A., Lautenschlager, S., Green, J., Donders, G., van der Meijden, W., Gomberg, M., Moi, H., & Foley, E. (2017). 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *International Journal of STD & AIDS*, 28(14), 1366-1379. <https://doi.org/10.1177/0956462417727194>
- [10] Patel, R., Green, J., Clarke, E., Seneviratne, K., Abbt, N., Evans, C., Bickford, J., Nicholson, M., O'Farrell, N., Barton, S., FitzGerald, M., & Foley, E. (2015). 2014 UK national guideline for the management of anogenital herpes. *International Journal of STD & AIDS*, 26(11), 763-776. <https://doi.org/10.1177/0956462415580512>
- [11] Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. (2014, October 17). *Management of Genital Herpes in Pregnancy*. RCOG. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/genital-herpes/>
- [12] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. (2007). ACOG Practice Bulletin No. 82: Management of Herpes in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 109(6), 1489-1498. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000263902.31953.3e>
- [13] Australasian Sexual Health Alliance. (2018, March 29). *Herpes*. Australian STI Management Guidelines. <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/herpes>
- [14] Aoki, F. Y., Tyring, S., Diaz-Mitoma, F., Gross, G., Gao, J., & Hamed, K. (2006). Single-Day, Patient-Initiated Famciclovir Therapy for Recurrent Genital Herpes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, 42(1), 8-13. <https://doi.org/10.1086/498521>
- [15] Bodsworth, N. J., Crooks, R. J., Borelli, S., Vejlsgaard, G., Paavonen, J., Worm, A. M., Uexkull, N., Esmann, J., Strand, A., Ingamells, A. J., & Gibb, A. (1997). Valaciclovir versus acyclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double blind clinical trial. International Valaciclovir HSV Study Group. *Genitourinary medicine*, 73(2), 110-116. <https://doi.org/10.1136/sti.73.2.110>
- [16] Fife, K. H., Barbarash, R. A., Rudolph, T., Degregorio, B., & Roth, R. (1997). Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sexually transmitted diseases*, 24(8), 481-486. <https://doi.org/10.1097/00007435-199709000-00007>
- [17] Reyes, M., Shaik, N. S., Graber, J. M., Nisenbaum, R., Wetherall, N. T., Fukuda, K., Reeves, W. C., & Task Force on Herpes Simplex Virus Resistance. (2003). Acyclovir-resistant genital herpes among persons attending sexually transmitted disease and human immunodeficiency virus clinics. *Archives of Internal Medicine*, 163(1), 76-80. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.1.76>
- [18] Safrin, S., Crumpacker, C., Chatis, P., Davis, R., Hafner, R., Rush, J., Kessler, H. A., Landry, B., & Mills, J. (1991). A controlled trial comparing foscarnet with vidarabine for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex in the acquired immunodeficiency syndrome. The AIDS Clinical Trials Group. *The New England Journal of Medicine*, 325(8), 551-555. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108223250805>
- [19] Perkins, N., Nisbet, M., & Thomas, M. (2011). Topical imiquimod treatment of aciclovir-resistant herpes simplex disease: case series and literature review. *Sexually transmitted infections*, 87(4), 292-295. <https://doi.org/10.1136/sti.2010.047431>
- [20] Scott, L. L., Hollier, L. M., McIntire, D., Sanchez, P. J., Jackson, G. L., & Wendel, G. D. Jr. (2002). Acyclovir suppression to prevent recurrent genital herpes at delivery. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 10(2), 71-77. <https://doi.org/10.1155/S1064744902000054>
- [21] Pinninti, S. G., Angara, R., Feja, K. N., Kimberlin, D. W., Leach, C. T., Conrad, D. A., McCarthy, C. A., & Tolani, R. W. Jr. (2012). Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *The Journal of pediatrics*, 161(1), 134-138.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.12.053>
- [22] Momper, J. D., Mulugeta, Y., Green, D. J., Karesh, A., Krudys, K. M., Sachs, H. C., Yao, L. P., & Burckart, G. J. (2013). Adolescent dosing and labeling since the Food and Drug Administration Amendments Act of 2007. *JAMA pediatrics*, 167(10), 926-932. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.465>
- [23] *Acyclovir and Valacyclovir Pregnancy Registries*. (n.d.). GSK Pregnancy Registries. <http://pregnancyregistry.gsk.com/acyclovir.html>
- [24] Andrews, W. W., Kimberlin, D. F., Whitley, R., Cliver, S., Ramsey, P. S., & Deeter, R. (2006). Valacyclovir therapy to reduce recurrent genital herpes in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(3), 774-781. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.051>
- [25] Hollier, L. M., & Wendel, G. D. (2008). Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), Article CD004946. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004946.pub2>
- [26] Hemelaar, S., Poeran, J., Steegers, E., & van der Meijden, W. (2014). Neonatal herpes infections in The Netherlands in the period 2006-2011. *The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(8), 905-909. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.937691>
- [27] Le Cleach, L., Trinquad, L., Do, G., Maruani, A., Lebrun-Vignes, B., Ravaut, P., & Chosidow, O. (2014). Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and non-pregnant patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), Article CD009036. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009036.pub2>
- [28] Heslop, R., Roberts, H., Flower, D., & Jordan, V. (2016). Interventions for men and women with their first episode of genital herpes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), Article CD010684. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010684.pub2>
- [29] Wilhelmus, K. R. (2015). Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), Article CD002898. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002898.pub5>
- [30] Sperling, I. A., Vengerovskii, A. I., & Sperling, N. V. (2010). Farmakologicheskaya korektsiya induktorami interferona tsitokinovykh narushenii pri retsdiviruyushchem genital'nom gerpese [Use of interferon inducers for pharmacological correction of cytokine disturbances in patients with recurrent genital herpes]. *Eksperymental'naya i klinicheskaya farmakologiya*, 73(8), 39-42. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2010-73-8-39-42> [in Russian].
- [31] Kopcha, V. S., Lipkova, I. V., & Shpikula, N. H. (2018). Profilaktyka reaktivatsii herpesvirusnykh infektsii pered planovaniu vahitnistiu [Prophylaxis of herpetic infections reactivation before the planned pregnancy]. *Zaporozhye medical journal*, 20(4), 529-537. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135804> [in Ukrainian].
- [32] Moulton, L., & Lortholary, O. (2003). Intravenous immunoglobulins in infectious diseases: where do we stand? *Clinical Microbiology and Infection*, 9(5), 333-338. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00694.x>
- [33] Laupland, K. B., Boucher, P., Rotstein, C., Cook, D. J., & Doig, C. J. (2004). Intravenous immunoglobulin for severe infections: a survey of Canadian specialists. *Journal of Critical Care*, 19(2), 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2004.04.001>
- [34] Ferrara, G., Zumla, A., & Maeurer, M. (2012). Intravenous Immunoglobulin (IVIg) for Refractory and Difficult-to-treat Infections. *The American Journal of Medicine*, 125(10), Article 1036.e1-1036.e8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.01.023>
- [35] Veprik, T. V. (2013). Efektyvnist' imunohlobulinoterapii u likuvanni VIL-infikovanykh z aktyvnymy formamy herpetychnoi infektsii [Efficiency of Immunoglobulin Therapy in Treatment of HIV-Infected Patients with Active Forms of Herpetic Infection]. *Halyskyi liarskyi visnyk*, 20(2), 29-31. [in Ukrainian].

