

ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X
UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
ВИДАННЯ

УКРАЇНСЬКИЙ
НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ
ЖУРНАЛ

Видання індексується
в Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X

Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical
University

THEORETICAL AND PRACTICAL
EDITION

UKRAINIAN
SCIENTIFIC
MEDICAL YOUTH
JOURNAL

Journal's indexing:
Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

Засновник – Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця МОЗ України
Періодичність виходу 4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку фахових видань.
Галузі наук: медичні, фармацевтичні.
(наказ МОН України 09.03.2016 №241)

Реєстраційне свідоцтво КВ № 17028-5798ПР.
Рекомендовано Вченою Радою НМУ
імені О.О.Богомольця
(протокол №2 від 06.06.2024 р.)

Усі права стосовно опублікованих статей
залишено за редакцією.

Відповідальність за добір та викладення фактів
у статтях несуть автори,

а за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці.

Передрук можливий за згоди редакції
та з посиланням на джерело.

До друку приймаються наукові матеріали,
які відповідають вимогам до публікації
в даному виданні.

Founder – Bogomolets National Medical University
Ministry of Health of Ukraine

Publication frequency – 4 times a year.

**The Journal is included in the list of
professional publications in Medical
and pharmaceutical Sciences**

(order MES Ukraine 09.03.2016 № 241)

Registration Certificate KB № 17028-5798ПР.
Recommended by the Academic Council
of the Bogomolets National Medical University, Kyiv
(protocol №2 of 06.06.2024)

All rights concerning published articles are reserved
to the editorial board.

Responsibility for selection and presentation
of the facts in the articles is held by authors,
and of the content of advertising material –
by advertisers.

Reprint is possible with consent
of the editorial board and reference.

Research materials accepted
for publishing must meet
the publication requirements of this edition.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Голова редакційної колегії:	Юрій Кучин
Головний редактор:	Сергій Земсков
Заступник головного редактора:	Павло Чернишов
Відповідальний секретар:	Анастасія Гринзовська
Редактор по науковій етиці:	Любов Петелицька
Редактор статистичних даних:	Віталій Гурьянов
Редактор контенту для соціальних мереж:	Анатолій Гринзовський
Літературний редактор:	Людмила Наумова
Секційні редактори:	
Стоматологія –	Ірина Логвиненко
Медицина –	Володимир Мельник
Фармація, промислова фармація –	Ірина Ніженковська
Педіатрія –	Олександр Волосовець
Громадське здоров'я –	Анна Благая

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Члени редакційної колегії:

Андрій Копчак, Владислав Маланчук, Денис Варивончик, Євгенія Бурлака, Жанна Полова, Ірина Журавель, Леся Беш, Микола Хайтович, Назарій Кобиляк, Олег Міщенко, Олег Яременко, Сергій Гичка, Сергій Омельчук, Юрій Захараш, Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Francesca Sampogna (Rome, Italy), Francoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Irina Nakashidze (Batumi, Georgia), Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany)

EXECUTIVE BOARD

Chairman Of The Editorial Board:	Iurii Kuchyn
Editor in Chief:	Sergii Zemskov
Deputy Editor-in-Chief:	Pavel Chernyshov
Executive Secretary:	Anastasiia Hrynzovska
Editor on scientific ethics:	Liubov Petelytska
Statistical Editor:	Vitaliy Gurianov
Social Media Editor:	Anatolii Hrynzovskyi
Language Editor:	Naumova Liudmyla
Associate Editors	
Stomatology –	Iryna Logvynenko
Medicine -	Volodymyr Melnyk
Pharmacy, Industrial Pharmacy –	Iryna Nizhenkovska
Pediatrics –	Oleksandr Volosovets
Public Health –	Anna Blagaia

EDITORIAL BOARD

Members of the Editorial Board:

Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Andrey Kopchak, Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Denis Varyvonchuk, Francesca Sampogna (Rome, Italy), Francoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Irina Nakashidze (Batumi, Georgia), Ievgeniia Burlaka, Iryna Zhuravel, Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Lesya Besh, Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Nazariy Kobyliak, Oleg Mishchenko, Oleg Yaremenko, Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj, Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Sergiy Omelchuk, Serhii Gychka, Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany) Vladyslav Malanchuk, Yuriy Zakharash, Zhanna Polova

ЗМІСТ/CONTENTS

Сторінки/Pages

DENTISTRY / СТОМАТОЛОГІЯ

Analysis of Etiological Factors of Temporomandibular Joint Dysfunction Associated with Reconstructive Changes in Dental Occlusion

Naumovich Ilya, Koval Yevhen

Аналіз етіологічних факторів дисфункції скронево -нижньощелепних суглобів, пов'язаних з реконструктивними змінами прикусу

Наумович Ілля, Коваль Євген

7

MEDICINE / МЕДИЦИНА

A cross-sectional study of cigarette smoking, electronic cigarettes among students of Taras Shevchenko Kyiv National University campus

Shcherbaniuk Ivan, Gnyloskurenko Ganna, Taras Yaremchenko, Nataliia Molochek

Крос-секційне дослідження куріння сигарет та електронних сигарет серед молоді студмістечка Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Щербанюк Іван, Гнилокурєнко Ганна, Яремченко Тарас, Молочек Наталія

15

A family case of hereditary olivopontocerebellar atrophy: features of diagnosis and course of the disease

Mishura Svitlana, Turchyna Natalia, Heletiuk Yuliia

Сімейний випадок спадкової оливопонтocerebellar атрофії: особливості діагностики та перебігу захворювання

Мішура Світлана, Турчина Наталія, Гелетюк Юлія

23

Assessment of the potential danger of human consumption of food products from agricultural crops that were treated with the insecticide Oberon Rapid 240 SC, KS

Tkachenko Inna, Antonenko Anna, Borysenko Andriy, Pelo Ihor

Оцінка потенційної небезпечності споживання людиною харчових продуктів із сільськогосподарських культур, які піддавалися обробці інсектицидом Оберон Рарід 240 SC, КС

Ткаченко Інна, Антоненко Анна, Борисенко Андрій, Пельо Ігор

31

Cardiorenal syndrome. Prognostic value of renal biomarkers. Literature review

Nechai Kateryna, Mostbauer Halyna, Rudenko Iuliia, Moskalenko Yulia, Shevchuk Mykhailo

Кардіоренальний синдром. Прогностичне значення ниркових біомаркерів.

Нечай Катерина, Мостбауер Галина, Руденко Юлія, Москаленко Юлія, Шевчук Михайло

38

Clinical case of treatment of acute ischemic stroke (cardioembolic subtype) complicated by aspiration pneumonia and development of acute respiratory distress syndrome

Anhelina Vaskevich, Nadiia Chabanovych

Клінічний випадок лікування гострого ішемічного інсульту (кардіоемболічного підтипу), ускладненого аспіраційною пневмонією та розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому

Васькевич Ангеліна, Чабанович Надія

48

Duodenal Dieulafoy lesion: a rare and fatal cause of gastrointestinal bleeding <i>Shumilina Tetiana, Boldizhar Patricia, Mykhailo Kochmar</i>	
Ураження Дьєслафуа дванадцятипалої кишки: рідкісна та смертельна причина шлунково-кишкової кровотечі <i>Шуміліна Тетяна, Болдіжар Патріція, Кочмарь Михайло</i>	
.....	53
Formation of resistance of Candida fungi to fungicidal drugs <i>Hrynzovska Anastasia, Bobir Vitaly</i>	
Формування резистентності грибів роду Candida до фунгіцидних препаратів <i>Гринзовська Анастасія, Бобир Віталій</i>	
.....	60
Hypoplastic left heart syndrome (HLHS): structural changes of the heart and the basis of morphogenesis <i>Kucherenko Anastasiia, Savchuk Tetiana</i>	
Синдром лівобічної гіпоплазії серця (СЛГС): структурні зміни серця та основи морфогенезу <i>Кучеренко Анастасія, Савчук Тетяна</i>	
.....	68
Medical and sanitary substantiation of the safety of pesticide use with 3RIVE 3D technology <i>Kondratiuk Mykola, Borysenko Andriy, Antonenko Anna, Melnychuk Fedir, Aleksiiichuk Vasyl</i>	
Медико-санітарне обґрунтування безпечності застосування пестицидів з використанням технології 3RIVE 3D <i>Кондратюк Микола, Борисенко Андрій, Антоненко Анна, Алексійчук Василь, Мельничук Федір</i>	
.....	77
Metabolic changes in bladder cancer patients after urinary tract reconstruction using intestinal segments <i>Shamraeva Daria, Vozianon Sergiy</i>	
Метаболічні зміни у пацієнтів на рак сечового міхура після реконструкції сечовивідних шляхів з використанням кишкових сегментів <i>Шамраєва Дар'я, Возіанов Сергій</i>	
.....	84
Methods of Evidence-based medicine for patients after stroke with early Spasticity <i>Homola Alona</i>	
Методи доказової медицини для пацієнтів після інсульту зі спастичністю раннього періоду <i>Гомола Альона</i>	
.....	98
Modern view on the etiology and pathogenesis of hyperandrogenic conditions in women of reproductive age against the background of normal levels of male steroid hormones <i>Sukhoverska Mariia, Beniuk Vasily, Kovaliuk Tatiana, Oleshko Viktor</i>	
Сучасний погляд на етіологію та патогенез гіперандрогенних станів у жінок репродуктивного віку на фоні нормальних рівнів чоловічих статевих гормонів <i>Суховерська Марія, Бенюк Василь, Ковалюк Тетяна, Олешко Віктор</i>	
.....	109

Pathomorphological changes of the placenta during coronavirus disease (COVID 19) in pregnant women at 33-40 weeks of gestation

Savchuk Tetiana, Gychka Sergiy

Патоморфологічні зміни плаценти при коронавірусній хворобі (COVID 19) у вагітних на 33-40 тижнях гестації

Савчук Тетяна, Гичка Сергій

..... 119

Study of awareness and attitude of students of the Bogomolets national medical university to contraception

Boichenko Olha, Moloshtan Sophia, Zaychenko Ganna, Hnatiuk Valeriia

Аналіз вподобань студентів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця до різних методів контрацепції та оцінка їх ефективності і зручності

Бойченко Ольга, Молоштан Софія, Зайченко Ганна, Гнатюк Валерія

..... 127

Substantiation of the use of innovative physical therapy tools in the Armed Forces of Ukraine with myofascial pain syndrome due to long-term use of personal protective equipment

Danko Daryna, Yudenko Oksana

Обґрунтування використання інноваційних засобів фізичної терапії у військовослужбовців ЗСУ із міофасціальним больовим синдромом внаслідок довготривалого використання засобів індивідуального бронезахисту

Данько Дарина, Юденко Оксана

..... 136

The effects of technical nuances of design and construction of laparoscopic instruments on the solution of the problems of surgical treatment of the hepatobiliary zone pathology

Havryliuk Roman, Maksymenko Mykhailo, Volkovetsky Vitalii, Korotia Mykola

Вплив технічних аспектів дизайну та конструкції лапароскопічних інструментів на вирішення проблематики хірургічного лікування патології гепатобіліарної зони

Гаврилюк Роман, Максименко Михайло, Волковецький Віталій, Коротя Микола

..... 145

PEDIATRICS/ПЕДІАТРІЯ

Features of Developing an Individual Rehabilitation Program for Middle School-Aged Children with Scoliosis of the 2nd Degree

Stretovych Olena, Antonova-Rafi Yulia

Особливості побудови індивідуальної програми реабілітації дітей середнього шкільного віку з С – подібним сколіозом 2 ступеню

Стретович Олена, Антонова-Рафі Юлія

..... 150

**PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY /
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ**

Pharmacopoeia Medicinal Plant Materials of Nigeria Which Is Used For Medicine and Pharmacy

Nwakanma Emmanuella C, Karpiuk Uliana, Minarchenko Valentyna

Фармакопейна лікарська рослинна сировина Нігерії, яка застосовується в медицині та фармації

Нваканма Еммануелла, Карпюк Уляна, Мінарченко Валентина

..... 158

UDC: 617.51:616.716.4-008.9:616.314-089.23]-021.2

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.7-14](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.7-14)

Received: April 07, 2024

Accepted: June 02, 2024

Analysis of Etiological Factors of Temporomandibular Joint Dysfunction Associated with Reconstructive Changes in Dental Occlusion

Naumovich Ilya, Koval Yevhen

Department of Prosthetic Dentistry of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Naumovich Ilya

E-mail: dr.naumovich@gmail.com

Abstract: in this study we focused on investigating the etiological factors that contribute to the development of temporomandibular joint dysfunction (TMD) following reconstructive changes in occlusion in patients. Our goal was to identify and assess pathological changes occurring in temporomandibular joint (TMJ) after reconstructive occlusal treatment, as well as to determine possible causes of these changes. In order to achieve this goal, we applied various diagnostic methods, such as collecting and analyzing patient complaints, clinical examination, palpation of muscles and temporomandibular joint, occlusal analysis using an intraoral scanner, radiographic examination and axiography. The study involved 28 patients who had previously undergone reconstructive occlusal treatment and reported complaints related to temporomandibular disorders. Most patients experienced pain in the joint and muscles, had jaw movement limitations and chewing function disturbances. Radiographic studies showed pathological changes in the structure of the temporomandibular joint. The study revealed that reconstructive occlusal changes in patients can lead to various pathological changes in temporomandibular joint. It was found that the majority of participants experienced painful sensations and jaw movement limitations, as well as changes in joint structure according to radiographic studies. Disorders in the anatomical structure and function of TMJ were also identified. Conducting comprehensive examination and timely correction considering the identified disorders are important in order to prevent mistakes in patient treatment and achieve positive treatment outcomes.

Keywords: [Temporomandibular Joint Dysfunction Syndrome](#), [Dental Occlusion](#), [Etiology](#), [Treatment](#), [Axiography](#).

Introduction

In the past decade, there has been a significant increase in the number of patients seeking orthopedic and orthodontic treatment involving various constructions altering occlusal relationships. These medical interventions aim to improve the functionality of the masticatory system and the aesthetics of maxillofacial system. However, despite the high effectiveness and widespread use of these methods, there is a risk of temporomandibular joint dysfunction

(TMD) development which is one of serious problems arising from such interventions.

However, the issue of potential complications, such as TMD, is often not given enough attention. TMD dysfunction can manifest through pain, joint noises, limited movements and other symptoms significantly affecting patients' quality of life. Subsequently, these symptoms require additional diagnostics and treatment, leading to increased medical costs and social burden associated with these conditions.

The relevance of this topic is determined not only by the increase in the number of orthopedic and orthodontic interventions but also by the heightened demands for patients' quality of life. This makes it extremely important to have a deep understanding of all potential risks associated with these procedures and to develop strategies to minimize them. Understanding how reconstructive changes in occlusion can trigger TMD is necessary for creating safer and more effective treatment approaches.

This paper will analyze scientific literature and clinical cases related to the issue of TMD after orthopedic and orthodontic interventions, allowing the identification of key etiological factors and proposing possible ways to optimize treatment procedures.

With the increasing number of orthopedic and orthodontic treatments aimed at correcting dental occlusion by altering occlusal relationships, the incidence of temporomandibular joint dysfunction (TMD) is also rising. This condition can significantly worsen patients' quality of life, causing pain, joint noises, or clicking, and limiting jaw movements (Greene C. S. 2001).

TMD can be caused by various factors, including changes in occlusion after orthopedic and orthodontic interventions. These changes may involve inadequate distribution of masticatory loads, discrepancies in dental arch sizes and alterations in the positioning of joint heads relative to other anatomical structures of the temporomandibular joints (Coronel-Zubiate, F. T., Marroquín-Soto, C., Geraldo-Campos, L. A., Aguirre-Ipenza, R., Urbano-Rosales, L. M., Luján-Valencia, S. A., Tozo-Burgos, J. G., & Arbildo-Vega, H. I. 2022). Scientific research analysis indicates that improper planning or carrying out of reconstructive procedures can lead to long-term complications, including temporomandibular dysfunction (Gauer, R. L., & Semidey, M. J. 2015).

It is important to note that the mechanisms underlying TMD after reconstructive occlusal changes can vary. For instance, excessive changes in occlusal height may result in improper joint loading, increasing the risk of dysfunction. Additionally, the use of inappropriate materials or techniques can cause jaw movement anomalies, leading to asymmetric loading on the joints (Klasser, G. D., & Greene, C. S. 2009; Okeson, J. P. 2013).

To minimize the risks of TMD development, special attention should be paid to joint diagnostics before initiating treatment and all stages of orthopedic and orthodontic procedures should be carefully planned and monitored. Interdisciplinary collaboration among orthopedists, orthodontists, and general dental practitioners is also essential (List, T., & Jensen, R. H. 2017).

Aim

The main objective of this study is to analyze the etiological factors of temporomandibular joint dysfunction (TMD) associated with reconstructive changes in occlusion, aiming to develop recommendations for minimizing the risks of dysfunction in orthopedic and orthodontic interventions.

Our research tasks were:

1. To assess the impact of reconstructive changes in occlusion on the condition of temporomandibular joints by analyzing clinical post-treatment outcomes and identifying the most vulnerable aspects of treatment approaches.

2. To identify the main cause-effect relationships between types of reconstructive interventions and the peculiarities of resulting TMD.

3. To develop methodological recommendations for the diagnostics, prevention and correction of TMD in the context of orthopedic and orthodontic treatment.

4. To propose directions for further research based on the identified data.

Materials and Methods

The study involved 28 patients with temporomandibular joint dysfunction (TMD) after orthopedic or orthodontic occlusal changes.

As part of the study, a collection of dental history was carried out for all participants. This stage included filling in the questionnaires regarding performed dental procedures, existing complaints, and self-assessment of the severity of the condition at the time of examination. Additionally, a detailed collection of medical history was conducted, covering information about past and current illnesses affecting various body systems.

To assess the condition of the temporomandibular joints (TMJ), a comparative palpation technique was used at rest and during rotational movements. The condition of the masticatory muscles was analyzed through palpation of the following muscle groups: temporal (including anterior, mid-

dle, and posterior bundles), masseter (superficial and deep portions), medial pterygoid, trapezius, sternocleidomastoid, and genioglossus muscles.