Сравнительный анализ карбомерных полимеров для фармацевтической и косметической практики

Г. П. Кухтенко *^{A-D}, Т. В. Попова ^{A-D}, Е. В. Гладух ^{E,F}, А. С. Кухтенко ^{E,F}

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

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

Цель работы – учитывая широкий ассортимент карбомеров, технологий их изготовления, систем растворителей для синтеза, расхождений в наименовании и нормативном регулировании, возникает необходимость в систематизации этой группы вспомогательных веществ для фармацевтической и косметической промышленности.

Материалы и методы. В качестве материалов использовали данные официальных сайтов МЗ Украины, FDA и Lubrizol; фармакопеи США (USP/NF), Европы (Ph. Eur) и Японии (JPE); научные публикации. Использовали методы информационного поиска, систематизации теоретического и практического материала.

Результаты. В результате изучения официальной нормативной документации установлено, что фармакопея США (USP/NF) содержит монографии под названием «Carbomer Copolymer», «Carbomer Interpolymer» и «Carbomer Homopolymer», которые классифицируются на типы A, B, C, для полимеров, синтезированных без использования бензола, и монографии «Carbomer 934», «Carbomer 934P», «Carbomer 940», «Carbomer 941», «Carbomer 1342» для полимеров, синтезированных с использованием бензола. Фармакопея Европы (Ph. Eur) содержит монографию «Carbomers» общего характера, требованиям которой отвечают только полимеры «Carbomer Homopolymer» по USP/NF, синтезированные без использования бензола. Фармакопея Японии (JPE) содержит монографию «Carboxyvinyl Polymer», которая включает карбомеры, синтезированные как с использованием бензола, так и без.

При использовании карбомеров в фармацевтической разработке лекарственных средств в регистрационных материалах следует предоставлять результаты дополнительных исследований о соответствии качества фармакопейным показателям.

Выводы. Фармакопейным требованиям качества по USP/NF соответствуют торговые марки карбомеров Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol 5984 EP, Carbopol 934 NF, Carbopol 934P NF, Carbopol 940 NF, Carbopol 941 NF, Carbopol 1342 NF, Carbopol Ultrez 10 NF, Carbopol ETD 2020 NF, Pemulen TR-1 NF, PemulenTR-2 NF, NoveonAA-1 USP. Требованиям Европейской фармакопеи соответствуют лишь 6 торговых марок карбомеров: Carbopol71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol 5984 EP.

Ключевые слова:

карбомеры, карбополи, карбомерный гомополимер, карбомерный интерполимер, карбомерный сополимер, карбоксисвинил полимер.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 431-436

*E-mail: galinakukh@gmail.com

Порівняльний аналіз карбомерних полімерів для фармацевтичної та косметичної практики

Г. П. Кухтенко, Т. В. Попова, Є. В. Гладух, О. С. Кухтенко

Мета роботи – враховуючи широкий асортимент карбомерів, технологій їх виготовлення, систем розчинників для їхнього синтезу, розбіжностей у найменуваннях і нормативному регулюванні, виникає необхідність у систематизації цієї групи допоміжних речовин для фармацевтичної, косметичної практики.

Матеріали та методи. Як матеріали використовували інформацію з офіційних сайтів МОЗ України, FDA та Lubrizol; фармакопеї США (USP/NF), Європи (Ph. Eur) та Японії (JPE); наукові публікації. Користувалися методами інформаційного пошуку, систематизації теоретичного та практичного матеріалу.