The analysis of occlusal contacts in static was conducted using the results obtained during intra-oral scanning with "Medit i500" scanner.

Impressions from the upper and lower jaws were taken to fabricate diagnostic models from class IV gypsum, which were installed in a fully adjustable articulator. The installation of the models was carried out according to the occlusal record data and individual parameters obtained by axiography.

Axiography was performed using the CADI-AX diagnostic (Gamma dental, Austria) electronic condylograph, which allows obtaining precise data on the dynamics of lower jaw movements.

Instrumental analysis of the models in the articulator was carried out using articulating paper of various thicknesses (80, 40, 16, and 8 microns), ensuring a detailed assessment of tooth contacts.

Cone-beam computed tomography of the upper and lower jaws, as well as TMJs, and cephalometric analysis of the skull were performed for comprehensive analysis of anatomical structures and identification of possible pathologies.

Results

The study assessed the consequences of orthopedic or orthodontic reconstructive occlusal treatment. During the analysis of primary diagnostic data, the following clinical findings were identified:

1. Pain in the temporomandibular joint (TMJ) area (Greene, C. S., & Laskin, D. M. 2000): all study participants reported painful sensations in this area. Among them, 15 study participants also noted the presence of clicks in the TMJ when opening the mouth, 9 individuals experienced clicks on both sides, 7 on the right side, and 4 on the left TMJ area only.

2. Psychological aspects: 1 patient noted the development of depressive disorder associated with painful sensations in the muscles and TMJ. Other participants did not report any changes in their mental state.

3. Chewing problems:

- 18 patients experienced rapid fatigue of the chewing muscles.
- Among them, 7 noted more fatigue on the right side, 8 on the left.

- 6 patients reported muscle hyperreactivity at rest.

The previous study indicated that dysfunction of the TMJ may be associated with changes in the electrical activity of muscles involved in mastication, which may be reflected in increased levels of muscle biopotentials recorded during electromyographic studies (Klasser, G. D., & Okeson, J. P. 2006).

4. Sensitivity and discomfort:

- 8 patients reported increased sensitivity in the incisor area.
- 14 patients sought a more comfortable jaw position when closing the teeth.
- 7 participants experienced limitations when opening their mouths widely.

5. Additional symptoms:

- 10 patients reported headaches.
- 5 patients reported changes in posture.
- 13 patients noted grinding and clenching of teeth during sleep or stressful situations.

During palpation of the temporomandibular joints it was recorded that 7 study participants experienced high-intensity pain. Additionally, a moderate degree of pain was registered in 11 patients.

Muscle palpation is a key method for the objective assessment of the condition of patients' masticatory muscles. Pain, tissue tightening, or swelling indicate muscle overload. Below there are the results of palpation of various muscle groups in patients evaluated as part of the study:

1. Temporal muscles:

- General tenderness was noted in 12 patients.
- Among them, 7 individuals experienced increased tenderness on the right side, 3 on the left side.
- For the remaining 2 patients, tenderness was symmetric on both sides.

2. Masseter muscles:

- Tenderness was detected in 23 individuals.
- 12 of them reported intensified tenderness on the right side, 5 on the left side.
- Tenderness was equal on both sides for 6 patients.

3. Medial pterygoid muscles:

- 9 patients indicated the presence of tenderness.
- Among them, 3 experienced more pronounced pain on the right side, 1 on the left.

- The remaining 5 felt pain equally on both sides.
- 4. Trapezius muscles:
 - Tenderness was found in 13 patients.
 - Among them, 3 had more pronounced pain on the right side, 2 on the left.
 - For the remaining 8 patients, tenderness was symmetrical.
- 5. Sternocleidomastoid muscles:
 - 9 patients reported tenderness.
 - 4 of them experienced intensified pain on the right side, 2 on the left.
 - Tenderness was evenly distributed for 3 patients.
- 6. Mylohyoid muscles:
 - Tenderness was observed in 5 patients.

The occlusion analysis was conducted based on data obtained using the intraoral scanner "Medit i500" and software «Medit link» (Fig. 1). Scanning allowed to achieve the detailed evaluation of oc-

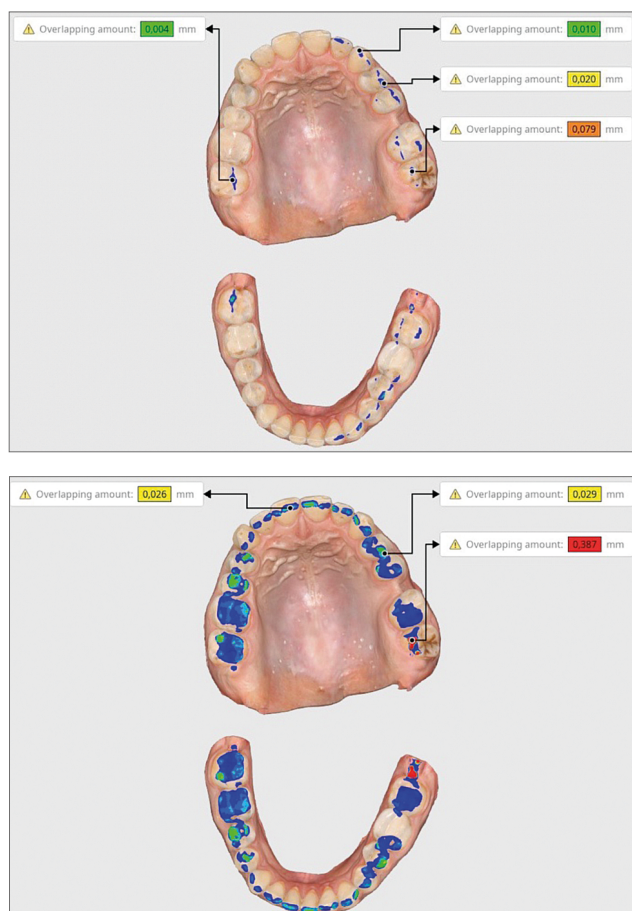


Fig. 1. Analysis of occlusion, which helps to quickly evaluate the occlusion, showing the result in color and digital codes

clusal contacts and identification of deviations in the static position of dental arches. Based on the obtained data, the following deviations from the norm were identified:

1. Asymmetric occlusal contacts:
 - Asymmetric contacts were observed in 16 patients, characterized by predominance of load on one side. This may indicate a disturbance in the distribution of chewing load and lead to additional stress on the temporomandibular joint (TMJ).
2. Predominance of contacts on the frontal tooth group:
 - More pronounced contacts on the frontal tooth group were identified in 9 patients. This condition may lead to overload of the anterior teeth and exert excessive pressure on the joint structures.
3. Presence of premature contacts among the lateral tooth group:
 - Premature contacts among the lateral tooth group, especially in the area of second molars, were identified in 11 patients.
4. Changes in the area of occlusal contacts:
 - The area of occlusal contacts was greater on one side in 10 patients, indicating imbalance in the occlusal scheme and possible displacement of the lower jaw.

After conducting axiography, the following data was obtained:

1. During protrusive movements (fig. 2a), pronounced asymmetry between the right and left temporomandibular joints was observed in 17 patients. In 7 patients, the range of motion was reduced in the left TMJ, while in 5 patients, it was reduced in the right TMJ. Conversely, in 5 patients, the range of motion was significantly increased in the left TMJ, while in 4 patients, it was increased in the right TMJ. Reciprocal clicks on the left during protrusive movement were recorded in 8 patients, and on the right in 9 patients.
2. During left lateral movements (Fig. 2b), reduced range of motion in the right TMJ was observed in 5 patients, while increased range of motion was observed in 4 patients. In 9 patients, there was a significant discrepancy and double crossing of the trajectories of forward and backward movements in the right TMJ.

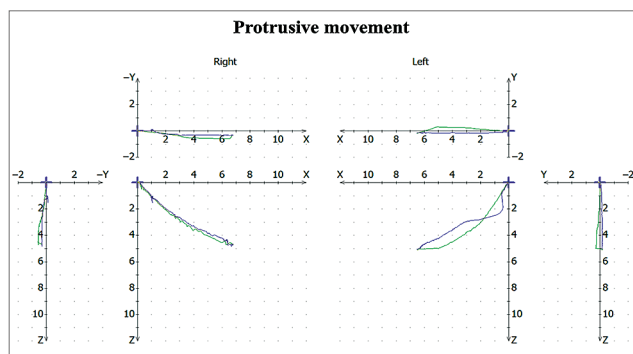


Fig. 2a. Double crossing of the movement trajectories of the right condyle and zigzag deviation of the mandible

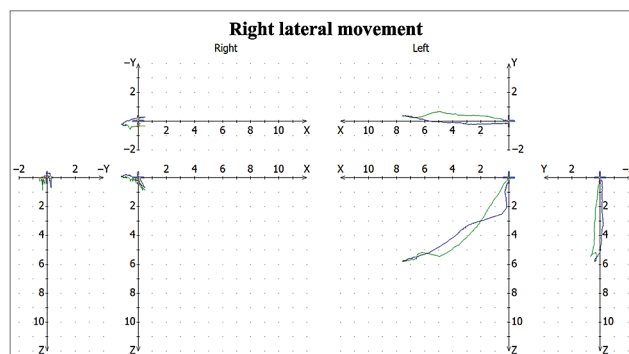


Fig. 2c. Pronounced divergence and double crossing of the forward and backward movement trajectories in the left TMJ

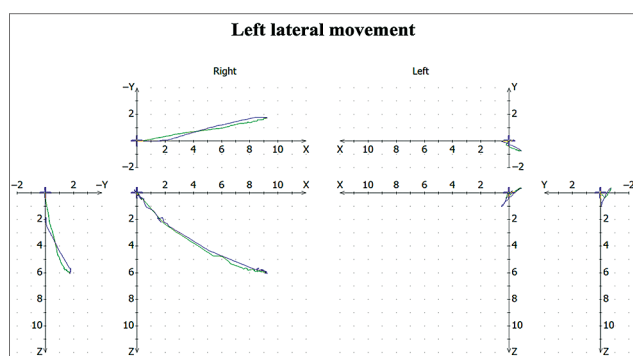


Fig. 2b. Slight divergence and crossing of the forward and backward movement trajectories in the right TMJ

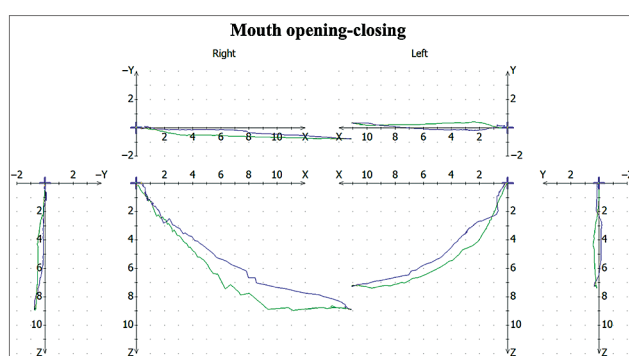


Fig. 2d. Asymmetry of movements in both TMJs, moderate mismatch and crossing of the forward and backward movement trajectories in both TMJs, zigzag deviation of the mandible

3. During right lateral movements (Fig. 2c), reduced range of motion was observed in 7 patients, while increased range of motion was observed in 5 patients. In 8 patients, there was a significant discrepancy and double crossing of the trajectories of forward and backward movements in the left TMJ.

4. During mouth opening-closing (Fig. 2c), increased range of motion in the right TMJ was observed in 7 patients, and in 5 patients, it was observed in the left TMJ. Asymmetry of movements in both TMJs was detected in 18 patients.

Results of cephalometric analysis:

Skeletal classes:

- 13 participants were diagnosed with skeletal Class I, indicating a harmonious skeletal relationship between the upper and lower jaws.
- 8 patients demonstrated skeletal Class II, indicating mandibular retrusion relative to the upper jaw.
- 7 participants were classified as skeletal Class III, characterized by mandibular

prognathism, i.e., protrusion relative to the upper jaw.

Height of the lower third of the face (Fig. 3):

- Analysis of the height of the lower third of the face showed that for 9 participants, it fell within normal ranges, indicating an adequate vertical relationship between the jaws.
- 12 patients had an elevated height of the lower third of the face compared to the norms, which may indicate an error in determining the height of the lower third of the face.
- 7 participants exhibited significantly reduced measurements of the height of the lower third of the face."

Based on the results of cone-beam computed tomography (CBCT) of the temporomandibular joint (TMJ), the following changes were identified:

1. Posterior positioning of the condylar heads:
 - Posterior positioning of the condylar heads was observed in 11 participants, chara-

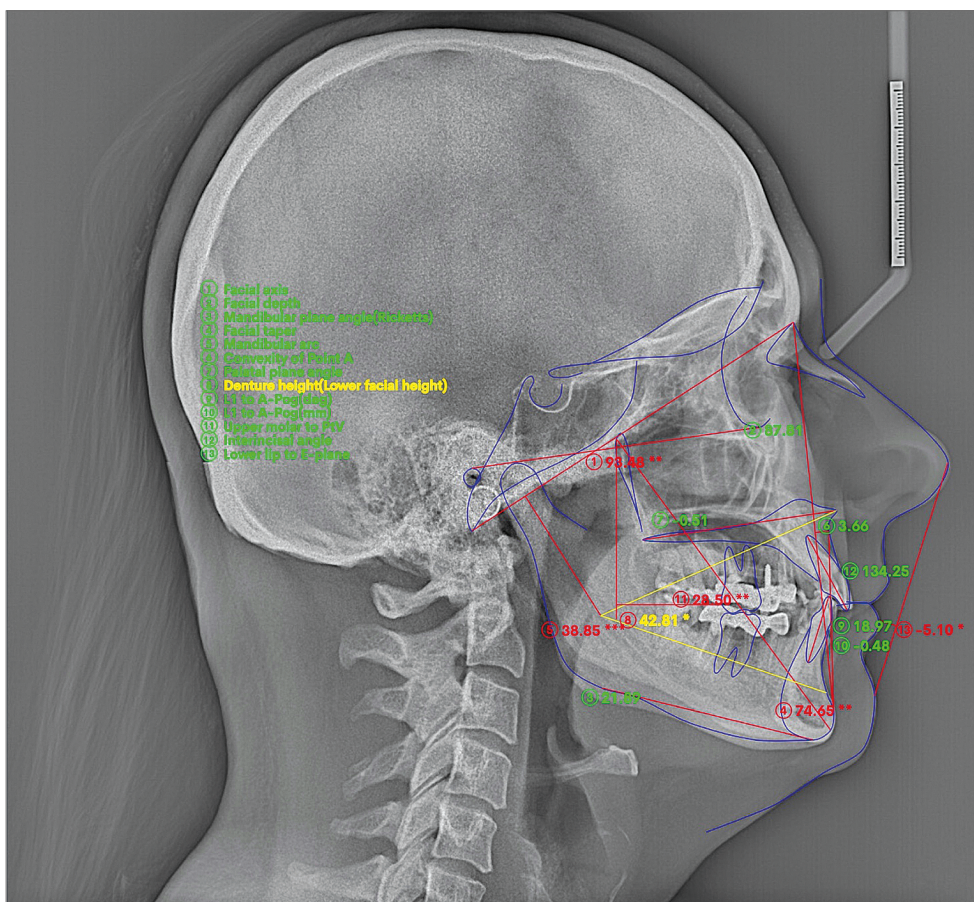


Fig. 3. Reduced lower facial height determined by cephalometric analysis according to Ricketts

cterized by a reduction in the joint space distance in the posterior third below normal values: 2.1 ± 0.3 mm. Among them, 7 individuals also showed a decrease in the joint space in the middle third relative to normal values: 2.5 ± 0.5 mm.

2. Decrease in joint space distance in the middle third:

- A decrease in joint space distance exclusively in the middle third relative to normal values: 2.5 ± 0.5 mm was observed in 5 participants.

3. Decrease in joint space distance in the anterior third:

- A decrease in joint space distance in the anterior third relative to normal values: 1.3 ± 0.2 mm was observed in 5 participants.

4. Increase in joint space distance in the middle third:

- An increase in joint space distance in the middle third relative to normal values (2.5 ± 0.5 mm) was observed in 4 participants.

5. Normal joint space measurements:

- The remaining 3 participants had joint space distance within the normal range.

The previous study indicates that incorrect occlusion can lead to changes in the position of the temporomandibular joint, which may result in a decrease in joint space and subsequent temporomandibular joint dysfunction (Slavicek R. 2011).

Conclusions

Based on the data obtained through diagnostic methods in the study of patients who previously underwent reconstructive changes in occlusion at the orthopedic dentistry clinic, the following conclusions can be drawn:

1. Complaints regarding occlusion were observed in 19 participants of this group, with joint clicks reported by only 9 participants, along with muscle pain, fatigue, and reduced chewing efficiency. However, only 4 participants had complaints related to the postural system.

2. All study participants showed muscle changes:

- Painful palpation of elevator muscles was found in 4 participants.
- Pain during palpation of protractor muscles was revealed in 5 participants.
- Pain in retrusion muscles was noted in 9 participants.
- Painful sensations from muscles involved in mouth opening were identified in 11 participants.
- Postural muscle pain was reported by 5 participants.

These data, in conjunction with other diagnostic findings, indicates an imbalance in the stomatognathic system, specifically that the dysfunction has progressed beyond temporomandibular joint dysfunction, as symptoms are present during function and at rest.

3. Posterior displacement of the joint heads was detected in 13 participants, indicating incorrect therapeutic positioning of the mandible, which is shifted backward. Lack of retrusive control on teeth also contributes to mandibular displacement into the bilaminar zone, subsequently causing painful sensations.

4. Heightened lower facial third was observed in 9 participants, lowered in 7, and within normal limits in only 3 individuals. Deviations from the physiological muscle-skeletal position of the lower facial third may lead to increased muscle tone and stretching of intra-articular and extra-articular ligaments, eventually resulting in temporomandibular joint dysfunction.

Among the 9 participants who underwent reconstructive changes in occlusion at the orthodontic dentistry clinic, the following features were identified:

1. Muscle imbalance was observed in all 9 participants, but unstable occlusion was present only in 4 of them.
2. Changes in the postural system were observed in 2 participants.
3. Mouth opening was limited in 4 participants, measuring less than 4 cm.

4. Anterior displacement of the joint heads was observed in 7 participants, which is not a physiological position and is maintained by muscles. This leads to overloading of protractor muscles and subsequent shortening of elevator muscles, negatively affecting the condition of the temporomandibular joints.

To prevent temporomandibular joint dysfunctional conditions in the context of orthopedic and orthodontic reconstructive occlusal changes, the following recommendations should be followed:

1. Thoroughly collecting of the patient's history and main complaints.
2. Performing muscle palpation on the right and left sides to assess their condition.
3. Evaluation of the temporomandibular joint condition using a comparative palpation method at rest and during rotational movements.
4. Using diagnostic equipment before, during, and after treatment.
5. Conducting CBCT and MRI diagnostics to assess the anatomical structures of the temporomandibular joints and their positioning relative to each other.
6. Prior to treatment initiation, the dentist should have a clear treatment plan and understanding of the desired treatment outcome.

Financing

This research did not receive external funding.

Conflict of interests

There are no conflicts of interests.

Consent to publication

All authors have read the text of the article and article and gave consent to its publication.

ORCID ID and authors' contributions

[0000-0003-0531-9881](https://orcid.org/0000-0003-0531-9881) (A,B,C,D,E,F) Naumovich Ilya

[0000-0002-9005-6686](https://orcid.org/0000-0002-9005-6686) (A,B,C,D,E,F) Koval Yevhen

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 article.

REFERENCES

Coronel-Zubiarte, F. T., Marroquín-Soto, C., Geraldo-Campos, L. A., Aguirre-Ipenza, R., Urbano-Rosales, L. M., Luján-Valencia, S. A., Tozo-Burgos, J. G., & Arbildo-Vega, H. I. (2022). Association between orthodontic treatment and the occurrence of temporomandibular disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 14(12), e1032–e1043. <https://doi.org/10.4317/jced.59970>

Gauer, R. L., & Semidey, M. J. (2015). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. American family physician, 91(6), 378–386.

Greene C. S. (2001). The etiology of temporomandibular disorders: implications for treatment. Journal of orofacial pain, 15(2), 93–116.

Greene, C. S., & Laskin, D. M. (2000). Temporomandibular disorders: moving from a dentally based to a medically based model. Journal of dental research, 79(10), 1736–1739. <https://doi.org/10.1177/00220345000790100101>

Klasser, G. D., & Greene, C. S. (2009). The changing field of temporomandibular disorders: what dentists need to know. Journal (Canadian Dental Association), 75(1), 49–53.

Klasser, G. D., & Okeson, J. P. (2006). The clinical usefulness of surface electromyography in the diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. Journal of the American Dental Association (1939), 137(6), 763–771. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0288>

List, T., & Jensen, R. H. (2017). Temporomandibular disorders: Old ideas and new concepts. Cephalalgia : an international journal of headache, 37(7), 692–704. <https://doi.org/10.1177/0333102416686302>

Okeson, J. P. (2013). "Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion." 7th ed. St. Louis: Mosby, pp. 112-130.

Slavicek R. (2011). Relationship between occlusion and temporomandibular disorders: implications for the gnathologist. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics: official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics, 139(1), <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2010.11.011>

Аналіз етіологічних факторів дисфункції скронево-нижньощелепних суглобів, пов'язаних з реконструктивними змінами прикусу.

Наумович Ілля, Коваль Євген

Кафедра ортопедичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Naumovich Ilya

E-mail: dr.naumovich@gmail.com

Анотація: У цьому дослідженні ми зосередилися на вивченні етіологічних факторів, які сприяють розвитку дисфункції скронево-нижньощелепних суглобів (СНЩС) після проведення реконструктивних змін прикусу у пацієнтів. Нашою метою було виявлення та оцінка патологічних змін, які відбуваються в скронево-нижньощелепному суглобі після проведення реконструктивного лікування прикусу, а також визначення можливих причин цих змін. Для досягнення цієї мети ми використовували різні методи діагностики, такі як збір і аналіз скарг пацієнтів, клінічне обстеження, пальпація м'язів і скронево-нижньощелепного суглоба, аналіз прикусу за допомогою інтраорального сканера, рентгенологічне обстеження та аксіографію. У дослідженні брали участь 28 пацієнтів, яким було проведено реконструктивне лікування прикусу та мали скарги, пов'язані зі скронево-нижньощелепними розладами. Більшість пацієнтів відчували біль у суглобі та м'язах, мали обмеження рухів щелепи та порушення функції жування. Рентгенографічні дослідження показали патологічні зміни в структурі скронево-нижньощелепного суглобу. У дослідженні було виявлено, що реконструктивні зміни прикусу у пацієнтів можуть призводити до різних патологічних змін у скронево-нижньощелепному суглобі. Встановлено, що більшість учасників відчували болісні відчуття та обмеження рухів щелепи, а також спостерігалися зміни в структурі суглобу за результатами рентгенологічних досліджень. Порушення в анатомічній структурі та функції скронево-нижньощелепного суглобу. Проведення комплексного обстеження та своєчасна корекція з урахуванням виявлених порушень є важливими для запобігання помилок у лікуванні пацієнтів та досягнення позитивних результатів та відновлення функції.

Ключові слова: синдром дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба, прикус, етіологія.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

MEDICINE / МЕДИЦИНА

UDC: 615.282.015.8:579.61

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.15-22](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.15-22)

Received: January 01, 2024

Accepted: May 05, 2024

A cross-sectional study of cigarette smoking, electronic cigarettes among students of Taras Shevchenko Kyiv National University campus**Shcherbaniuk Ivan, Gnyloskurenko Ganna, Taras Yaremchenko, Nataliia Molochek**

Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Gnyloskurenko Ganna

E-mail: annagn543@gmail.com

Abstract: *in the modern world, the problem of the spread of nicotine use is defined as one of the key challenges of public health. Against the backdrop of a decrease in the prevalence of tobacco smoking in the world, the prevalence of electronic cigarettes is rapidly growing, and this process is especially active among young people. Since the emergence of electronic cigarettes on the market, their potential harmful effect on health have been actively investigated, but their safety in the medium and long term is still not well known. Thus recent studies in this direction indicate that there are reasons for concern. The purpose of the study is to assess the prevalence of electronic cigarette use and smoking among students of Taras Shevchenko National University of Kyiv, aged 17 to 23, who lived on the campus at the time of the study. The research was conducted by an anonymous survey. The results were evaluated after processing 370 questionnaires using "MedStat" and "IBM SPSS Statistics" software. The results of the study indicate a high prevalence of smoking and e-cigarette use among students, with 50% of respondents smoking cigarettes or e-cigarettes, and 14.1% combining these bad habits. In addition, gender differences in smoking prevalence and patterns were observed. Women more often than men tried to cigarettes (43.7% vs. 32.6%, $p < 0.05$) and electronic cigarettes (39.9% vs. 37.9%), but did not continue smoking them, men smoked cigarettes daily (64.3%) more often than women (38.9%, $p < 0.01$), most of whom smoked cigarettes periodically (61.1%). It was found that smokers are less aware of the harm from cigarettes and electronic cigarettes, compared to non-smokers (77.1% vs. 90.6%, $p < 0.01$). Positive correlations were established between smoking cigarettes and electronic cigarettes ($r = 0.634$, $p < 0.01$), and between personal opinion about the harm to health of cigarettes and electronic cigarettes ($r = 0.539$, $p < 0.01$). The results of the study can serve as a basis for planning further research on this topic, be useful for the development and implementation of practical actions aimed at informing, regulating and controlling the use of electronic cigarettes among young people.*

Key words: [Smoking](#), [Electronic Nicotine Delivery Systems](#), [Students](#), [Surveys and Questionnaires](#)**Introduction**

It is known that the prevalence of nicotine use is increasing worldwide, especially among young people (Sanford et al., 2023). At the same time, there are significant changes in nicotine delivery methods. Although tobacco smoking remains one

of the world's biggest public health problems, the proportion of smokers among the world's population has been declining over the past decades. According to "Our World in Data", from 2000 to 2020, the share of smokers over the age of 15 (excluding the use of smokeless tobacco) in Ukraine

decreased by 11.9% (Ritchie & Roser, 2023). At the same time, the prevalence of electronic nicotine delivery systems (ENDS) in the world is growing rapidly. The use of ENDS is often called "vaping" or "smoking electronic cigarettes."

According to a recent study by Global State of Tobacco Harm Reduction, the number of ENDS users in the world increased by 20% from 2020 to 2021, and the total number of ENDS users as of 2022 is about 82 million people (Shapiro, 2022). According to Yoong et al., 2018 a meta-analysis shown an increase in the current use of ENDS among young people in Poland (from 8.2% in 2010 to 29.9% in 2013), and a survey by the University of Michigan among indicates an increase in the prevalence of ENDS as a class of schoolchildren (9% in 8th grade and 25.4% in 12th grade), and over the years (11% among 12th graders in 2017 and 25.4% among 12th graders in 2019) (Miech, Johnston & O'Malley, 2019). The report by Nature presents the results of the use of electronic cigarettes among children aged 13-15 in 75 countries of the world (including Ukraine). According to these results, Ukraine ranks first in terms of current use of ECDS (17.4%), past use of ECDS (36.3%) and awareness of ECDS (93.2%) (Sreeramareddy, Acharya & Manoharan, 2022).

Since the appearance of ESDN on the market in 2003, their potential harmful effects on health have been actively investigated. Attention to this topic has increased dramatically due to the outbreak of vaping-associated pulmonary injury (VAPI) in the United States (Jonas & Raj, 2020). The results of histopathological studies show that cases with VAPI demonstrate the presence of a potential danger associated with the use of uncertified fluids for ENDS, this problem is especially relevant for Ukraine due to the insufficient control over products related to ENDS. Although, it should be noted, that recent positive developments in legislation regarding this issue (Official website of the Parliament of Ukraine, 2023). In addition, electronic cigarettes contain high levels of carcinogens and toxins, which lead to lung cancer, neurological manifestations, cardiovascular disorders and caries (Esteban-Lopez M. & El-Hage N., 2022). The results of a Cochrane community meta-analysis suggest that in the context of smoking cessation efforts, ENDS may be effective and help more

people quit smoking than nicotine replacement therapy, but the number of these studies is limited (Hartmann-Boyce et al., 2022). The medium- and long-term safety issues of ENDS are poorly understood, and recent research in this direction suggests that there are reasons for concern.

Aim

To estimate the prevalence of the use of electronic nicotine delivery systems and tobacco smoking among students of Taras Shevchenko Kyiv National University.

Materials and methods

An anonymous survey of respondents was conducted using the questionnaire method. 386 students aged 17 to 23 took part in the survey. The median age of the students was 19 [IQR 18 – 20], who studied at Taras Shevchenko Kyiv National University (Taras Shevchenko KNU) and lived on the campus of Taras Shevchenko KNU. The questions were answered by students of all courses from 1 to 6.

The questionnaire consisted of three parts: introductory, demographic and main, which included a total of 11 questions. In the introductory part, the anonymity of the answers was guaranteed, the purpose of the study was explained, and the instructions for filling out the questionnaire were provided. The demographic part included questions about the age, course, sex and specialty of the respondent. The main part of the questionnaire included questions about the use of electronic cigarettes, smoking, alcohol consumption, sports, and the respondent's personal opinion about the harm to health caused by smoking, the use of electronic cigarettes, and alcohol consumption. For this publication, answers to questions about alcohol consumption and sports were not used. After the exclusion of incorrectly filled questionnaires, 370 questionnaires remained, the data of which were used to analyze the results. Among them, 238 questionnaires were filled out by women, and 132 were filled out by men. The MedStat software (version 2.6.2. dated 01.22.2019) was used for statistical processing, grouping and analysis of data. Fisher's test (chi-squared test) with Yates's correction was used to compare the percentages of two groups in the context of qualitative characteristics. Spearman's correlation analysis method using IBM SPSS Statistics, 2023 was used to detect the relationship between quantita-

tive characteristics for a non-normal distribution. Multivariate analysis of variance (MANOVA) was performed with the EZR program software version 1.61 (11 November 2022). A significance level of 0.05 (5%) was used to determine the 95% probability interval (95% CI).

To assess the representativeness of the sample (that is, the possibility of spreading the obtained results to a larger number of persons of this category), the general population was calculated as the number of students of Taras Shevchenko KNU, who lived on the territory of the campus, aged 17 to 23 at the time of the study. Taking into account the official data on the number of places in the dormitories (Official website: <https://studmisto.knu.ua/dormitories>), military status and age from 17 to 23 years, the size of the general population is approximately 10,000 students. A simple random sample was used to conduct the survey, so the design effect was equal to 1. The calculation was made according to the formula:

$$\Delta = \sqrt{\frac{1}{n}} * 100 * 1$$

where “n” is the sample (number of participants) who took part in the study. (Bogdan O., 2015).

Results

When describing the results of the study instead of the term ENDS (electronic nicotine delivery systems) more common term "electronic cigarettes" was used, as indicated in the questions of the survey.

According to the results of the study, among all respondents, 50% (95% CI 44.9-55.1) students smoke or use e-cigarettes, and 14.1% (95% CI 10.7-17.8) combine smoking cigarettes and e-cigarettes. The answers for the questions of the questionnaire of men and women were compared. Among women – 26.9% (95% CI 21.5-32.7) respondents have never smoked cigarettes (C) and electronic cigarettes (EC), among men – 27.3% (95% CI 20.0-35.2). Tried in the past, but currently do not smoke C and EC, statistically more women – 26.5% (95% CI 21.1-32.3), compared to 16.7% (95% CI 10.8-23.5) men (p=0.039). There are 15.9% (95% CI 10.1-22.7) of men and 13.0% (95% CI 9.1-17.6) of women combine C and EC smoking (Fig. 1). In the study, we consider that "smoking" are dai-

ly and periodic smoking of cigarettes or electronic cigarettes (smoking during the last week, month, or year).

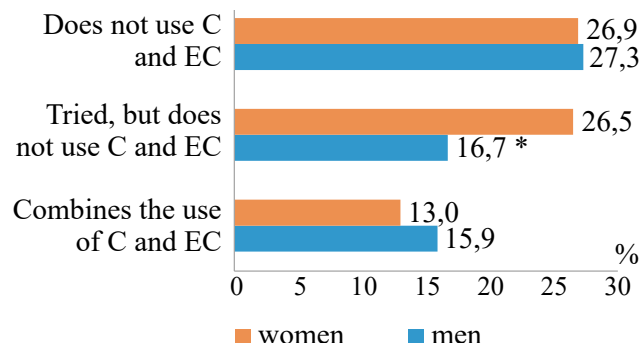


Fig. 1. Use of C and EC among men and women.

Notes: *p<0.05

A more thorough assessment of cigarette smoking among men and women revealed that almost the same number of respondents do not smoke cigarettes – 33.6% of women and 35.6% of men. As presented in the table. 1, women chose the answer option "I tried, but I don't smoke" significantly more often – 43.7%, against 32.6% of men (p<0.05). But, among cigarette smokers, there is a trend towards an increase in the number of men (31.8%) compared to women (22.7%), but the difference is statistically insignificant. Evaluating the prevalence of EC use, we observe more homogeneous data in the groups of men and women.

Evaluating subgroups of smokers (i.e. respondents who smoke C or EC), we observe a significant difference in the answers of male and female representatives. Thus, there are significantly fewer cigarette smokers among women – 38.9% (95% CI 32.6-44.9) than among men – 64.3% (95% CI 55.0-71.7), and the difference is statistically significant (p<0.001). It is natural that in the group of C smokers, who smoke periodically, there are more women – 61.1% (95% CI 54.7-67.0), than men – 35.7% (95% CI 27.6 – 44.2), p<0.001. This trend is also valid for EC smokers, but the difference between women and men is not statistically significant. (Fig. 2).

Evaluating the personal opinion about the health effects of smoking cigarettes and electronic cigarettes, it was established that the majority of students are aware of the potential harm. To the question "Do you think that smoking cigarettes is

Table 1. Characteristics of the use of cigarettes and electronic cigarettes among women and men

Category	Women (n=238)	Men (n=132)	P
<i>Cigarettes</i>			
Haven't tried and don't smoke	33.6% (95%CI 27.8-39.7)	35.6% (95%CI 27.6-44.0)	0.787
Tried, but do not smoke	43.7% (95%CI 37.5-50.0)	32.6% (95%CI 24.8-40.9)	0.046
Smoking	22.7% (95%CI 17.6-28.2)	31.8% (95%CI 24.1-40.1)	0.078
<i>Electronic cigarettes</i>			
Haven't tried and don't smoke	36.6% (95%CI 30.6-42,8)	37.1% (95%CI 29,0-45,6)	1.000
Tried, but do not smoke	39.9% (95%CI 33.8-46.2)	37.9% (95%CI 29.7-46.4)	0.787
Smoking	23.5% (95%CI 18.4-29.1)	25.0% (95%CI 17.9-32.8)	0.849

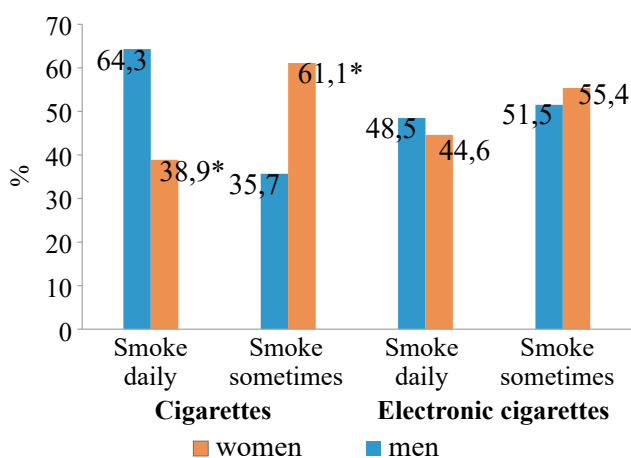


Fig. 2. Characteristics of C and EC smoking among men and women

Note: *p<0.001.

harmful to health?" 87.8% (95% CI 84.3-91.0) respondents answered "Yes". 85.9% (95% CI 82.2-89.3), respondents answered "Yes" to a similar question about harm of EC. However, 11.6% (95% CI 8.6-15.1), students believe that the harm of cigarette smoking and 12.7% (95% CI 9.5-16.3), students of the harm of EC smoking are exaggerated. Some students believe that smoking C and EC does not harm health (Fig. 3). There was no significant difference in the answers between men and women in this aspect.