Результати. У результаті вивчення офіційних нормативних документів встановили: фармакопея США (USP/NF) містить монографії під назвою «Carbomer Copolymer», «Carbomer Interpolymer» та «Carbomer Homopolymer», які класифікуються на типи A, B, C, для полімерів, що синтезовані без використання бензену, та монографії «Carbomer 934», «Carbomer 934P», «Carbomer 940», «Carbomer 941», «Carbomer 1342» для полімерів, синтезованих із використанням бензену. Фармакопея Європи (Ph. Eur) містить монографію «Carbomers» загального характеру, вимогам якої відповідають тільки полімери «Carbomer Homopolymer» за USP/NF, що синтезовані без використання бензену. Фармакопея Японії (JPE) містить монографію «Carboxyvinyl Polymer», яка включає карбомери, що синтезовані і з використанням бензену, і без такого.

У разі використання карбомерів у фармацевтичній розробці лікарських засобів у реєстраційних матеріалах слід надавати результати додаткових досліджень відповідності якості фармакопейним показникам.

Висновки. Фармакопейним вимогам якості за USP/NF відповідають торгові марки карбомерів Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol5984 EP, Carbopol 934 NF, Carbopol 934P NF, Carbopol 940 NF, Carbopol 941 NF, Carbopol 1342 NF, Carbopol Ultrez 10 NF, Carbopol ETD 2020 NF, Pemulen TR-1 NF, PemulenTR-2 NF, NoveonAA-1 USP. Вимогам Європейської фармакопеї відповідають лише 6 торгових марок карбомерів: Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol 5984 EP.

Ключові слова:

карбомери, карбополи, карбомерний гомополимер, карбомерний интерполимер, карбомерний сополимер, карбоксисвинил полимер.

Запорозький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 3(120). С. 431-436

Key words:

carbomers, carbopols, carbomer homopolymer, carbomer interpolymer, carbomer copolymer, carboxyvinyl polymer.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (3), 431-436

Comparative analysis of carbomer polymers for pharmaceutical and cosmetic practice

H. P. Kukhtenko, T. V. Popova, Ie. V. Gladukh, O. S. Kukhtenko

The aim. Given the wide range of carbomers, their manufacturing technologies, solvent systems for their synthesis, differences in name and regulation, there is a need to systematize this group of excipients for the pharmaceutical and cosmetic industries. When using carbomers in the pharmaceutical development of medicines, the results of additional studies on the compliance of quality with pharmacopoeial indicators should be provided in registration materials.

Materials and methods. As materials used were data from the official websites of the Ministry of Health of Ukraine, the FDA and Lubrizol; Pharmacopoeias of the United States (USP/NF), Europe (Ph. Eur) and Japan (JPE); scientific publications. Methods of information retrieval, systematization of theoretical and practical material were used.

Results. As a result of studying the official regulatory documents it has been found that the US Pharmacopoeia (USP/NF) contains monographs called "Carbomer Copolymer", "Carbomer Interpolymer" and "Carbomer Homopolymer", which are classified into types A, B, C for polymers synthesized without the use of benzene, and monographs "Carbomer 934", "Carbomer 934P", "Carbomer 940", "Carbomer 941", "Carbomer 1342" – for polymers synthesized using benzene. The Pharmacopoeia of Europe (Ph. Eur) contains a monograph "Carbomers" of a general nature, the requirements of which are met only in "Carbomer Homopolymer" polymers synthesized without the use of benzene by USP/NF. The Japan Pharmacopoeia (JPE) contains the monograph "Carboxyvinyl Polymer", which includes carbomers synthesized both with and without benzene.

Conclusions. The USP/NF pharmacopoeial quality requirements are met in the trademarks of carbomers: Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol 5984 EP, Carbopol 934 NF, Carbopol 934P NF, Carbopol 940 NF, Carbopol 941 NF, Carbopol 1342 NF, Carbopol Ultrez 10 NF, Carbopol ETD 2020 NF, Pemulen TR-1 NF, Pemulen TR-2 NF, Noveon AA-1 USP. Only 6 brands of carbomers meet the requirements of the European Pharmacopoeia: Carbopol 71G NF, Carbopol 971P NF, Carbopol 974P NF, Carbopol 980 NF, Carbopol 981 NF, Carbopol 5984 EP.

По состоянию на июль 2019 г., согласно данным Государственного реестра лекарственных средств и Нормативно-директивным документам МЗ Украины, на фармацевтическом рынке Украины насчитывается около 100 наименований лекарственных препаратов, которые изготавливают в форме геля [14,15]. Эти препараты представлены различными фармакотерапевтическими группами, лидеры среди которых – средства, применяемые местно при суставной и мышечной боли, нестероидные противовоспалительные средства для местного применения (АТХ М02А), ангиопротекторы (АТХ С05), противогрибковые препараты для местного применения (D01А), местные средства для лечения акне (D10А), противоотечные и другие препараты для местного применения при заболеваниях полости носа (R01А) [4,14].

Из общего количества лекарственных средств в форме геля более 80 % наименований производят на карбомерных носителях различной модификации (карбопол). В остальных зарегистрированных гелевых лекарственных препаратах используют производные целлюлозы: гидроксиэтилцеллюлоза (препараты «Катаджел с лидокаином», «Жолисан», «Хитозан-Гента»), оксиэтилцеллюлоза («Галазолин»), гипромеллоза («Виброцил», «Диклак гель», «Финалгель»), их сочетание – гидроксиэтилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу («Олфен гель»), комбинации полоксамера с карбомером («Эффезел», «Белакне», «Долгит гель», «Пантестин-Дарница»). Среди гелеобразователей природного (микробиологического) происхождения используют кантановую камедь («Контрактубекс»), для создания липофильных гелевых композиций (олеогелей) – кремния диоксид коллоидный («Простин Е2») [14–16].