Interesting results were obtained regarding the harmful effects on health when comparing the answers of a group of students who smoke cigarettes and electronic cigarettes with those who do not smoke (Table 2).

So, 90.6% of respondents who do not smoke cigarettes believe that cigarettes are harmful to health, against 77.1% of those who smoke (p<0.05). At the same time, 22.9% of cigarette smokers are

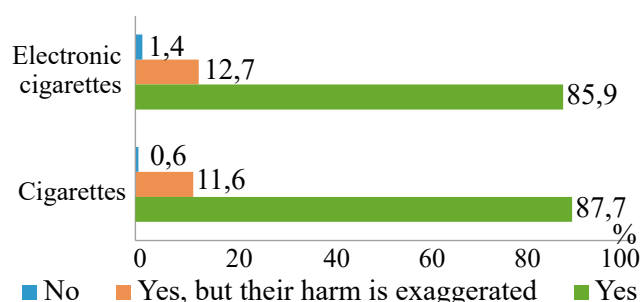


Fig. 3. Opinion about the harm of using electronic cigarettes and cigarettes among all respondents

sure that this harm is exaggerated, which is significantly more than in the group of non-smokers, 7.58% (p<0.05). When comparing the answers of respondents who smoke electronic cigarettes and those who do not smoke them, no statistically significant difference was found.

It was established that 88.6%-91.6% of students who do not smoke consider the harmful effects of both cigarettes and electronic cigarettes. 78.8%-80.8% of students who combine smoking cigarettes and electronic cigarettes support the opinion of harmful effects, however, about 20% are sure that their effects are exaggerated (Fig. 4, Fig. 5).

Spearman's correlation analysis established a positive correlation between cigarette smoking and electronic cigarette smoking with r=0.634 (p<0.01), as well as between personal opinion regarding the harm to health C and harm to EC with r=0.539 (p <0.01).

However, using the Multivariate Analysis of Variance (MANOVA) it was confirmed that among the considered factors, only gender (male) and the use of e-cigarettes have a significant effect on daily smoking of cigarettes. Other factors, such as age, level of education, and beliefs about the harm of

Table 2. Characteristics of respondents' answers regarding the harm to health of cigarettes and electronic cigarettes among smokers

Respondent's answer	C smokers (n=96)	C non-smokers (n=277)	p
Question: "Do you think that smoking cigarettes is harmful to health?"			
Yes	77.1% (95%CI 68.1-85.0)	90.6% (95%CI 86.9-93.8)	0.003
Yes, but their harm is exaggerated	22.9% (95%CI 15.0-31.9)	7.6% (95%CI (4.8-11.0)	0.001
No	0% (95%CI 0,0-2,0)	0.7% (95%CI 0,1-2,1)	0.984
Question: "Do you think that using electronic cigarettes is harmful to health?"			
Yes	80.2% (95%CI 71.6-87.6)	87.0% (95%CI 82.8-90.7)	0.162
Yes, but their harm is exaggerated	19.8% (95%CI 12,4-28,4)	10.1% (95%CI 6,8-13,9)	0.031
No	0% (95%CI 0,0-2,0)	1.8% (95%CI 0,6-3,7)	0.348
Respondent's answer	EC smokers (n=89)	EC non-smokers (n=281)	P
Question: "Do you think that smoking cigarettes is harmful to health?"			
Yes	85.4% (95%CI 77.2-92.0)	88.6% (95%CI 84.6-92.1)	0.542
Yes, but their harm is exaggerated	14.6% (95%CI 8.0-22.8)	10.7% (95%CI 7.3-14.5)	0.424
No	0% (95%CI 0.0-2.2)	0.7% (95%CI 0.1-2.0)	0.976
Question: "Do you think that using electronic cigarettes is harmful to health?"			
Yes	80.9% (95%CI 72.0-88,4)	87.5% (95%CI 83.4-91.1)	0.181
Yes, but their harm is exaggerated	18.0% (95%CI 10.7-26.7)	11.0% (95%CI 7.6-15.0)	0.145
No	1.1% (95%CI 0.0-4.4)	1.4% (95%CI 0.4-3.1)	0.764

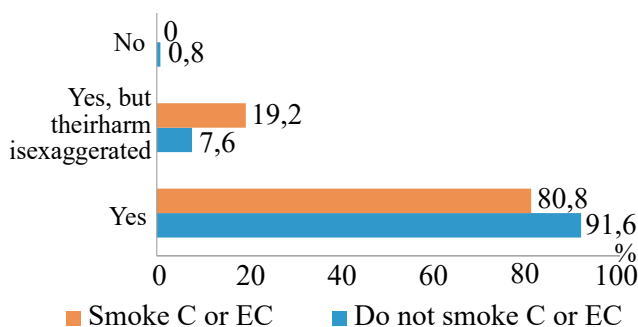


Fig. 4. Characteristics of respondents' personal opinion regarding the harm of cigarette smoking among those who do not smoke C or EC and those who combine C and EC

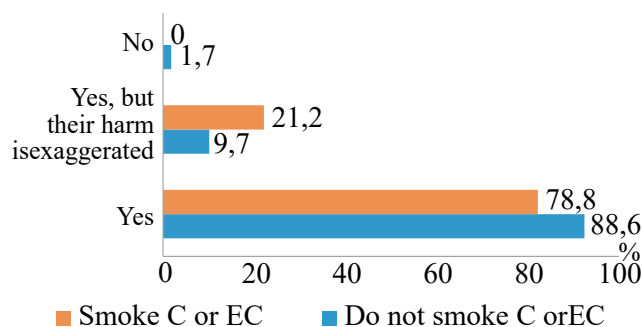


Fig. 5. Characteristics of respondents' personal opinion regarding the harm of smoking electronic cigarettes among those who do not smoke C or EC and those who combine C and EC

smoking and the use of e-cigarettes, did not show a statistically significant effect on the dependent variable (Y). (Table 3).

The maximum statistical error for a sample of 370 participants (with a probability of 0.95 and a design effect of 1.0) was: 5.2%. According to the assessment of the representativeness of the sample that was included in the study, it is representative of the general population chosen by us with a probability of 0.95. Taking into account that women and men took part in the questionnaire,

the statistical error of each sample was estimated. Thus, for a sample of 238 women and a sample of 132 men, the statistical errors (with a probability of 0.95 and a design effect of 1.0) were 6.5% and 8.8%, respectively. Considering that the maximum error for sociological research should not be more than 10% (Богдан О., 2015), the results obtained for the samples of women and men are considered representative for students who study at Taras Shevchenko Kyiv National University and live in a campus.

Table 3. MANOVA statistical model

	Sum Sq	F value	Pr(>F)
(Intercept) Y	8.944	87.9808	< 2.2e-16 ***
Factor1.X1	0.444	0.7287	0.626780
Factor2.X2	0.594	1.1691	0.323943
Factor3.X3	0.905	8.9045	0.003046 **
Factor4.X4	2.450	24.1037	0.000001406 ***
Factor5.X5	0.010	0.1005	0.751429
Factor6.X6	0.169	0.8299	0.436948

Note: Sum Sq – sum of squares, F value – Fisher's test, Pr(>F) – its significance level. Y – daily smoking of cigarettes, X1 – Age, X2 – level of education, X3 – gender, X4 – EC, X5 – the harm to health C, X6 – the harm to health EC

Discussion

The results of our study were compared with other studies devoted to the survey of young people among Ukrainian higher education institutions (Пилипів, Л. І., 2023, Корольова, Н. Д., 2019), which demonstrate the prevalence of smoking cigarettes, electronic cigarettes, and their dual use among young people. Among the leading Lviv universities, the consumption of tobacco and nicotine-containing smoking products was 40.7%, among medical students of the Vinnytsia National Medical University, this figure was 38.8%. According to the results of our study, 185 (50%) students smoke or use e-cigarettes, and 52 students (14.1%) combine smoking cigarettes and e-cigarettes. Separately, the consumption of cigarettes was 22.7%-31.8% and electronic cigarettes 23.5%-25.%, depending on gender, which is close to the results of an international study on smoking in different countries of the world, including Ukraine (Sreeramareddy, Acharya & Manoharan, 2022). The revealed statistically significant difference about the predominance of the male gender among smokers compared to the female gender is also confirmed in research in other universities of Ukraine (Пилипів, Л. І., 2023).

Conclusions

1. It was established that women tried cigarettes and electronic cigarettes more often than men, but did not continue to smoke them.

2. Men are 2 times more likely to smoke cigarettes every day compared to women, most of whom smoke occasionally.

3. When analyzing the personal opinion of respondents regarding the harmful effects of cigarettes and electronic cigarettes on health, students who smoke are less likely to be aware of the harm compared to those who do not smoke. At the same time, about 20% of smokers are sure that this harm is exaggerated.

4. Correlations were established between smoking cigarettes and electronic cigarettes, as well as personal opinion about the harmful effects of cigarettes on health.

5. The results of our study can be useful for further research on the influence of environmental factors on the prevalence of smoking and the use of ENDS among young people, the implementation of practical actions aimed at informing, regulating and controlling the use of ENDS among young people.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

Consent to publication

All authors have read and approved the final version of the manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

ORCID ID and authors' contributions

[0000-0003-4998-9318](https://orcid.org/0000-0003-4998-9318) (B,C,D) Shcherbaniuk Ivan

[0000-0003-4141-4579](https://orcid.org/0000-0003-4141-4579) (D,E) Gnyloskurenko Ganna

[0000-0001-6790-5099](https://orcid.org/0000-0001-6790-5099) (A,F) Nataliia Molochek

[0009-0004-5449-5114](https://orcid.org/0009-0004-5449-5114) (A) Taras Yaremchenko
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 article

REFERENCES

Bohdan, O. (2015). What should you know about sociology and social studies? A reference guide for public activists and all interested parties. Spirit and Letter.

Esteban-Lopez, M., Perry, MD, Garbinski, LD, Manevski, M., Andre, M., Ceyhan, Y., Caobi, A., Paul, P., Lau, LS, Ramelow, J., Owens, F., Souchak, J., Ales, E., & El-Hage, N. (2022). Health effects and known pathology associated with the use of E-cigarettes. Toxicology reports, 9, 1357–1368. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.06.006>

Hannah Ritchie and Max Roser (2023) – “Smoking” Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/smoking' [Online Resource]

Hartmann-Boyce, J., Lindson, N., Butler, AR, McRobbie, H., Bullen, C., Begh, R., Theodoulou, A., Notley, C., Rigotti, NA, Turner, T., Fanshawe, TR, & Hajek, P. (2022). Electronic cigarettes for smoking cessation. The Cochrane database of systematic reviews, 11(11), CD010216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010216.pub7>

Jonas, AM, & Raj, R. (2020). Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. Chest, 158(4), 1555–1565. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.085>

Koroleva, N. D., Chorna, V. V., Gumenyuk, N. I., Angelska, V. Yu., & Khlestova, S. S. (2019). Prevalence of smoking among medical students. Environment and health, (3 (92)), 28-30. <https://doi.org/10.32402/dovkil2019.03.028>

Law of Ukraine "On Amendments to Certain Laws of Ukraine Regarding Public Health Protection from the Harmful Effects of Tobacco" No. 3193-IX As amended from 06/29/2023. Official web portal of the Parliament of Ukraine. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1978-20#Text>

Miech, R., Johnston, L., O'Malley, PM, Bachman, JG, & Patrick, ME (2019). Trends in Adolescent Vaping, 2017-2019. The New England journal of medicine, 381(15), 1490–1491. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1910739>

Pylypiv, L. I., Piskur, Z. I., & Pylypiv, O. G. (2023). Prevalence of use of modern tobacco and nicotine-containing smoking products among students of leading Lviv universities. Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection, (4), 77-84. DOI:<http://doi.org/10.30978/TB-2023-4-77>

Sanford, BT, Brownstein, NC, Baker, NL, Palmer, AM, Smith, TT, Rojewski, AM, & Toll, BA (2024). Shift From Smoking Cigarettes to Vaping Nicotine in Young Adults. JAMA internal medicine, 184(1), 106–108. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.5239>

Shapiro H. (2022, November 15). The Right Side of History. The Global State of Tobacco Harm Reduction, 10. <https://gsth.org/resources/thr-reports/the-right-side-of-history/140/en/>

Sreeramareddy, CT, Acharya, K., & Manoharan, A. (2022). Electronic cigarettes use and 'dual use' among the youth in 75 countries: estimates from Global Youth Tobacco Surveys (2014-2019). Scientific reports, 12(1), 20967. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25594-4>

Yong, SL, Stockings, E., Chai, LK, Tzelepis, F., Wiggers, J., Oldmeadow, C., Paul, C., Peruga, A., Kingsland, M., Attia, J., & Wolfenden, L. (2018). Prevalence of electronic nicotine delivery systems (ENDS) use among youth globally: a systematic review and meta-analysis of country level data. Australian and New Zealand journal of public health, 42(3), 303–308. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12777>

Крос-секційне дослідження куріння сигарет та електронних сигарет серед молоді студмістечка Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Щербанюк Іван, Гнилокурєнко Ганна, Яремченко Тарас, Молочек Наталія

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м.Київ, Україна

Address for correspondence:

Gnyloskurenko Ganna

E-mail: annagn543@gmail.com

Анотація: у сучасному світі проблема поширення вживання нікотину визначається як один з ключових викликів громадського здоров'я. На тлі зменшення поширеності у світі тютюнопаління, поширеність електронних сигарет стрімко зростає, особливо активно цей процес відбувається серед молоді. З моменту появи електронних сигарет на ринку, їх потенційний шкідливий вплив

на здоров'я активно досліджується, проте їх безпека у середньостроковій та довгостроковій перспективі досі недостатньо відома, окрім того, останні дослідження в цьому напрямку свідчать про наявність причин для занепокоєння. Метою дослідження була оцінка поширеності використання електронних сигарет та куріння серед студентів Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка віком від 17 до 23 років, що проживали на території студмістечка на момент проведення дослідження. Дослідження було проведено шляхом анонімного опитування. Оцінку результатів проводили після обробки 370 анкет за допомогою програмного забезпечення "MedStat" та "IBM SPSS Statistics". Результати дослідження свідчать про значну поширеність куріння та використання електронних сигарет серед студентів, 50% опитаних курять сигарети або електронні сигарети, а 14,1% поєднує ці погані звички. Окрім цього, спостерігалися гендерні відмінності у поширеності та патернах куріння. Жінки частіше чоловіків пробували сигарети (43,7% проти 32,6%, $p < 0,05$) та електронні сигарети (39,9% проти 37,9%), але не продовжували курити їх, чоловіки курили сигарети щоденно (64,3%) частіше за жінок (38,9%, $p < 0,01$), більшість з яких курили сигарети періодично (61,1%). Виявлено, що курці менше усвідомлюють шкоду від сигарет та електронних сигарет, в порівнянні з не курцями (77,1% проти 90,6%, $p < 0,01$). Встановлено позитивні кореляційні зв'язки між курінням сигарет та електронних сигарет ($r = 0,634$, $p < 0,01$), між особистою думкою щодо шкоди здоров'ю сигарет та електронних сигарет ($r = 0,539$, $p < 0,01$). Результати дослідження можуть слугувати підґрунтям для планування подальших досліджень на цю тематику, бути корисними для розробки та впровадження практичних дій націлених на інформування, регуляцію та контроль використання електронних сигарет серед молоді.

Ключові слова: куріння, електронні системи доставки нікотину, студенти, опитування та анкетування



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.831.7-007.23:616.832.4-056.7]-073.7

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.23-30](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.23-30)

Received: November 27, 2023

Accepted: May 03, 2024

A family case of hereditary olivopontocerebellar atrophy: features of diagnosis and course of the disease

Mishura Svitlana¹, Turchyna Natalia², Heletiuik Yuliia²

¹Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Neurology Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Mishura Svitlana

E-mail: svetams25102000@gmail.com

Abstract: OPCA is a heterogeneous group of degenerative ataxias, the common feature of which is the occurrence of changes in the lower olives of the medulla oblongata, nuclei and transverse fibers of the pons, and cerebellar cortex. OPCA is not explicitly considered in general epidemiological surveys on spinocerebellar syndromes. It was described that in Cantabria (Spain) the prevalence ratios of autosomal-dominant cerebellar ataxia (ADCA) and idiopathic late-onset cerebellar ataxia (ILOCA) were 1.2 and 2.2 cases per 100,000, respectively. Some 60% of patients included in these groups had a «cerebellar-plus» syndrome and their computed tomographic (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) scans revealed cerebellar and brainstem atrophy, allowing a presumptive diagnosis of OPCA. According to these estimations, the prevalence ratio of OPCA is about 2 per 100,000 (Berciano, 1991). The clinical picture is characterized by significant inter- and intra-familial polymorphism. Symptoms of the disease start to appear, usually at the age of 30-40, in the form of a disorder of coordination and unsteadiness when walking quickly (later, with the progression of the disease, a typical ataxic gait starts to develop). At the same time, intentional tremor and dyscoordination of hands appear, and in some cases – an asynergy of facial muscles. Speech disorders manifest themselves quite early and have a severe cerebellar-dysarthric character. An important place in the diagnosis of OPCA belongs to neuroimaging methods – CT, and MRI (the presence of an atrophic process and the absence of focal changes in the brain parenchyma). One of the factors that confirms the diagnosis is the presence of a family history and the relentlessly progressive nature of the disease.

Keywords: [Ataxia](#), [Brainstem](#), [Genetic Anticipation](#), [Cerebellum](#), [Olivopontocerebellar Atrophy](#).

Introduction

Under the term of olivopontocerebellar atrophy different nosological pictures are grouped, all characterized by showing clinical signs of deficiency of the structures of the pons and of the cerebellum (Giuliani G et al., 1992). Progressive ataxias are a group of many uncommon yet often very disabling diseases, which can be inherited or acquired. The average prevalence of recessive hereditary ataxias is 3.3/105 and of dominant hered-

itary ataxias is 2.7/10⁵ (Mascalchi, 2022). Spinocerebellar ataxias are inherited or sporadic diseases characterized by progressive dysfunction and loss of neuronal systems in the spinal cord, brainstem, and cerebellum (Mascalchi, 2022). Some scientific works mentioned that olivopontocerebellar atrophy was widely accepted as part of the neuropathological spectrum of multiple system atrophy (MSA) (Wenning et al., 1996). Approximately one-fourth of sporadic olivopontocerebellar atro-

phy patients will evolve to multiple system atrophy within 5 years, and this transition carries a poor prognosis for survival. Older age at onset of ataxia and earlier presentation in a neurologic specialty clinic predicted transition to MSA (Gilman et al., 2000). Olivopontocerebellar atrophy is a rare neurodegenerative syndrome associated with 2 distinct disorders: multiple system atrophy and spinocerebellar ataxia (Harfourch et al., 2020).

Dejerine and Thomas introduced the term olivopontocerebellar atrophy (OPCA) to designate the pathological framework in a sporadic case with idiopathic late-onset progressive cerebellar ataxia in 1900. Nine years before, however, Menzel had reported a family with a complex clinical picture characterized by progressive ataxia, spasmodic dysphonia, rigidity in the lower limbs, dysphagia, and dystonic posture of the neck. The onset of symptoms was at about 30 years of age. There were four affected members over two generations. An autopsy revealed olivopontocerebellar lesions, together with degeneration of posterior and Clarke’s columns, pyramidal and spinocerebellar tracts, and substantia nigra. Menzel found “very flattened and reduced subthalamic nuclei,” but unfortunately,

he did not give any microscopic description of these structures; demonstration of luisian atrophy would have been of great interest in view of the dystonic postures of the patient. The early reports of Dejerine and Thomas and, later, Loew’s thesis, developed under the tutelage of Dejerine himself, considered OPCA to be atypical when there was a hereditary factor (as is the case for the aforementioned family reported by Menzel), lesions extending beyond the olivopontocerebellar framework, or a clinical presentation and reviewed by Berciano (Doctoral thesis, University of the Basque Country, Spain, 1978). However, the concept of atypical OPCA fell into disuse with the recognition of familial OPCA (FOPCA) and the many lesions that frequently accompany olivopontine degeneration (Berciano, 1982).

Olivopontocerebellar atrophy is a pathological label implying not only olivopontocerebellar changes but also cases with more widespread lesions involving the CNS (Berciano et al., 2006).

Harding proposed the clinicogenetic classification which was soon universally accepted and has been modified later (Table 1) (Berciano, 1982).

Table 1. Harding’s Clinicogenetic Classification of the Hereditary Ataxias and Paraplegias. Adapted, with permission, from Harding, A. E. (1983). Classification of the hereditary ataxias and paraplegias

I. Congenital disorders of unknown etiology II. Ataxic disorders with known metabolic or other cause III. Ataxic disorders of unknown etiology	A. Early onset cerebellar ataxia (EOCA) (onset usually before 20 years)	I. Friedreich’s ataxia II. Early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes III. With hypogonadism ± deafness and/or dementia IV. With myoclonus (Ramsay Hunt syndrome, Baltic myoclonus) V. With pigmentary retinal degeneration ± mental retardation and/or deafness VI. With optic atrophy ± mental retardation VII. With cataracts and mental retardation (Marinesco–Sjögren syndrome) VIII. With childhood-onset deafness and mental retardation IX. With congenital deafness X. With extrapyramidal features XI. X-linked recessive spinocerebellar ataxia
	B. Late-onset cerebellar ataxia (onset usually after 20 years)	I. Autosomal-dominant cerebellar ataxia (ADCA) with optic atrophy/ophthalmoplegia/dementia/extrapyramidal features/amyotrophy (probably includes Azorean ataxia) (ADCA type I) II. ADCA with pigmentary retinal degeneration ± ophthalmoplegia and/or extrapyramidal features (ADCA type II) III. “Pure” ADCA of later onset (over 50 years) (ADCA type III) IV. Periodic autosomal-dominant ataxia V. Periodic autosomal-dominant ataxia

Table 1. (continued)

		V. "Idiopathic" late-onset cerebellar ataxia (ILOCA) (with either "pure" or cerebellar-plus syndrome)
IV. Hereditary spastic paraplegia (HSP)	A. "Pure" HSP B. Complicated forms of HSP	

Aim

To confirm the increasing of intrafamilial polymorphism of the clinical picture of the hereditary form of olivopontocerebellar atrophy in each subsequent generation along with a decrease in the age of onset of the disease.

Materials

A patient E., who was born in 1991 has been examined in the neurological department of the State Institution «Head Medical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine». Since 2013 she has been under the dispensary supervision of a neurologist for olivopontocerebellar atrophy and undergoes preventive treatment courses every 6-12 months. Over the last 10 years, the disease has been progressing, and for the last five years, the patient requires care because of disability.

Family history: Symptoms of the disease were first detected in the family history of the patient's great-grandfather when he was 45 years old. The girl's grandfather had the first symptoms of the disease at the age of 41, and her mother at the age of 36 (Fig.1).

The great-grandfather and grandfather had coordination disorders in the form of dynamic (unsteadiness when walking – "drunken gait") and static form of cerebellar ataxia. The patient's mother, in addition to coordination disorders in the form

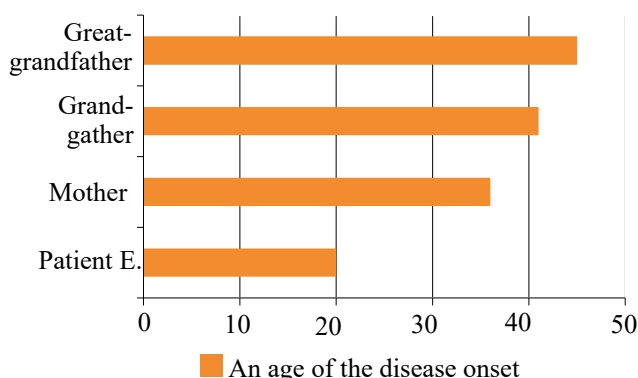


Figure 1. Ages of the disease onset in different members of one family

of dynamic and static form of cerebellar ataxia (unsteadiness when walking – "drunken gait"), also had muscle atrophy, and most importantly – bulbar syndrome with significant swallowing disorders, which led to her death.

Patient E.'s medical history: The onset of the illness was at the age of 20 with severe gait deterioration. At the moment, she can walk only under additional help and support (crutches, which help less and less) for a small distance – a few meters. She has severe cognitive impairments, cerebellar ataxia, a significant decrease in the volume of movements in upper and lower limbs, and bulbar syndrome: pronounced dysphonia (change in the voice timbre), dysphagia (frequent regurgitation of liquid food), progressive dysarthria (speech disorder with affected articulation). Also, she suffers from urinary disorders.

The above-mentioned symptoms, which were observed in 4 representatives of the same family are evidence of not only the polymorphism of neurological manifestations but also its increase in each subsequent generation. The increasing severity of the disease and the appearance of its manifestations for the first time at a younger age with each subsequent generation are manifestations of anticipation that are observed in OPCA.

Neurological status of patient E.: the consciousness is clear, progressing in cognitive decline. Decreased convergence with insufficiency of the internal rectus muscle of the eyes more on the right, asymmetry of the eye slits (more severe on the right), asymmetry of the face due to the right corner of the mouth, dysphagia, dysphonia, dysarthria, slight deviation of the tongue to the left, pronounced amyotrophy and fasciculations of the tongue and scanned speech are observed. Positive grasping reflex on the right side. Deep tendon and periosteal reflexes in the hands D=S, and in the legs S>D. Abdominal reflexes are present. Pathological Strümpell and Babinsky reflexes are indicated

on the right side. Positive Marinescu-Radovichi symptom is present on the left side. The volume of active movements of the limbs is reduced. Muscle strength in hands – 4 points, and in legs – 3 points. Atrophy of small interphalangeal muscles of the hands. Muscle tone is reduced. The patient performs coordination tests with a severe intentional tremor and misses. Adiadochokinesis is observed. Romberg's test shows severe imbalance – swaying. Hypoesthesia in the left limb (forearm). The gait is shaky ("drunk"). Makes several steps with additional help. Disorder of urination by the central type.

The patient underwent the following diagnostic procedures in the State Institution «Head Medical Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine»:

1) Genealogical study: collected genealogical history;

2) MRI of the brain. Conclusion: MRI signs of degenerative changes in both cerebellar hemispheres (cortical furrows of both cerebellar hemispheres are unevenly expanded);

3) Examination by an ophthalmologist: moderate myopia in both eyes. Peripheral retinal dystrophy of both eyes. Dispensary supervision by an ophthalmologist is recommended;

4) Echocardiography: aortic valve leaflets are compacted. Cavities are not enlarged. The kinesis of the walls is satisfactory, ejection fraction – 69%.

After the neurological examination and getting results of additional diagnostic procedures, a diagnosis was formulated: Hereditary olivopontocerebellar atrophy with severe stato-locomotor disorders, bulbar syndrome, tetraparesis, which prevails in the lower limbs, dysfunction of the pelvic organs by the central type. Highly progressive course of the disease.

Treatment that was used for preventive purposes every 6 months: L-lysine aescinat 10.0 №10, Phenibut 250 mg – 2 twice per day, group B vitamins 2.0 i/m №5 every other day, Nucleo C.M.P. 1.0 i/m #3, then 1 year – 2 years per day for 9 days, physical therapy.

Results

In the example of a family case of hereditary OPCA, the polymorphism of manifestations of the disease within 4 generations of one family with manifestations of anticipation was demonstrated.

The clinical presentation of OPCA usually begins with cerebellar ataxia, especially involving gait. When dementia or extrapyramidal rigidity is among the first manifestations, they remain dominant symptoms throughout the disease. In OPCA associated with SCA7, the visual defect is usually an early symptom, which may precede gait ataxia. Spasticity or psychomotor retardation is the most common presenting semeiology of OPCA associated with congenital ataxia (Berciano, 2007).

Neuropsychological analyses revealed executive dysfunction as a common sign in SCA1. Additionally, mild deficits of verbal memory were found in SCA1, SCA2, and SCA3.94 In SCA2, dementia has been found in four of 17 patients (24%) according to Mini-Mental State Examination. Dementia is a common and prominent symptom in SCA17. Cognitive deficits of variable degrees are also reported in patients with SCA12, SCA13, SCA19, and SCA21, as well as in patients with mutations in FGF14. A study of psychopathological abnormalities in patients with various types of cerebellar degeneration found a high prevalence of depressive episodes (67%) and personality change (26%) as well as dementia (10%) and mild cognitive impairment (10%) (Schöls, et al., 2004).

Our patient has manifestations of ataxia, as members of all previous generations of her family with OPCA, but there are also manifestations of cognitive decline, which were observed in both her grandfather and mother but to a lesser degree.

Magnetic resonance imaging is a safe technique and constitutes a fundamental tool for both differential diagnosis of the causes of acute and subacute ataxia and the characterization of patients with progressive chronic ataxia. Main MRI characteristics of OPCA include atrophy of the cerebellum, brainstem, and cervical spinal cord and characteristic diffuse signal changes of the pons, middle cerebellar peduncle, and cerebellum in proton density and T2-weighted images (Mascalchi, 2008). Atrophy of the brainstem, more pronounced in the inferior portion of the basis pontis, of the vermis, of the middle cerebellar peduncles, and of the cerebellar hemispheres characterizes olivopontocerebellar atrophy. On the one hand, the typically flattened shape of the basis pontis in sagittal images and the “pointed” shape in the coronal images of the middle cerebellar peduncles, are observed in

OPCA. On the other hand, the “dragonfly” or “butterfly” appearance of the cerebellum on coronal MR images that are peculiar to pontocerebellar hypoplasia, with the flattened cerebellar hemispheres representing “the wings”, is associated with a less pronounced (dragonfly) or proportional (butterfly) vermis size decrease (Mascalchi, 2022). In our patients, we observed changes characterizing OPCA on brain MRI.

In some patients, pyramidal signs (enhanced stretch reflexes, extensor-plantar responses, or both; rarely was spastic paraplegia or pseudobulbar dysarthria) could be present and tendon reflexes can become hypoactive or hyperactive. Pyramidal signs may be explained by a disease-specific pattern of neuronal loss in the spinal ventral horn involving small neurons of the dorsomedial zone (Terao et al., 1994). Pathological foot reflexes of the extensors group were positive in our patient.

Atrophic changes in the intercarpal spaces of the bones of both hands were observed in our patient. Some reports inform that around a quarter of SCA2 patients show fasciculations or amyotrophy or both (Infante et al., 2005). Loss of large myelinated fibers and secondary demyelination to axonal loss have been found on sural nerve biopsies. These features, together with high proportion white column demyelination and anterior gray horn atrophy, suggest that peripheral neuropathy in OPCA is due to degeneration of posterior root ganglion and anterior horn cells in the spinal cord, that is, a type of spinal sensory and motor neuronopathy (Berciano, 2007).

Bladder dysfunction first can be observed as urinary urgency and afterward combined with incontinence. Double incontinence rarely occurs in patients, but urinary retention is uncommon. Erectile dysfunction was not recorded in patients with OPCA SCA (Berciano, 2007). Our patient had periodic urinary incontinence.

Dysphagia is a relatively common manifestation of OPCA and OPCA associated with SCA and swallowing disorders are characteristic of intermediate and advanced disease. Dysphagia has been related to dysfunction of the superior esophageal sphincter. Like the striated muscles of the urethral and the posterior cricoarytenoid muscle, the cricopharyngeus muscle is tonically and rhythmically active as a result of spontaneous discharge

of reticular interneurons adjacent to the nucleus ambiguus. Conceivably the tonic firing of these motor neurons (Onuf's nucleus and nucleus ambiguus), which differs from other skeletal muscles, accounts for their joint tendency to degenerate in OPCA (Berciano, 2007). Our patient currently has severe bulbar syndrome with dysphagia and mainly dysphonia.

The main sleep disorders related to hereditary ataxias include rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder, insomnia, excessive daytime sleepiness, obstructive and central sleep apnea, periodic leg movement in sleep, and restless legs syndrome (Huebra et al., 2019). Sleep disorders, including nocturnal stridor, characteristic of OPCA associated with Multiple system atrophy (MSA), have exceptionally been reported in familial OPCA (FOPCA). Restless legs syndrome and impaired sleep appear to be relatively common manifestations of SCA3 (Berciano, 2007). We did not observe sleep disorders in our patient, nor did her close relatives complain of dyssomnia.

Patient E. complains of a severe worsening in gait, coordination disorders, a decrease in the volume of movements in the upper extremities and atrophy in hands, a change in the timbre of the voice, disorder of swallowing, and periodic urinary incontinence. In addition to coordination disorders, the patient's mother also had muscle atrophy and bulbar syndrome. The great-grandfather and grandfather had unsteady gait and impaired coordination. After analyzing the neurological deficit in family members, it becomes clear that in each subsequent generation, symptoms of the disease first appear at a younger age. In subsequent generations, clinical symptoms appear due to the increasing severity of the disease. The same symptoms of polymorphism with increasing intensity of manifestations of all neurological deficits, as well as an earlier age of its occurrence in each subsequent generation, prove the presence of anticipation in patients with OPCA (Fig. 2, 3).

Diagnosis: The diagnosis of OPCA is based on the clinical picture that is characterized by progressive cerebellar-plus syndrome. The nature, sporadic or familial, and age at the onset of the disease allow the planning of genetic molecular studies to detect dynamic or point mutations associated with dominant ataxias and EOCA. Electrophysiological

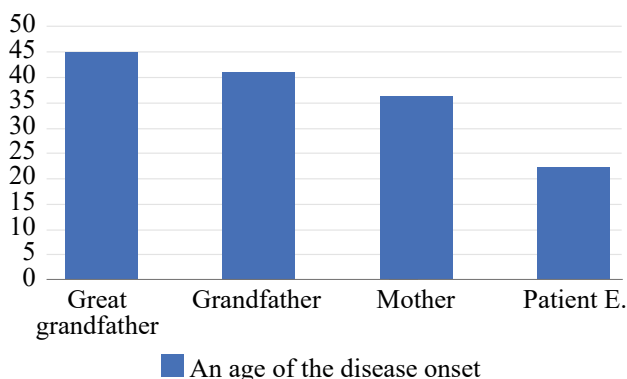


Figure 2. Ages of the disease onset in different members of one family

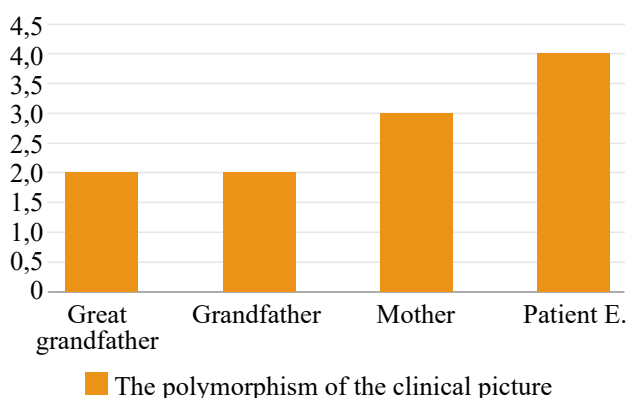


Figure 3. The polymorphism of the clinical picture of the disease in different members of one family

studies, including nerve conduction studies, multimodal evoked potentials, eye movement recordings, and central motor conduction time investigation determination using magnetic stimulation, are useful to assess the participation of the corresponding neural system in OPCA. Neuroimaging techniques are the gold standard proof for delineating brainstem and cerebellar atrophy, which is the hallmark of OPCA (Berciano, 2007).