Широкому применению именно карбомеров при создании новых фармацевтических композиций способствует ряд их преимуществ по сравнению с другими гелеобразователями: они обеспечивают высокие показатели вязкости дисперсных систем при низких значениях концентрации, устойчивость при изменении

температур, стабильный уровень вязкости при широком диапазоне значений рН, высокую микробиологическую и коллоидную стабильность и др. [5] Производителем карбомеров мирового масштаба является корпорация «Lubrizol» (США), которая обеспечивает потребности всех отраслей промышленности.

Цель работы

Учитывая широкий ассортимент карбомеров, технологий их изготовления, расхождений в наименовании и нормативном регулировании, возникает необходимость в обобщении накопленных сведений относительно этих веществ для фармацевтической и косметической промышленности.

В качестве материалов использовали данные Государственного реестра лекарственных средств Украины, Нормативно-директивных документов МЗ Украины, Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, Inactive Ingredient Guide), «Lubrizol», а также фармакопеи США (USP/NF), Европы (Ph. Eur) и Японии (JPE), научные публикации. При подготовке материала использовали методы информационного поиска, систематизации теоретического и практического материала, сравнительного и описательного обобщения.

Карбомеры (Carbomers) – группа синтетических высокомолекулярных полимеров акриловой кислоты, сшитых аллиловым эфиром сахарозы или пентаэритритолом. Карбомеры разделяют на 5 групп, основные отличия между полимерами связаны с типом заместителя и плотностью сшивки, а также с наличием гидрофобных сомономеров [9,10]:

– Carbopol™ homopolymers – полимер акриловой кислоты, кросс-сшитый с аллилсахарозой или аллилпентаэритритолом.

– Carbopol™ copolymers – полимер акриловой кислоты и C₁₀-C₃₀ алкилакрилата, кросс-сшитый с аллилпентаэритритолом.

Таблица 1. Типы полимеров и их нормативный статус (Global Regulatory Status)

Торговое название	Растворитель	Фармакопейное название			Орально/Наружно	Вязкость, Па · с (0,5 % при pH 7,5)
		США / Национальный Формуляр (USP/NF)	Европа (Ph. Eur.)	Япония (JPE)		
Carbopol™ Polymers						
71G NF	Этилацетат	Carbomer Homopolymer Type A, предыдущее USP/NF название Carbomer 941	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	+/+	4,000–11,000
971P NF	Этилацетат	Carbomer Homopolymer Type A, предыдущее USP/NF название Carbomer 941	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	+/+	4,000–11,000
974P NF	Этилацетат	Carbomer Homopolymer Type B, предыдущее USP/NF название Carbomer 934P	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	+/+	29,400–39,400
980 NF	Смесь растворителей ¹	Carbomer Homopolymer Type C, предыдущее USP/NF название Carbomer 940	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	-/+	40,000–60,000
981 NF	Смесь растворителей ¹	Carbomer Homopolymer Type A, предыдущее USP/NF название Carbomer 941	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	-/+	4,000–10,000
5984 EP	Смесь растворителей ¹	Carbomer Homopolymer Type B, предыдущее USP/NF название Carbomer 934	Carbomers	Carboxyvinyl Polymer	-/+	30,500–39,400
Carbopol™ Polymers						
934 NF	Бензол	Carbomer 934	–	Carboxyvinyl Polymer	-/+	30,500–39,400
934P NF	Бензол	Carbomer 934P	–	Carboxyvinyl Polymer	+/+	29,400–39,400
940 NF	Бензол	Carbomer 940	–	Carboxyvinyl Polymer	-/+	40,000–60,000
941 NF	Бензол	Carbomer 941	–	Carboxyvinyl Polymer	-/+	4,000–10,000
1342 NF	Бензол	Carbomer 1342	–	–	-/+	9,500–26,500 ²
Pemulen™ Polymers						
TR-1 NF	Смесь растворителей ¹	Carbomer Copolymer Type B	–	–	-/+	10,000–26,500 ²
TR-2 NF	Смесь растворителей ¹	Carbomer Copolymer Type A	–	-/+	–	4,500–13,500 ²
Carbopol™ Polymers						
ETD2020NF	Смесь растворителей ¹	Carbomer Interpolymer Type B	–	–	-/+	47,000–77,000 ²
Ultrez 10 NF	Смесь растворителей ¹	Carbomer Interpolymer Type A	–	–	-/+	45,000–65,000
Noveon™ Polycarbophils						
AA-1 USP	Этилацетат	Polycarbophil	–	–	-/+	–

¹: систему растворителей получают с использованием циклогексана и этилацетата. ²: 1,0 % дисперсия карбомера.

– Carbopol™ interpolymers – карбомергомополимер или сополимер, содержащий блок сополимера полиэтиленгликоля и эфира с длинноцепочечным алкильным заместителем.

– Pemulen™ polymers – полимер акриловой кислоты, модифицированный длинноцепочечными акрилатными цепочками (C₁₀-C₃₀), кросс-сшитый с аллилпентаэритритолом.

– Noveon™ polycarbophil – полимер акриловой кислоты, кросс-сшитый с дивинилгликолем.

Ассортиментный ряд карбомеров Carbopol™ насчитывает более 40 наименований, которые используются и в фармацевтической, и в косметической промышленности, а также при изготовлении бытовых средств. На некоторые полимеры существуют монографии в фармакопеях США (USP/NF), Европы (Ph. Eur.) и Японии (JPE). Следует отметить, что фирма-производитель карбомеров «Lubrizon» рекомендует использовать для фармацевтической отрасли карбомеры, на которые имеются фармакопейные монографии [1,6,7,9]. Перечень фармацевтических полимеров, их нормативный статус и краткая характеристика приведены в *таблице 1*.

Все полимеры, соответствующие требованиям монографий фармакопей, производят в соответствии со стандартами GMP, они доступны в широком ассортименте различных функциональных сортов, пригодных для приготовления разнообразных лекарственных форм. Впервые карбомеры описаны в 1955 г., со вре-

менем в технологию получения полимеров внесены многочисленные усовершенствования, удовлетворяющие потребности в рецептуре и улучшающие технологический процесс изготовления продуктов. Например, система растворителей, которая используется для синтеза фармацевтических и косметических полимеров, эволюционировала. В частности, «традиционные» полимеры синтезируют в бензоле, а более чистые в токсическом плане полимеры синтезируют или в этилацетате, или в смеси растворителей этилацетата и циклогексана [12]. Кроме того, полимеры Carbopol™ ETD и Carbopol™ Ultrez обеспечивают большую универсальность при использовании в технологии приготовления гелей благодаря улучшенной легкости диспергирования (ETD – Easier to Disperse).

В связи с нормативными ограничениями на использование бензола в фармацевтических препаратах корпорация «Lubrizon» рекомендует использовать полимеры, полимеризованные или в этилацетате, или в смеси растворителей этилацетата и циклогексана [12]. Карбомеры с индексом «Р» могут быть использованы при изготовлении лекарств, предназначенных для внутреннего применения и аппликаций на слизистые оболочки.

Разногласия между названиями фармацевтических полимеров в фармакопеях США (USP/NF), Европы (Ph. Eur.) и Японии (JPE) и их торговыми названиями – источник несоответствий, так как обозначение NF Carbomer исторически относится к более чем одному

Таблица 2. Ассортимент лекарственных средств в форме геля, изготовленных с использованием карбомеров

Заявленное название полимера в составе лекарственного средства	Название лекарственного средства, изготовленного в форме геля (страна-производитель)
Карбомер	Белакне (Хорватия), Биофриз (США), Валусал (Эстония), Гепатромбин (Сербия), Ламизил дерма гель, Фенистил гель (Швейцария), Мирвасо (Франция), Наклофен (Словения), Троксевазин (Болгария), Метронидазол дента (Армения), Фузидерм (Иордания), Дип Рилиф (Великобритания), Фунготербин (РФ), Диклак липогель, Кетонал, Ревмагель, Траумель С, Тромбоцид (ФРГ), Напроксен, Ультрафастин, Флуцинар (Польша), Кетопрофен-Кредофарм, Кеторол гель, Кетум гель (Индия), Фастум гель (Италия), Эдермик, Форт гель, Эсфатил, Метровиолдента, Гель гепариновый, Дентагель, Лиогель 1000, Веногепанол, Диклофен гель, Индовенол, Пантевенол, Альгозан, Диклофенак, Прожестин, Троксерутин, Фастофен, Гепарин-Дарница, Бифонал-Здоровье, Грипоцитрон Ринис-Здоровье, Диклофенак-Здоровье, Камидент-Здоровье, Кетогель-Здоровье, Лиотромб 1000 – Здоровье (Украина)
Карбомер 934	Троксевенол (Украина), Флаמידез гель (Индия)
Карбомер 934P	Диклосан, Диофлан (Украина), Метродент (Индия)
Карбомер 940	Диклофенак натрия (Украина), Лиотон-100 гель (Италия), Неофен белупо плюс (Хорватия), Метрогил, Нимид, Фаниганфаст, Кандид, Метрогил вагинальный гель (Индия)
Карбомер 974P	Экзифин (Индия), Офтагель (ФРГ), Офтагель Уно (Франция), Ламикон-Дермгель (Украина)
Карбомер 980	Артрокол (Румыния), Веред амакс (ФРГ), Эстрогель, Прожестожель (Франция), Сиккапос (Италия), Нимедар-Дарница, Ремисид-Дарница, Троксерутин-Дарница, Фитобене, Диклофенак-Виола (Украина)
Карбомер ultrez 21 полимер	Ноби гель (Украина)
Карбомерный интреполимер	Азогель (Украина)
Карбомерный гомополимер тип С	Диклоран плюс, Метрогилдента (Индия)

продукту Carborol™, между которыми есть химическое сходство (например, Carbomer 940, применяемый к полимеру Carborol™ 940 NF и полимеру Carborol™ 980 NF). Чтобы свести к минимуму эти несоответствия, разработаны монографии для разделения карбомеров, которые производятся без использования бензола. В апреле 2002 г. монография «Carbomer Copolymer» и «Carbomer Interpolymer» вошли в USP 25-NF 20. Впоследствии (1 января 2006 г.) монография «Carbomer Homopolymer» вступила в силу в USP 29-NF 24 с опозданием на дату реализации с 1 января 2011 года. Каждая из этих монографий и последующие монографии USP 32-NF 27 (2009 г.), USP 36-NF 31 (2013 г.) включают 3 категории карбомеров (типы А, В и С), которые отличаются только диапазоном вязкости [1,5,10,11].