To diagnose the disease in our patient we used: brain MRI, genealogical, ophthalmoscopic, as well as echocardiography studies. Based on the classifications mentioned above in this article, we concluded that our patient has OPCA familial (Menzel) type, autosomal-dominant cerebellar ataxia (ADCA) type I (classified by Harding’s Clinicogenetic Classification of the Hereditary Ataxias and Paraplegias).

Treatment: Symptomatic treatment is only possible and depends on the clinical manifestations of the disease. Levodopa may provide some benefit for extrapyramidal rigidity or bradykinesia, treat-

ment may be initiated with carbidopa/levodopa 25/100, 0.5–1.0 tablet twice a day, and increased every few days to efficacy or toxicity. Dopamine agonists in maximally tolerable doses may also be used if there is no response to levodopa. Urinary disturbances due to detrusor hyperreflexia are treated with a peripherally acting anticholinergic agent (oxybutynin (5–10 mg at bedtime) or propanteline). In any case, treatment of either urinary or sexual disturbances should be carried out in close collaboration with experts in neurology and urology. In fact, none of the trials has produced results convincing enough to justify the routine use of any drug in OPCA. Psychosocial, physical, occupational, and speech therapies may be helpful to reduce the patient’s disability and to maintain independent functioning longer. Gait training and assistive devices to prevent falling will avoid further debilitation of the patient (Berciano, 2007).

Conclusions

Thus, we confirmed not only the demonstrative polymorphism of symptoms in the hereditary form of OPCA but also anticipation, which is one of the characteristic features of the disease.

We concluded that our patient has OPCA familial (Menzel) type, autosomal-dominant cerebellar ataxia (ADCA) type I (classified by Harding’s Clinicogenetic Classification of the Hereditary Ataxias and Paraplegias).

Financing

This study received no external funding.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Consent to publication

All authors have read the text of the manuscript and given their consent for its publication. Informed consent was obtained from the patient.

ORCID ID and authors’ contributions

[0000-0002-1602-2381](https://orcid.org/0000-0002-1602-2381) (ABD) Mishura Svitlana

[0000-0002-9992-4929](https://orcid.org/0000-0002-9992-4929) (ABDF) Turchyna Nataliia

[0000-0002-7260-6496](https://orcid.org/0000-0002-7260-6496) (ABD) Heletiuk Yuliia

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

REFERENCES

- Berciano, J., Boesch, S., Pérez-Ramos, J. M., & Wenning, G. K. (2006). Olivopontocerebellar atrophy: toward a better nosological definition. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 21(10), 1607–1613. <https://doi.org/10.1002/mds.21052>
- Berciano, José. (2007). Olivopontocerebellar Atrophy (OPCA). <https://doi.org/10.1016/B978-012088592-3/50010-4>.
- Gilman, S., Little, R., Johanns, J., Heumann, M., Kluin, K. J., Junck, L., Koeppe, R. A., & An, H. (2000). Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy. *Neurology*, 55(4), 527–532. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.4.527>
- Giuliani, G., Chiamoni, L., Foschi, N., & Terziani, S. (1992). The role of MRI in the diagnosis of olivopontocerebellar atrophy. *Italian journal of neurological sciences*, 13(2), 151–156. <https://doi.org/10.1007/BF02226964>.
- Harfouch, N., Finkelstein, M., Sathe, S., Raden, M., & Brenner, A. I. (2020). The Use of FDG PET Parametric Imaging in the Diagnosis of Olivopontocerebellar Atrophy. *Clinical nuclear medicine*, 45(9), e419–e421. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003180>
- Huebra, L., Coelho, F. M., Filho, F. M. R., Barsottini, O. G., & Pedroso, J. L. (2019). Sleep Disorders in Hereditary Ataxias. *Current neurology and neuroscience reports*, 19(8), 59. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0968-1>
- Infante, J., Combarros, O., Volpini, V., Corral, J., Llorca, J., & Berciano, J. (2005). Autosomal dominant cerebellar ataxias in Spain: molecular and clinical correlations, prevalence estimation and survival analysis. *Acta neurologica Scandinavica*, 111(6), 391–399. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00400.x>
- José Berciano, Olivopontocerebellar atrophy: A review of 117 cases, *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 53, Issue 2, 1982, Pages 253-272, ISSN 0022-510X, [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(82\)90011-9](https://doi.org/10.1016/0022-510X(82)90011-9).
- Mascalchi M. (2008). Spinocerebellar ataxias. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 29 Suppl 3, 311–313. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-1005-3>
- Mascalchi M. (2022). MRI CNS Atrophy Pattern and the Etiologies of Progressive Ataxias. *Tomography (Ann Arbor, Mich.)*, 8(1), 423–437. <https://doi.org/10.3390/tomography8010035>
- Schöls, L., Bauer, P., Schmidt, T., Schulte, T., & Riess, O. (2004). Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *The Lancet. Neurology*, 3(5), 291–304. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00737-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00737-9)
- Terao, S., Sobue, G., Hashizume, Y., Mitsuma, T., & Takahashi, A. (1994). Disease-specific patterns of neuronal loss in the spinal ventral horn in amyotrophic lateral sclerosis, multiple system atrophy and X-linked recessive bulbospinal neuronopathy, with special reference to the loss of small neurons in the intermediate zone. *Journal of neurology*, 241(4), 196–203. <https://doi.org/10.1007/BF00863768>
- Wenning, G. K., Tison, F., Elliott, L., Quinn, N. P., & Daniel, S. E. (1996). Olivopontocerebellar pathology in multiple system atrophy. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 11(2), 157–162. <https://doi.org/10.1002/mds.870110207>

Сімейний випадок спадкової оливопонтоцеребелярної атрофії: особливості діагностики та перебігу захворювання

Мішура Світлана¹, Турчина Наталія², Гелетюк Юлія²

¹Студентка, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Кафедра неврології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Mishura Svitlana

E-mail: svetams25102000@gmail.com

Анотація: оливопонтоцеребелярна атрофія (ОПЦА) — це гетерогенна група дегенеративних атаксій, спільною ознакою яких є виникнення змін у нижніх оливах довгастого мозку, ядрах і поперечних волокнах моста та корі мозочка. ОПЦА не враховується в загальних епідеміологічних дослідженнях спинномозочкових синдромів. Було описано, що в Кантабрії (Іспанія) співвідношення поширеності аутосомно-домінантної мозочкової атаксії та ідіопатичної мозочкової атаксії

з пізнім початком становило 1,2 і 2,2 випадку на 100 000 відповідно. Близько 60% пацієнтів, включених у ці групи, мали синдром «мозочок-плюс», і комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) виявила атрофію мозочка та стовбура мозку у цих пацієнтів, що дозволило припустити діагноз ОПЦА. Згідно з цими оцінками, коефіцієнт поширеності ОПЦА становить приблизно 2 на 100 000 (Berciano, 1991). Клінічна картина характеризується значним між- та внутрішньосімейним поліморфізмом. Симптоми захворювання починають проявлятися, як правило, у віці 30-40 років у вигляді порушення координації та хиткості при швидкій ходьбі (пізніше, з прогресуванням захворювання, починає розвиватися типова атактична хода). При цьому з'являються інтенційний тремор і дискоординація рук, а в окремих випадках - асинергія м'язів обличчя. Порушення мови проявляються досить рано і мають виражений мозочково-дизартричний характер. Важливе місце в діагностиці ОПЦА займають методи нейровізуалізації — КТ, МРТ головного мозку (наявність атрофічного процесу та відсутність вогнищевих змін паренхіми головного мозку). Одним з факторів, що підтверджує діагноз, є наявність сімейного анамнезу та невпинно прогресуючий характер захворювання. Таким чином, ми підтвердили не тільки демонстративний поліморфізм симптомів при спадковій формі ОПЦА, але й антиципацію, яка є однією з характерних ознак захворювання. Ми прийшли до висновку, що у нашої пацієнтки є сімейний тип ОПЦА (Мензеля), аутосомно-домінантна мозочкова атаксія (АДМА) типу I (класифікована за допомогою Клініко-генетичної класифікації спадкових атаксії та параплегії Гардінга).

Ключові слова: атаксія, стовбур мозку, генетична антиципація, мозочок, оливопонтocereбелярна атрофія.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 615.282.015.8:579.61

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.31-37](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.31-37)

Received: February 10, 2024

Accepted: May 16, 2024

Оцінка потенційної небезпечності споживання людиною харчових продуктів із сільськогосподарських культур, які піддавалися обробці інсектицидом Оберон Рапід 240 SC, КС

Ткаченко Інна, Антоненко Анна, Борисенко Андрій, Пельо Ігор

Кафедра гігієни та екології, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Tkachenko Inna

E-mail: inna.tkachenkooo@ukr.net

***Анотація:** контаміновані харчові продукти є одними із основних шляхів надходження залишкових кількостей пестицидів в організм людини, що потребує встановлення відповідних нормативів і правил їх безпечного застосування. Новий інсектицидний препарат Оберон Рапід 240 SC, КС вивчали користуючись натурними та лабораторними методами дослідження, при обробці ним посівних культур (соняшник, кукурудза). Здійснено аналіз фізико-хімічних властивостей діючих речовин препарату – спіромезифену та абамектину; визначено вміст інсектицидів у вегетуючих рослинах; обґрунтовано гранично допустимі рівні їх у насінні соняшнику і зерні кукурудзи (спіромезифену – 0,002 мг/кг, абамектину – 0,01 мг/кг), в соняшниковій та кукурудзяній оліях (спіромезифену – 0,05 мг/кг, абамектину – 0,01 мг/кг). Отримані результати дозволили обґрунтувати строки до збирання врожаю – 30 діб та на основі розрахованих інтегральних показників небезпечності споживання харчових продуктів віднести спіромезифен і абамектин до 4/3 класу (мало/помірно небезпечні пестициди), відповідно.*

Ключові слова: абамектин, допустима добова доза, харчове забруднення, нормування, оцінка ризику, спіромезифен.

Вступ

Вивчення впливу пестицидів на непрофесійні контингенти є одним із головних завдань провідних спеціалістів наукових установ та лабораторій, інститутів з нормування і регламентування пестицидів та агрохімікатів (Ткаченко, 2023). Хімічні препарати, у вигляді залишкових кількостей діючих речовин, в основному (до 80 %), до організму людини надходять з їжею (Коршун та ін., 2022). Продукція рослинного та тваринного походження, що піддавалася дії пестицидних засобів захисту рослин, здатна до накопичення сполук і може бути одним із шляхів міграції ксено-

біотиків, внаслідок чого негативний ефект їх впливу на здоров'я населення посилюється (Ткаченко, 2023; Коршун та ін., 2022). Тому, здійснення контролю над встановленням медико-санітарних нормативів, проведенням їх моніторингу та оцінка потенційних ризиків небезпечності є завданнями, які повинні регулюватися на законодавчому рівні.

Мета

Мета дослідження полягає в проведенні гігієнічної оцінки потенційного негативного впливу на організм людини залишкових кількостей спіромезифену та абамектину (діючі речовини препарату Оберон Рапід 240 SC,

КС), при споживанні харчових продуктів із сільськогосподарської сировини, яка була оброблена досліджуваним пестицидом, беручи до уваги максимально допустимі рівні сполук у вегетуючих культурах з їх науковим обґрунтуванням.

Матеріали та методи

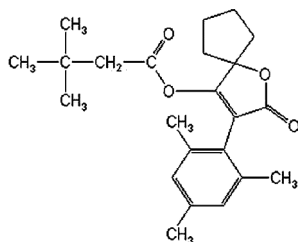
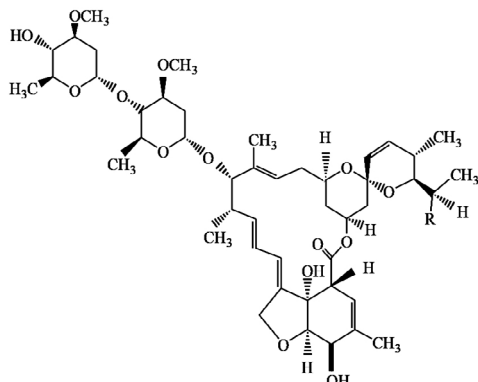
Оберон Рапід 240 SC, КС – препарат, який має комплексний вплив на шкодочинні організми завдяки своїм інноваційним властивостям. Його діючі речовини спіромезифен та абамектин (представники кетоенолів та авермектинів, відповідно) здатні до контактно-трансламінарного впливу (Abamectin EU, 2023; Spiromesifen EU, 2023). Перший є інгібітором синтезу ліпідів, другий – блокує нервових імпульсів комах і кліщів, у досліджуваному препараті вони містяться в кількості 228,6 г/л і 11,4 г/л, відповідно (Abamectin EU, 2024; Spiromesifen EU, 2024).

У таблиці 1 наведено основні фізико-хімічні властивості спіромезифену та абамектину (BPDB, 2024; PPDB, 2024).

Визначення можливого ризику для здоров'я людини при вживанні харчових продуктів, які можуть містити залишки спіромезифену та абамектину, проведено в кілька етапів. Перший етап дослідження включав попередній розрахунок безпечного вмісту досліджуваних сполук у кукурудзі та соняшнику, враховуючи допустиму добову дозу (ДДД) речовин і добове споживання продукції.

На наступному етапі дослідження нами була проведена оцінка органолептичних властивостей (зовнішній вигляд, колір, запах, розмір, форма) сировинної продукції, вирощеної із застосуванням препарату Оберон Рапід 240 SC, КС та здійснено порівняння її з контрольними зразками, відібраними на ділянках посівів соняшнику та кукурудзи без обробки.

Таблиця 1. Основні фізико-хімічні властивості інсектицидів спіромезифену та абамектину

Ознака	Спіромезифен	Абамектин
Емпірична формула	C ₂₃ H ₃₀ O ₄	B _{1a} : R= -CH ₂ CH ₃ ; B _{1b} : R= -CH ₃ ;
Відносна молекулярна маса	370,48	B _{1a} – 873,11 B _{1b} – 859,08
Тиск пари (при 25°C), мПа	7×10 ⁻³	< 3,7×10 ⁻⁶
Температура плавлення, °C	98	161,8–169,4 з розпадом
Розчинність у воді (при 20 °C), мг/дм ³	0,13	1,21
Коефіцієнт розподілу н-октанол/вода (logK _{ow})	4,55	4,4±0,3
Хімічна формула		
Розчинність в органічних розчинниках, г/дм ³	гептані – 23, ацетоні, ксилолі, етилацетаті – 250	толуолі – 23, ацетоні – 72, метанолі – 13, октанолі – 83, етилацетаті – 160, дихлорметані – 470, гексані – 0,11

Умови і місця використання препарату Оберон Рапід 240 SC, КС наведені в таблиці 2.

Оцінюючи органолептичні властивості, паралельно проводили визначення залишкових кількостей спіромезифену та абамектину у вирощеному врожаї згідно з (МВ № 4263-87). Проби досліджуваних культур були відібрані та доставлені в лабораторію відповідно до (Уніфіковані правила відбору..., 1997).

Межа кількісного визначення спіромезифену (ВЕРХ) в зерні кукурудзи та насінні сояшнику дорівнює 0,02 мг/кг, межа виявлення – 0,007 мг/кг. Межа кількісного визначення спіромезифену (ВЕРХ) в кукурудзяній та сояшниковій оліях – 0,05 мг/кг, межа виявлення – 0,02 мг/кг. Межа кількісного визначення абамектину (ВЕРХ) в насінні сояшнику, зерні кукурудзи та їхніх оліях становить 0,01 мг/кг, межа виявлення – 0,003 мг/кг.

На наступному етапі ми оцінювали потенційний негативний вплив залишкових кількостей досліджуваних речовин на людину при ймовірному надходженні їх з харчовою продукцією. Для цього було проведено порівняння значення допустимого добового надходження (ДДН) інсектицидів з їжею (70 % від загального ДДН) із максимально можливим добовим надходженням ((максимально допустимий рівень) МДР × максимальне споживання) (МВ № 4263-87).

В результаті отриманих розрахунків провели визначено та оцінено інтегральні показники шкідливості спіромезифену та абамектину при споживанні харчових продуктів, потенційно забруднених пестицидами за методикою запропонованою в (Антоненко та Вавріневич, 2020). Для розрахунку врахували значення ДДД сполук, період напіврозпаду в

досліджуваних культурах та рівень споживання продукції.

Результати

Величина ДДД спіромезифену становить 0,01 мг/кг, абамектину – 0,0002 мг/кг маси тіла за добу. Тоді, допустиме добове надходження (ДДН) речовини для людини масою 60 кг становитиме для спіромезифену $0,01 \times 60 = 0,6$ мг/добу та абамектину $0,0002 \times 60 = 0,012$ мг/добу.

Виходячи із принципу комплексного гігієнічного нормування та медико-санітарних нормативів, рекомендованих для спіромезифену та абамектину, можна розрахувати, що до організму людини може потрапити до 70% речовини (від його ДДН) з харчовими продуктами, як основним джерелом надходження пестицидів, тобто 0,42 та 0,0084 мг/кг спіромезифену та абамектину відповідно.

Для обґрунтування МДР досліджуваних інсектицидів нами була використана методика, наведена в (Держстандарт, 1998), а саме: добовою кількістю речовини, яка може потрапити в організм з їжею, водою та атмосферним повітрям, що не повинна бути більшою допустимої добової дози (ДДД) для людини; стандартами щодо безпечності для здоров'я органолептичних властивостей сировини та лімітуючими критеріями токсикологічних характеристик діючих речовин препарату.

Встановлено, що при зборі врожаю змін у зовнішньому вигляді, запаху, кольорі чи смаку продуктів досліджуваних культур, не виявлено у порівнянні з контрольними зразками сільськогосподарської продукції.