Монография «Carbomer Copolymer» в USP/NF представлена торговыми продуктами Remulen™ TR-1 NF и Remulen™ TR-2 NF; монография «Carbomer Interpolymer» – полимерами Carborol™ Ultrez 10 NF и Carborol™ ETD 2020 NF; монография «Polycarbophil» – полимером Noveon™ AA-1 USP. Наиболее многочисленна монография «Carbomer Homopolymer», которая регламентирует параметры качества полимеров Carborol 71G NF Polymer, Carborol 971P NF Polymer, Carborol 981 NF Polymer, Carborol 974 NF Polymer, Carborol 5984 EP Polymer, Carborol 980 NF Polymer [13].

В отличие от Национального формуляра Фармакопеи США (USP/NF) Европейская фармакопея не классифицирует полимеры, монография «Carbomers» носит общий характер и регламентирует качество полимеров, изготовленных без использования бензола [2]. В списке японских фармацевтических вспомогательных веществ (JPE) гомополимеры Carborol™ обозначены как карбоксивиниловые полимеры.

Европейская фармакопея в монографии на карбомеры регламентирует наличие свободной акриловой кислоты (не более 0,25 %, жидкостная хроматография), бензола (не более 2 ppm млн⁻¹, газовая хроматография), тяжелых металлов (не более 20 ppm млн⁻¹), сульфатной золы (не более 4 % в 1 г навески), а также потерю в массе при высушивании (не должна превышать 3 % из 1 г навески) [2].

Из-за широкого перечня торговых продуктов Carborol™ перед специалистами часто возникает вопрос, какие именно карбомеры можно использовать при разработке новых лекарственных средств, если руководствоваться Европейской фармакопеей. Ответ на этот вопрос можно найти на официальном сайте корпорации «Lubrizol»: требованиям Ph. Eur. 8 соответствуют полимеры «Carbomer Homopolymer», то есть торговые марки Carborol 71G NF Polymer, Carborol 971P NF Polymer, Carborol 981 NF Polymer, Carborol 974 NF Polymer, Carborol 5984 EP Polymer, Carborol 980 NF Polymer [7].

Анализ компонентного состава гелевых лекарственных средств, зарегистрированных в Украине, свидетельствует, что большинство производителей указывают в составе фармацевтического препарата общее название «карбомер» без уточнения типа карбомерного полимера (табл. 2). Сложившуюся ситуацию можно рассмотреть через призму приказа № 339 от 19.06.2007 г. «Об утверждении Перечня названий вспомогательных веществ и красителей, входящих в состав лекарственных средств», который сформирован на основе вспомогательных веществ, описанных в Государственной Фармакопее Украины, Европейской и ведущих фармакопей мира, а также входящих в Руководство по вспомогательным веществам Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration, Inactive Ingredient Guide) [3]. В ходе экспертизы регистрационных материалов на лекарственные средства и изменений к ним, представленных заявителем при выписке регистрационных удостоверений на лекарственные средства, руководствуются требованиями настоящего приказа [15].

В приказе № 339 приведено название «карбомер» со ссылкой на фармакопеи Ph. Eur., USP/NF, Ph. Br. и FDA IIG, а также «карбомерный гомополимер», «карбомерный интерполимер» и «карбомерный сополимер» со ссылкой на USP/NF [15]. Ввиду давности приказа (2007 г.) и накопления новых сведений о различных функциональных модификациях карбомеров целесообразно более информативно указывать в составе лекарственного средства название в соответствии с тре-

бованиями USP/NF, а именно «карбомерный гомополимер», «карбомерный интерполимер» или «карбомерный сополимер» с указанием типа А, В или С для полимеров без использования бензола в качестве растворителя полимеризации, или «Carbomer 934», «Carbomer 934», «Carbomer 940», «Carbomer 941», «Carbomer 1342» для полимеров, полученных с использованием бензола. Данные *таблицы 2*, свидетельствует об отличии названий карбомеров от современных нормативных требований [14,15].

Учитывая отсутствие монографии на карбомеры в ГФУ 2.0, при оформлении регистрационного досье на лекарственное средство ссылаются на ведущие фармакопей мира. Согласно Европейской фармакопее (Ph. Eur.), в составе лекарственного средства может быть приведено общее название «карбомер», но следует понимать, что требованиям этой монографии соответствуют 6 торговых марок полимеров: Carbopol™ 71G NF, Carbopol™ 971P NF, Carbopol™ 981 NF, Carbopol™ 974P NF, Carbopol™ 5984 EP, Carbopol™ 980 NF.

Согласно Фармакопее США, в состав лекарственного средства для полимеров, полученных без использования бензола, необходимо приводить такие названия: «карбомерный гомополимер тип А», «карбомерный гомополимер тип В», «карбомерный гомополимер тип С», «карбомерный интерполимер тип А», «карбомерный интерполимер тип В», «карбомерный сополимер тип А», «карбомерный сополимер тип В», а для полимеров, полимеризованных в бензоле, – «карбомер 934», «карбомер 934», «карбомер 940», «карбомер 941», «карбомер 1342». Под названием «карбомерный гомополимер тип А» используют торговые продукты Carbopol™ 71G NF, Carbopol™ 971P NF, Carbopol™ 981 NF; «карбомерный гомополимер тип В» – Carbopol™ 974P NF, Carbopol™ 5984 EP; «карбомерный гомополимер тип С» – Carbopol™ 980 NF; «карбомерный интерполимер тип А» – Carbopol™ Ultrez 10 NF; «карбомерный интерполимер тип В» – Carbopol™ ETD 2020 NF; «карбомерный сополимер тип А» – Remulen™ TR-1 NF; «карбомерный сополимер тип В» – Remulen™ TR-2 NF [13].

Ассортиментный ряд карбомеров на рынке исчисляется не только фармацевтическими карбомерами, на которые разработаны фармакопейные монографии. Корпорация «Lubrizol» представляет линейку карбомеров косметического назначения по уходу за кожей и волосами, ассортимент полимеров приведен в *таблице 3* [6]. Компания рекомендует использовать фармацевтические карбомеры для технологии изготовления косметических средств. В случае использования нефармацевтических карбомеров при фармацевтической разработке лекарственных средств в регистрационных материалах следует предоставлять результаты дополнительных исследований о соответствии качества фармакопейным показателям.

В портфеле компании «Lubrizol» есть и полимеры, предназначенные для разработки бытовых средств: Carbopol® 674 polymer, Carbopol® 676 polymer, Carbopol® 690 polymer, Carbopol® 691 polymer, Carbopol® Aqua 30 polymer, Carbopol® Aqua CC polymer, Carbopol® ETD 2623 polymer, Carbopol® ETD 2691 polymer, Carbopol® EZ-2 polymer, Carbopol® EZ-3 polymer, Carbopol® EZ-4 polymer, Carbopol® EZ-5 polymer [8].

Таблица 3. Торговое название и INCI-название нефармацевтических полимеров

Торговое название	INCI-название
Carbopol® 1382 polymer	Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer
Carbopol® 2984 polymer	Carbomer
Carbopol® Aqua SF-1 OS polymer	AcrylatesCopolymer
Carbopol® Aqua SF-1 polymer	AcrylatesCopolymer
Carbopol® Aqua SF-2 polymer	Acrylates Crosspolymer-4
Carbopol® Aqua SF-3 polymer	AcrylatesCopolymer
Carbopol® Clearpolymer	Carbomer
Carbopol® ETD 2050 polymer	Carbomer
Carbopol® SC-200 polymer	Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer
Carbopol® SC-500 polymer	Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer
Carbopol® Silk 100 polymer	Carbomer
Carbopol® SMART 1000 polymer	Acrylates / Beheneth-25 Methacrylate / HEMA Crosspolymer
Carbopol® SMART 2000 polymer	Acrylates / Beheneth-25 Methacrylate / HEMA Crosspolymer-2
Carbopol® SMART 3000 polymer	Acrylates / Beheneth-25 Methacrylate / HEMA Crosspolymer-2
Carbopol® Style 2.0	Carbomer
Carbopol® Ultrez 20 polymer	Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer
Carbopol® Ultrez 21 polymer	Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkyl Acrylate Crosspolymer
Carbopol® Ultrez 30 polymer	Carbomer

Выводы

1. Проанализировали нормативное регулирование карбомерных полимеров фармакопеями США, Европы, Японии и Украины. Определена разница в структуре фармакопейных монографий на карбомеры, в фармакопейных и торговых названиях карбомеров.

2. Проанализирован компонентный состав лекарственных препаратов в форме геля и установлены некоторые несоответствия в названиях карбомерных полимеров с нормативными.

3. Отмечено несовершенное нормативное регулирование использования карбомеров в фармацевтической практике соответствующими регуляторными органами Украины, а также недостаток информированности специалистов фармации об использовании фармацевтических карбомеров при фармацевтической разработке лекарственных средств в форме геля.

Перспективы дальнейших исследований. Планируется разработка оригинального лекарственного средства в форме геля для лечения инсектной аллергии с использованием гелеобразующего вещества одного из фармацевтических карбомеров.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 04.11.2019

Після доопрацювання / Revised: 25.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 29.11.2019

Сведения об авторах:

Кухтенко Г. П., канд. фарм. наук, доцент
каф. технологий фармацевтических препаратов,
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,
Украина.

ORCID ID: [0000-0002-7914-8053](https://orcid.org/0000-0002-7914-8053)

Попова Т. В., аспирант каф. технологий фармацевтических
препаратов, Национальный фармацевтический университет,
г. Харьков, Украина.

ORCID ID: [0000-0003-2334-903X](https://orcid.org/0000-0003-2334-903X)

Гладух Е. В., д-р фарм. наук, професор каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-5739-9257](https://orcid.org/0000-0002-5739-9257)

Кухтенко А. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-4908-6717](https://orcid.org/0000-0003-4908-6717)

Відомості про авторів:

Кухтенко Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Попова Т. В., аспірант каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Гладух Е. В., д-р фарм. наук, професор каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Кухтенко О. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

Information about authors:

Kukhtenko H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Popova T. V., Postgraduate Student of the Department of Pharmaceutical Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Gladukh Ie. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Kukhtenko O. S., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Technology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Список литературы