Вміст спіромезифену та абамектину в вегетуючих культурах, отриманий шляхом проведення 3-х визначень, представлено в таблиці 3 у вигляді середніх значень.

Таблиця 2. Умови застосування препарату Оберон Рапід 240 SC, КС

№ ділянки	Культура	Дата обробки	Норма витрати і кратність застосування	Місце обробки
1.	Сояшник	24.06.2021 15.07.2021	0,8 л/га, двократно	Миколаївська область Вознесенський район ДП ДГ «Зорі над Бугом», с. Яструбинове
2.	Кукурудза	12.07.2021 10.08.2021	0,8 л/га, двократно	Полтавська область, Полтавський район, с. Тахтаулове, ДП «ДГ «Тахтаулово»

Таблиця 3. Вміст спіромезифену та абамектину у соняшнику і кукурудзі

Доба після останньої обробки	Вміст, мг/кг			
	соняшник		кукурудза	
	спіромезифен	абамектин	спіромезифен	абамектин
День обробки	1,45±0,21 – кошики	0,026±0,004 – кошики	2,3±0,1 – качани	0,19±0,01 – качани
3	0,28±0,02 – кошики	0,005±0,004 – кошики	0,56±0,05 – качани	0,010±0,01 – качани
7	0,11±0,01 – кошики	<0,01* – кошики	0,42±0,03 – качани	0,032±0,02 – качани
14	0,05±0,001 – кошики	<0,01* – кошики	0,09±0,01 – качани	<0,01* – качани
21	0,02±0,01 – кошики, насіння	<0,01* – кошики	0,02±0,02 – зерно	<0,01* – качани
28	<0,02* – кошики, насіння	<0,01* – кошики, насіння	<0,02* – зерно	<0,01* – зерно
49 (врожай)	–	–	<0,02* – зерно <0,05* – олія	<0,01* – зерно, олія
63 (врожай)	<0,02* – насіння <0,05* – олія	<0,01* – насіння, олія	–	–

Примітки: 1. «*» – нижче межі кількісного визначення (МКВ) спіромезифену в соняшнику і кукурудзі – 0,02 мг/кг, соняшниковій та кукурудзяній олії – 0,05 мг/кг; 2. «**» – нижче межі кількісного визначення абамектину в соняшнику і кукурудзі – 0,01 мг/кг, соняшниковій та кукурудзяній олії – 0,01 мг/кг;

3. у контрольних зразках спіромезифену та абамектину не виявлено.

Результати наведені в таблиці 3 свідчать, що протягом вегетаційного періоду вміст спіромезифену та абамектину в соняшнику поступово знижувався і через 28 діб в насінні був нижче МКВ методу. При зборі врожаю соняшнику залишкові кількості спіромезифену та абамектину в насінні та олії також були нижче МКВ відповідного методу.

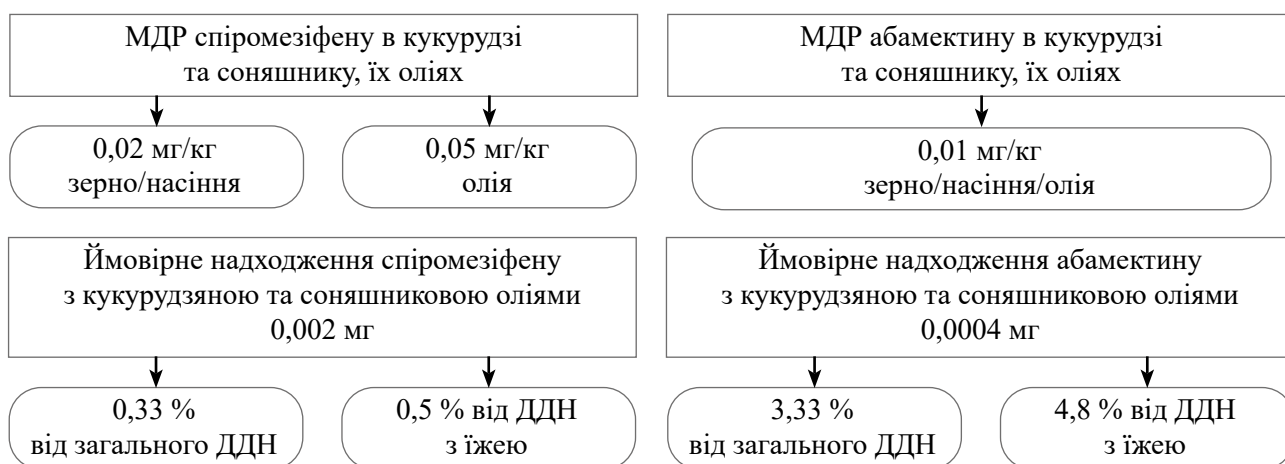
Вміст спіромезифену та абамектину в кукурудзі (табл. 3), аналогічно динаміці соняшнику, мав тенденцію до поступового зниження і уже через 28 діб в зерні був нижче МКВ методу. При збиранні врожаю кукурудзи залишкові кількості спіромезифену та абамектину в зерні та олії також були нижче МКВ відповідного методу.

Обґрунтування максимально допустимих рівнів досліджуваних інсектицидів в соняшнику та кукурудзі провели на основі результатів досліджень щодо встановлення їх залишкових кількостей. Для обґрунтування відповідності нормативам спіромезифену та абамектину, було здійснено розрахунок їх ймовірного фактичного надходження до організму людини з метою оцінки небезпечності для здоров'я.

Отримані величини МДР для спіромезифену та абамектину в соняшнику та кукурудзі, значення їх фактичного надходження з кукурудзяною і соняшnikовою олією, загальник відсоток допустимої добової норми та показник ДДН безпосередньо з їжею представлено на рис.1.

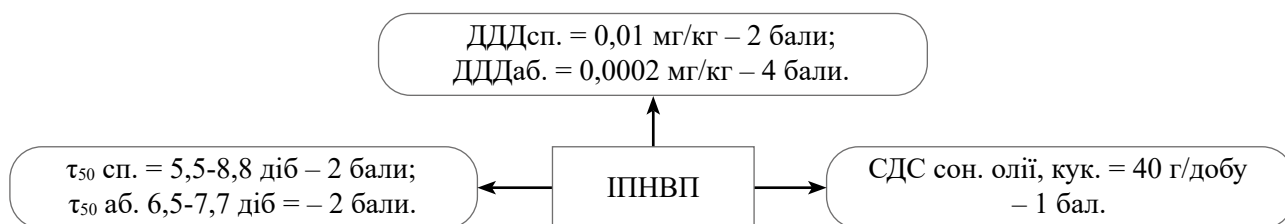
Отже, при дотриманні рекомендованих нормативів, споживання кукурудзи та соняшнику, вирощених із застосуванням препарату Оберон Рапід 240 SC, КС, для організму людини є безпечним. Отримані результати дозволили обґрунтувати строки очікування у 30 діб, які забезпечують безпечність збору врожаю кукурудзи та соняшнику через зазначений період.

За значенням інтегрального показника шкідливості при споживанні потенційно контамінованих харчових продуктів спіромезифен відноситься до малонебезпечних пестицидів (5 балів – 4 клас), абамектин – до помірно небезпечних пестицидів (7 балів – 3 клас). Ці результати дозволяють охарактеризувати їх за токсикологічними властивостями як малонебезпечні сполуки (рис. 2).



Примітки: 1. МДР – максимально допустимий рівень; 2. ДДН – допустиме добове надходження.

Рис.1. Величини МДР для спіромезифену та абамектину в соняшнику та кукурудзі, значення їх фактичного надходження з кукурудзяною і соняшниковою олією, загальний відсоток допустимої добової норми та показник ДДН безпосередньо з їжею.



Примітки: 1. τ_{50} – період напівруйнування речовини; 2. сп. – спіромезифен; 3. аб. – абамектин; 6. ДДД – допустима добова доза для людини; 7. ПНВП – інтегральний показник небезпечності при потрапленні пестицидів у продукти харчування; 8. СДС – середньодобове споживання.

Рис. 2. Оцінка інтегрального показника небезпечності при надходженні спіромезифену та абамектину до організму людини із їжею.

Для спіромезифену цей показник зумовлений насамперед високим значенням ДДД та низькою стабільністю речовини у досліджуваних сільськогосподарських культурах. Враховуючи досить низьку допустиму добову дозу абамектину для організму людини, при оцінці вищезазначеного показника очікувалося більш небезпечна його дія на організм людини. Проте, здатність до швидкого розпаду інсектициду в соняшнику та кукурудзі, а також обмежене споживання вказаної продукції обумовило такий результат (рис.2).

Обговорення

Згідно з базою даних пестицидів ЄС, значення MRL спіромезифену в кукурудзі і соняшнику складає 0,02 мг/кг та абамектину в кукурудзі і соняшнику складає 0,01 мг/кг (Abamectin EU, 2024; Spiromesifen EU, 2024),

тобто такі ж самі величини, які були встановлені нами. Порівнюючи ці розрахунки з максимально допустимими рівнями у тих же сільськогосподарських культурах найбільш поширених інсектицидних препаратів спостерігаємо тенденцію широкого діапазону їх значень. Так, МДР таких пестицидів, як лямбда-цигалотрину, емаектину бензоату, клотіанідину, ацетаміприду в кукурудзі є нижчими чим для спіромезифену у 2-2,5 рази; а для тіаметоксаму, біфентрину, піриміфос-метилу, навпаки, їх величини виявилися значно вищими у 2, 10, 250 разів відповідно (Ткаченко, 2023). Варто зазначити, що присутність більшості сполук у кукурудзяній та соняшниковій оліях не допускається зовсім.

Результати досліджень по іншим ксенобіотикам свідчать, що потенційні надходження

пестицидів до організму людини мають різні значення, залежно від їхніх величин ДДН з продуктами харчування: 10,1 % флубендіаміду, 9,1 % для емаектину бензоату, 20,2 % для спіромезифену (Ткаченко, 2023). Тобто, ДДН спіромезифену та абаектину з сировиною досліджуваних культур – в десятки разів менше за величини інших хімічних речовин. Аналізуючи дані, можемо говорити про перспективність використання інсектицидів, а також розширення самого асортименту культур, на яких можна буде застосовувати формуляції на основі досліджуваних сполук.

Висновки

1. Результати натурних досліджень препарату Оберон Рапід 240 SC, KC з врахуванням оцінки органолептичних властивостей, даних щодо вмісту його діючих речовин у вивчених культурах, їх токсичності дозволили обґрунтувати максимально допустимі рівні спіромезифену та абаектину у посівних культурах – соняшнику і кукурудзі, які становили однакові величини для кожної з культур на рівні 0,02 мг/кг та 0,01 мг/кг, відповідно діючим речовинам. Значення допустимого рівня для соняшnikової та кукурудзяної олії для спіромезифену дорівнювало 0,05 мг/кг і для абаектину на рівні 0,01 мг/кг.

2. Встановлено, що при вищезазначених нормативах та з урахуванням харчування, вплив спіромезифену через споживання соняшnikової чи кукурудзяної олії на організм людини складатиме 0,33% від загальної допустимої дози та 0,5% від допустимої щоденної

дози з їжею, а для абаектину воно дорівнюватиме 3,33% від загального надходження, яке допустиме та 4,8% від допустимої кількості, яка може надійти до організму людини з харчовим раціоном.

3. Інтегральний показник ризику при вживанні харчових продуктів, які можуть містити досліджувані інсектициди свідчить про те, що спіромезифен належить до пестицидів з низьким рівнем небезпеки (4 клас), тоді, як абаектин до пестицидів з помірним ризиком (3 клас).

Фінансування

Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-2148-0934](https://orcid.org/0000-0002-2148-0934) (A,B,D) Tkachenko Inna

[0000-0001-9665-0646](https://orcid.org/0000-0001-9665-0646) (C,E,F) Antonenko Anna

[0000-0002-0211-607X](https://orcid.org/0000-0002-0211-607X) (A,C,D) Borysenko Andriy

[0000-0002-4764-102X](https://orcid.org/0000-0002-4764-102X) (F) Pelo Ihor

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

ЛІТЕРАТУРА

Антоненко А.М., Вавріневич О.П. Гігієнічне обґрунтування вдосконалення критеріїв відбору для проведення моніторингу хімічних речовин, що можуть впливати на функціонування щитоподібної залози (на прикладі пестицидів). 2020. Challenges of medical science and education: an experience of EU countries and practical introduction in Ukraine: collective monograph. Riga : Izdevnieciba "Baltija Publishing". С. 5-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.30525/978-9934-588-64-8-1>

Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН8.8.1.002-98: Затв. МОЗ України 28.08.98. Київ, 1998. 20 с.

Коршун М.М., Мартіянова Ю.В., Коршун О.М. Гігієнічна оцінка транслокації нових пестицидів у системі «грунт-рослина». Вісник медичних і біологічних досліджень. 2022. Вип. 4 (14). С. 29-34. DOI: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.4>.

Методичні вказівки з гігієнічної оцінки нових пестицидів: МВ № 4263-87. Київ, 1988. 210 с.

Ткаченко І.В. Особливості гігієнічної регламентації інсектицидів класу похідних тетрамової і тетраної кислот в Україні: дис. ... доктор філософії (PhD): 26.003.089 / Нац. мед. ун. ім. О.О. Богомольця. Київ, 2023. 335 с.

Уніфіковані правила відбору проб сільськогосподарської продукції, харчових продуктів та об'єктів навколишнього середовища для визначення мікрокількостей пестицидів. Затв. МОЗ СССР 21.08.1997, № 2051-79.

Abamectin (sum of avermectin B1a, avermectin B1b and delta-8,9 isomer of avermectin B1a, expressed as avermectin B1a) (R) (F) / EU Pesticides database. URL: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/mrls/?event=-details&pest_res_ids=8&product_ids=&v=1&e=search.pr (date of access: 03.07.2023).

BPDB: Bio-Pesticides DataBase. Abamectin (Ref: MK 936). URL: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/bpdb/Reports/8.htm> (date of access: 03.07.2023).

PPDB: Pesticide Properties DataBase. Spiromesifen. URL: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/598.htm> (date of access: 03.07.2023).

Spiromesifen / EU Pesticides database. URL: https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/mrls/?event=-details&pest_res_ids=375&product_ids=&v=1&e=search.pr (date of access: 03.07.2023).

Assessment of the potential danger of human consumption of food products from agricultural crops that were treated with the insecticide Oberon Rapid 240 SC, KS

Tkachenko Inna, Antonenko Anna, Borysenko Andriy, Pelo Ihor

Hygiene and Ecology Department № 1 of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Tkachenko Inna

E-mail: inna.tkachenkooo@ukr.net

Abstract: contaminated food products constitute one of the primary routes for the entry of residual pesticide levels into the human body, necessitating the establishment of appropriate regulations and rules for their safe use. The new insecticide Oberon Rapid 240 SC, CS was studied using both field and laboratory research methods, applied to the crops such as sunflower and maize. An analysis of the physico-chemical properties of the active ingredients of the preparation – spiromesifen and abamectin – was conducted. The content of active ingredients in the growing plants was determined, and the permissible levels were justified in sunflower seeds and maize grains (spiromesifen – 0.002 mg/kg, abamectin – 0.01 mg/kg), in sunflower and maize oils (spiromesifen – 0.05 mg/kg, abamectin – 0.01 mg/kg). The obtained results allowed for the justification of harvest collection within 30 days, and based on the calculated integral hazard indicators, spiromesifen and abamectin were classified as Class 4/3 (slightly/moderately hazardous pesticides) for the consumption of food products, respectively.

Key words: [Acceptable Daily Intake](#), [Food Contamination](#), [Regulation](#), [Risk Assessment](#), abamectin, spiromesifen.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.12-039:616.61-008.83-074:577.112

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.38-47](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.38-47)

Received: March 10, 2023

Accepted: April 21, 2024

Кардіоренальний синдром. Прогностичне значення ниркових біомаркерів

Нечай Катерина, Мостбауер Галина, Руденко Юлія, Москаленко Юлія,
Шевчук Михайло

Кафедра внутрішньої медицини №2, Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Nechai Kateryna

E-mail: katemam4ur@ukr.net

Анотація: кардіоренальний синдром включає в себе спектр розладів серця і нирок, при яких гостра або хронічна дисфункція одного органу може привести до розвитку гострого чи хронічного порушення функції іншого органу та зміни гемодинаміки, спричинені активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, порушенням обміну речовин, запаленням тощо. Метою даної статті є аналіз і систематизація наявних сучасних наукових даних щодо ролі ниркових біомаркерів у стратифікації ризику розвитку, смертності та повторних госпіталізацій з приводу кардіоренального синдрому. Кардіоренальний синдром погіршує прогноз хворих, підвищує смертність, захворюваність і частоту повторних госпіталізацій, тому велике значення має стратифікація ризику його розвитку та рання діагностика з метою своєчасного призначення лікування та покращення прогнозу. Незважаючи на сучасні терапевтичні стратегії лікування, смертність пацієнтів із кардіоренальним синдромом залишається високою. Слід зазначити, що сироватковий креатинін все ще залишається «золотим стандартом» діагностики ушкодження нирок, хоча він є малочутливим і не завжди надійним, зокрема, тому, що його концентрація залежить від статі, характеру харчування, розвитку мускулатури, канальцевої секреції. В зв'язку з чим наразі відбувається пошук і вивчення нових показників гострого ураження нирок, зокрема, біомаркерів порушення функції та цілісності клубочків нирок: цистатину С, проенкефаліну А плазми, галектину 3, маркерів порушення цілісності канальців нирок: N-ацетил-бета-D-глюкозамінідазу, ліпокаліну, пов'язаному з нейтрофільною желатиназою, молекули ураження нирок-1 та ін. Літературні дані свідчать про те, що деякі з цих нових біомаркерів є надійними предикторами розвитку ураження нирок та можуть використовуватися для оцінки прогнозу таких хворих.