- [1] Lubrizol. *Compendial Specifications. Applicable to Pharmaceutical Polymers*. Lubrizol Advanced Materials, Inc. 2013. URL : <https://docplayer.net/89257600-Compendial-specifications.html>
- [2] Carbomers. *European Pharmacopoeia*. 8th ed. / Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). Council of Europe. Strasbourg, 2013. Vol. 2. P. 1766-1768.
- [3] Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration. URL : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
- [4] Formulating Semisolid Products. *Pharmaceutical Bulletin*. 2011. Issue 21. P. 1-7.
- [5] Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. / eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. London : American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. 1216 p.
- [6] Product Finder. 28 product found. Lubrizol Beauty & Personal Care. URL : <https://www.lubrizol.com/Personal-Care/Products/Product-Finder>
- [7] Global Regulatory Status. Lubrizol Pharmaceuticals. URL : <https://www.lubrizol.com/Health/Pharmaceuticals/Regulatory/Global-Regulatory-Status>
- [8] Carbopol® Polymers. Lubrizol. URL : <https://www.lubrizol.com/Home-Care/Products/Carbopol-Polymers>
- [9] Pharmaceutical Excipients Guide. Lubrizol LifeSciences. Lubrizol Advanced Materials, Inc. July, 2017.
- [10] Pharmaceutical Polymers Typical Properties and Specifications. Lubrizol Advanced Materials, Inc. October, 2013.
- [11] Polymers for Pharmaceutical Application. *Pharmaceutical Bulletin*. 2011. Issue 1. P. 1-9.
- [12] Toxicology Studies and Regulatory Information *Pharmaceutical Bulletin*. 2011. Issue 2. P. 1-17.
- [13] USP 32 NF 27 : United States pharmacopoeia [and] national formulary. Supplement 1. United States Pharmacopoeial Convention. 2009. URL : <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-32-nf-27>
- [14] Державний реєстр лікарських засобів України. URL : <http://www.drz.com.ua>
- [15] Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленнями лікувально-профілактичних закладів : наказ МОЗ України від 15.01.2003 № 8. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03>

- [16] Гладух Е. В., Грубник И. М., Кухтенко Г. П. Влияние солюбилизатора ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло на структурно-механические свойства гелей карбопола. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10. № 3. С. 288-295. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113552>

References

- [1] (2013). *Lubrizol. Compendial Specifications. Applicable to Pharmaceutical Polymers*. Lubrizol Advanced Materials, Inc. <https://docplayer.net/89257600-Compendial-specifications.html>
- [2] Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). (2013). Carbomers. *European Pharmacopoeia* (8th ed., Vol. 2, pp. 1766-1768). Council of Europe.
- [3] Center for Drug Evaluation and Research, Office of Pharmaceutical Quality & Office of Policy for Pharmaceutical Quality. (2020, January 30). Inactive Ingredient Search for Approved Drug Products. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm>
- [4] Lubrizol. (2011, May 31). Formulating Semisolid Products. *Pharmaceutical Bulletin*, (21), 1-7.
- [5] Sheskey, P. J., Cook, W. G., & Cable, C. G. (Eds.). (2017). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (8th ed.). American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press.
- [6] Lubrizol. (n.d.). Product Finder. 28 product found. Lubrizol Beauty & Personal Care. <https://www.lubrizol.com/Personal-Care/Products/Product-Finder>
- [7] Lubrizol. (n.d.). Global Regulatory Status. Lubrizol Pharmaceuticals. <https://www.lubrizol.com/Health/Pharmaceuticals/Regulatory/Global-Regulatory-Status>
- [8] Lubrizol. (n.d.). Carbopol® Polymers. Lubrizol. <https://www.lubrizol.com/Home-Care/Products/Carbopol-Polymers>
- [9] Lubrizol LifeSciences. (2017, July). Pharmaceutical Excipients Guide. Lubrizol LifeSciences. Lubrizol Advanced Materials, Inc.
- [10] Lubrizol. (2013, October). Pharmaceutical Polymers Typical Properties and Specifications. Lubrizol Advanced Materials, Inc.
- [11] Lubrizol. (2011, May 31). Polymers for Pharmaceutical Application. *Pharmaceutical Bulletin*, (1), 1-9.
- [12] Lubrizol. (2011, May 31). Toxicology Studies and Regulatory Information *Pharmaceutical Bulletin*, (2), 1-17.
- [13] United States Pharmacopoeial Convention. (2009). *USP 32 NF 27: United States pharmacopoeia [and] national formulary. Supplement 1*. United States Pharmacopoeial Convention. <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-32-nf-27>
- [14] Ministry of Health of Ukraine (n.d.). *Derzhavnyi reestr likarskykh zasobiv Ukrainy* [State Register of Medicines of Ukraine]. <http://www.drz.kiev.ua>
- [15] Ministry of Health of Ukraine. (2003, January 15). *Pro zatverdzhennia perelikiv dopomizhnykh rechovyn ta barvnykiv, dozvolenykh dlia zastosuvannia u vyrobnytstvi likarskykh zasobiv, shcho (likarski zasoby) reiestruyutsia v Ukraini ta vyhotovliuutsia v aptechnykh umovakh za retseptamy likariv i zamovlenniamy likuvalno-profilaktychnykh zakladiv [On approval of lists of auxiliary substances and dyes authorized for use in the manufacture of medicinal products that (medicines) are registered in Ukraine and are made in pharmacy conditions on prescriptions of doctors and orders of medical and preventive establishments (No. 8)]*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03>
- [16] Gladukh, Ye. V., Grubnik, I. M., & Kukhtenko, H. P. (2017). Vliyanie solyubilizatora PEG-40 gidrogenizirovannoe kastrovoe maslo na strukturno-mekhanicheskie svoistva gelei karbopola [Influence of solubilizer PEG-40 hydrogenated castor oil on carbopol gels' structural-mechanical properties]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 10(3), 288-295. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.3.113552> [in Russian].