Ключові слова: альбумінурія, біомаркери, галектин-3, гостре ураження нирок, кардіоренальний синдром, креатинін, серцева недостатність, серцево-судинні захворювання, цистатин С, швидкість клубочкової фільтрації

Вступ

Кардіоренальний синдром (КРС) – це група патологічних станів з поєднанням дисфункції нирок та серця, при котрих гостра або хронічна недостатність одного з органів

спричиняє гостру або погіршує перебіг хронічної недостатності іншого (Cortesi, Ibrahim, Rivera, & Hernandez, 2017; Ronco et al., 2010). Близько 4,5% людей у загальній популяції мають швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)

<60 мл/хв/1,73 м², що зазвичай розглядається як хронічна хвороба нирок (ХХН). Водночас понад 50% пацієнтів із гострою та хронічною серцевою недостатністю (СН) мають подібне зниження ШКФ (Damman & Testani, 2015).

З огляду на часту необхідність в госпіталізації та високий рівень смертності цієї когорти пацієнтів, виявлення КРС та належна стратифікація ризику має велике значення. Визначення ниркових біомаркерів є корисним як для діагностики КРС, так і для оцінки прогнозу та подальшого лікування пацієнтів (Fu, Zhao, Ye, & Luo, 2018). Біомаркери можуть спростити оцінку потреби в повторних госпіталізаціях через декомпенсацію хронічної СН та прогресування ХХН (Brankovic et al., 2018; Damman et al., 2014; Sokolski et al., 2017).

Мета

Проаналізувати наявну інформацію щодо ниркових біомаркерів, оцінити їх роль, а також обмеження для ранньої діагностики КРС, розглянути прогностичну цінність для стратифікації ризику щодо його виникнення, рівня смертності, розвитку ускладнень і віддалених наслідків.

Матеріали та методи

Проведений аналіз наукових публікацій за 2008-2022 роки, розміщених у міжнародних електронних наукометричних базах даних PubMed, National Library of Medicine, ScienceDirect, ResearchGate, Wiley Online Library і Google Scholar за ключовими словами «кардіоренальний синдром», «гостра серцева недостатність», «хронічна серцева недостатність», «гостре ураження нирок», «хронічна хвороба нирок» та «біомаркер». Пошук здійснювався чотирма незалежними авторами. Для аналізу вибрано 89 джерел, з них використано 34, які відповідали критеріям пошуку.

Огляд і обговорення

Важливу роль у патогенезі КРС відіграють порушення гемодинаміки, нейрогормональна активація, зокрема, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зміни метаболізму та імунної відповіді, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, запалення, фіброз та ін. (Clementi, Virzi, Battaglia, & Ronco, 2019; Ma K., Gao, Xu, Liang, & Ma G., 2022; Rangaswami et al., 2019; Savira et al., 2020).

Маркери цих процесів, як і маркери пошкодження та порушення функції нирок, запропоновані для діагностики, призначення терапії та оцінки прогнозу пацієнтів із КРС (Fu et al., 2018; Rangaswami et al., 2019; табл. 1).

З огляду на відмінності у патогенетичних механізмах, типах та варіантах поєднання дисфункції серця і нирок, у 2008 р. Ronco, Naario, House, Anavekar, & Bellomo визначили 5 різновидів КРС:

- Тип 1 (гострий КРС) – гостре ураження нирок (ГУН), що спричинене гострою серцевою недостатністю (ГСН).
- Тип 2 (хронічний КРС) – ХХН, що спричинена хронічною серцевою недостатністю (ХСН).
- Тип 3 (гострий ренокардіальний синдром) – ГСН, що обумовлена ГУН
- Тип 4 (хронічний ренокардіальний синдром) – ХСН, як результат ХХН.
- Тип 5 (вторинний КРС) – поєднане ураження серця та нирок на тлі інших захворювань (цукровий діабет, амілоїдоз, сепсис).

Біомаркери функції

та цілісності клубочків нирок

За даними проспективного когортного дослідження Bio-SHiFT (Brankovic et al., 2018) у пацієнтів із ХСН підвищення рівня креатиніну та зниження розрахованої ШКФ (рШКФ) на 20% протягом періоду спостереження (2,2 роки) були предикторами досягнення комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смертність, госпіталізація з приводу СН, імплантація пристрою підтримки лівого шлуночка, трансплантація серця) із відношенням ризиків (ВР) 1,18 (95% довірчий інтервал, ДІ 1,07–1,31) та 1,13 (95% ДІ 1,05–1,23) відповідно. Необхідно відмітити, що зростання рівня цистатину С на 20% було кращим предиктором досягнення комбінованої кінцевої точки у цієї когорти пацієнтів, порівняно з креатиніном і рШКФ із ВР 2,41 проти 1,18 і 1,13.

Metra et al. (2012) повідомляють, що рШКФ за креатиніном (рШКФ_{кр}) не є незалежним предиктором смертності та повторної госпіталізації протягом 1 року в пацієнтів з ГСН, а лише має додаткову прогностичну цінність при наявності стійких ознак застійних явищ.

Таблиця 1. Основні дослідження з вивчення прогностичної цінності ниркових біомаркерів

Біомаркер	Кінцеві точки	Джерело	Досліджувана група
Біомаркери функції та цілісності клубочків нирок			
Сироватковий креатинін та рШКФкр	<ul style="list-style-type: none"> ● госпіталізація з приводу СН ● серцева смерть ● встановлення допоміжного пристрою лівого шлуночка ● трансплантація серця ● смертність від усіх причин 	Brankovic et al., 2018	Пацієнти із ХСН
		Metra et al., 2012	Пацієнти із ГСН
Цистатин С	<ul style="list-style-type: none"> ● госпіталізація з приводу СН ● серцева смерть ● встановлення допоміжного пристрою лівого шлуночка ● трансплантація серця ● смертність від усіх причин 	Brankovic et al., 2018; Lees et al., 2019	Пацієнти із ХСН
Альбмініурія	<ul style="list-style-type: none"> ● смертність від усіх причин ● смертність від ССЗ і госпіталізація з приводу ССЗ 	Liang et al., 2021; Selvaraj et al., 2018; Shuvy et al., 2020	Пацієнти із ХСН
		Koyama et al., 2013; Wang et al., 2021	Пацієнти із ГСН
		Park et al., 2022	Загал. популяція
Gal-3	<ul style="list-style-type: none"> ● погіршення функції нирок ● смертність від усіх причин ● госпіталізація з приводу СН ● смертність через ССЗ 	Caravaca Perez et al., 2022	Пацієнти із ГСН
		Shi et al., 2022	Пацієнти із ХСН
P-PENK	<ul style="list-style-type: none"> ● смертність від усіх причин ● внутрішньолікарняна летальність ● повторна госпіталізація з приводу СН протягом 1 року 	Jäntti, T. et al., 2021; Ng et al., 2017	Пацієнти із ГСН
		Arbit et al., 2016	Пацієнти із ХСН
Біомаркери пошкодження ниркових канальців			
KIM-1	<ul style="list-style-type: none"> ● госпіталізація з приводу СН ● серцева смерть ● встановлення допоміжного пристрою лівого шлуночка ● трансплантація серця 	Brankovic et al., 2018	Пацієнти із ХСН
		Josa-Laorden et al., 2022	Пацієнти із ГСН
NAG	<ul style="list-style-type: none"> ● госпіталізація з приводу СН ● серцева смерть ● встановлення допоміжного пристрою лівого шлуночка ● смертність від усіх причин ● повторна госпіталізація з приводу СН 	Brankovic et al., 2018; Jungbauer et al., 2011	Пацієнти із ХСН
NGAL	<ul style="list-style-type: none"> ● смертність від усіх причин 	Brankovic et al., 2018	Пацієнти із ХСН
		Jäntti, T. et al., 2021; Sokolski et al., 2017	Пацієнти із ГСН

Примітки. ГСН – гостра серцева недостатність; ССЗ – серцево-судинні захворювання; ХСН – хронічна серцева недостатність; рШКФкр – швидкість клубочкової фільтрації, розрахована за креатиніном; Gal-3 – галектин-3; KIM-1 – молекула ураження нирок – 1; NAG – N-ацетил-бета-D-глюкозамінідаза; NGAL – ліпокалін, пов'язаний з нейтрофільною желатиназою; P-PENK – проенкефалін А плазми.

Пацієнти з погіршенням ниркової функції, що визначалася за абсолютним підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові на $\geq 0,3$ мг/дл під час госпіталізації, і без застійних явищ мали подібні результати, що і пацієнти без погіршення ниркової функції і без застійних явищ. Ризик настання кінцевої точки був підвищеним у пацієнтів лише з персистуючими застійними явищами, а також у пацієнтів з погіршенням ниркової функції і застійними явищами (ВР 1,39; 95% ДІ 0,88-2,2 при багатofакторному аналізі смертності і повторних госпіталізацій).

Lees et al. (2019) довели сильніший зв'язок між ШКФ, розрахованої за цистатином С (рШКФ_{цис}), серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), серцево-судинною смертністю та смертністю від усіх причин, порівняно з рШКФ_{кр}. Схожі результати отримали Cheang et al. (2020) у проспективному дослідженні із залученням 354 пацієнтів із гострою СН, за даними котрого прогностична цінність рШКФ_{цис} для віддаленої смертності була вищою, ніж рШКФ_{кр} та рШКФ за креатиніном-цистатином С (рШКФ_{кр-цис}).

Альбумінурія біомаркером пошкодження клубочків. Liang, Liu, Wang, Yu, H., & Yu J. (2021) у мета-аналізі 11 досліджень продемонстрували статистично значущу залежність між підвищенням ризику смертності від усіх причин та мікроальбумінурією (ВР 1,54; 95% ДІ 1,23-1,93, $p=0,0002$) і макроальбумінурією (ВР 1,76; 95% ДІ 1,21-2,56, $p = 0,003$) у пацієнтів з ХСН. Окрім того, мікроальбумінурія асоціювалась із підвищенням серцево-судинної смертності (ВР 1,52; 95% ДІ 1,10–2,10; $p = 0,01$) і серцево-судинної смертності та госпіталізації з приводу ХСН (ВР 2,49; 95% ДІ 1,04–5,96; $p = 0,04$), а протеїнурія – зі смертністю при СН (ВР 1,54; 95% ДІ, 1,28-1,84; $p < 0,00001$). Shuvy, Zwas, Lotan, Keren, & Gotsman у 2020 році, дослідивши когорту із 4668 хворих із ХСН, встановили, що пацієнти із мікро- та макроальбумінурією (38% та 17% із залучених у дослідження відповідно) мали значно підвищений ризик смерті та госпіталізації, спричинений ССЗ, ВР за наявності мікроальбумінурії складав 1,18 (95% ДІ 1,18-1,38; $p = 0,03$), макроальбу-

мінурії – 1,33; (95% ДІ 1,10-1,61; $p < 0,001$). Дослідження Koyama, Sato, Tanada, Fujiwara & Takatsu (2013), котре включає 115 госпіталізованих хворих з приводу ГСН, показує, що 69% пацієнтів мали підвищений рівень екскреції альбуміну в сечі в перший день госпіталізації. Зокрема, у 42% хворих було виявлено макроальбумінурію і у 27% – мікроальбумінурію. На сьомий день від початку лікування альбумінурія зберігалась лише у 40% пацієнтів із ГСН ($P < 0,0001$), що підкреслює значення цього маркера і для оцінки ефективності лікування у пацієнтів. Варто зазначити, що зниження рівня екскреції альбуміну в сечі корелювало із зниженням концентрації N-кінцевого поліпептиду натрійдиуретичного гормону (NT-pro BNP) (ВР 0,384; ДІ 95% 0,087-0,680; $p = 0,013$). Пацієнтами із ГСН та альбумінурією, порівняно із пацієнтами без альбумінурії, мають в 1,47 рази вищий ризик смерті від усіх причин або трансплантації серця/встановлення допоміжного пристрою лівого шлуночка (95% ДІ 1,26-1,71, $P < 0,001$), з відношенням ризиків (ВР) 1,42 (95% ДІ 1,21-1,66) та 1,74 (95% ДІ 1,33-2,26) у пацієнтів з мікроальбумінурією та макроальбумінурією, відповідно ($P < 0,001$) (Wang et al., 2021). Дослідження TOPCAT (Selvaraj et al., 2018), за участі 1175 пацієнтів, зокрема, 35% з мікроальбумінурією і 13% – з макроальбумінурією, показало, що обидва чинники незалежно асоціювались з несприятливими серцево-судинними подіями (ВР 1,67: 95% ДІ 1,22–2,28 та ВР 1,74; 95% ДІ 1,15–1,86, відповідно). Park et al. у 2022 році продемонстрували у ретроспективному когортному дослідженні, до котрого залучили 1025340 жителів Кореї, що транзиторна альбумінурія була пов'язана зі смертністю від усіх причин (ВР 1,34; 95% ДІ 0,96–1,88, $p = 0,090$), серцево-судинною смертністю (ВР 1,76; 95% ДІ 1,01–3,08, $p = 0,048$) та більш частими випадками ХСН (ВР 1,28; 95% ДІ 1,15–1,43, $p < 0,001$).

Запальний біомаркер галектин-3 (Gal-3) – це глікопротеїн, що синтезується активованими ангіотензином II і альдостероном макрофагами та сприяє фіброзу у різних органах, зокрема, в серці та нирках (Caravaca Perez et al., 2022; Ronco, Ciccoira & McCullough, 2012).

Gal-3 асоціюється з розвитком і прогресуванням СН та є маркером високої смертності пацієнтів із гострою СН та нирковою дисфункцією (ВР 1,010; 95% ДІ 1,001-1,019, $p = 0,033$) (Caravaca Perez et al., 2022). У 2022 році Shi et al. за даними мета-аналізу 27 досліджень продемонстрували, що високі рівні Gal-3 у плазмі крові у пацієнтів із ХСН із збереженою фракцією викиду лівого шлуночка асоціюються з високим ризиком смертності від усіх причин (ВР 1,55; 95% ДІ 1,27-1,87, $p = 0,138$) і серцево-судинної смертності та госпіталізації з приводу СН (ВР 1,71; 95% ДІ 1,51-1,94, $p = 0,036$).

Проенкефалін А плазми (P-PENK) є ендогенним опіоїдом, що чинить опосередкований опіоїдними рецепторами депресивний вплив на функцію нирок і серця та може використовуватися як маркер активності ендогенної опіоїдної системи (Beunders et al., 2017; Ng et al., 2014). Дослідження Ng et al. (2017) із залученням 1908 пацієнтів із ГСН довело, що P-PENK є сильним незалежним предиктором 1-річної смертності від усіх причин ($p < 0,0005$), композитної кінцевої точки (смертність впродовж 1 року та/або госпіталізації з приводу СН) (ВР 1,27; 95% ДІ 1,10-1,45, $p = 0,001$) та погіршення ниркової функції (ВР 1,58; 95% ДІ 1,24-2,00, $p < 0,0005$). Jäntti. et al. (2021) у дослідженні, присвяченому вивченню прогностичної цінності P-PENK і ліпокаліну, асоційованого з нейтрофільною желатиназою плазми (P-NGAL), щодо ризику розвитку ГУН і смертності в пацієнтів з кардіогенним шоком встановили, що високі рівні P-PENK і P-NGAL на момент госпіталізації та через 24 години асоціювались із високим ризиком 90-денної смертності від усіх причин (некориговані ВР через 24 години після госпіталізації склали 5,6 (95% ДІ 3,1-10,7, $p < 0,001$) і 5,2 (95% ДІ 2,8–9,8, $p < 0,001$) відповідно).

Одноцентрове проспективне когортне дослідження за участі 200 амбулаторних пацієнтів з ХСН продемонструвало значну прогностичну цінність визначення рівня PENK щодо розвитку великих несприятливих серцево-судинних подій (ВР 3,0; 95% ДІ 1,4-6,7, $P \leq 0,003$) (Arbit et al., 2016).

Біомаркери пошкодження ниркових каналців

Трансмембранний глікопротеїн, так звана молекула пошкодження нирок-1 (КІМ-1), експресується епітелієм проксимальних каналців нирки у відповідь на пошкодження та сприяє фагоцитозу апоптичних каналцевих клітин (Chung et al., 2022). Brankovic et al. (2018), встановили, що у пацієнтів із ХСН вищі рівні КІМ-1 були пов'язані зі зростанням ризику настання комбінованої кінцевої точки (ВР 1,08; 95% ДІ 1,04-1,11). У пацієнтів, які не досягли комбінованої кінцевої точки, рівень КІМ-1 був нижчим і, навіть, дещо знизився під час спостереження. Високі рівні КІМ-1 в сечі свідчать про підвищений ризик смертності саме протягом перших 4 місяців після виписки у пацієнтів із гострою декомпенсацією ХСН (ВР на 4-му місяці становить 3,17, тоді як на 12-му – лише 1,97) та є предиктором передчасної смерті навіть у пацієнтів, що не мають значного зниження рШКФ (Josa-Laorden et al., 2022).

Лізосомальний фермент щіткової облямівки N-ацетил-бета-D-глюкозамінідаза (NAG) експресується переважно на проксимальних тубулярних клітинах (Chung et al., 2022). Дослідження Brankovic et al. (2018) встановило кореляцію рівнів NAG із комбінованою кінцевою точкою, подібною до такої у КІМ-1 (ВР 1,06; 95% ДІ 1,01–1,11). У пацієнтів, які досягли комбінованої кінцевої точки, спостерігали у середньому вищі базові рівні NAG, які ще більше зростали з наближенням кінцевої точки. У пацієнтів, які не досягли кінцевої точки, рівні NAG були нижчими та знижувалися під час спостереження. Підвищені рівні NAG у сечі пацієнтів із ХСН за даними дослідження Jungbauer et al. (2011), були предиктором смертності від усіх причин і повторної госпіталізації з приводу СН ($P = 0,043$).

Пов'язаний з нейтрофільною желатиназою білок ліпокалін (NGAL) синтезується незрілими нейтрофілами, епітеліальними клітинами (включно з епітелієм ниркових каналців) і кардіоміоцитами у відповідь на запалення (Chung et al., 2022). У дослідженні Sokolski et al. (2017) за участі 132 пацієнтів із ГСН підвищені рівні NGAL у сечі при поступленні

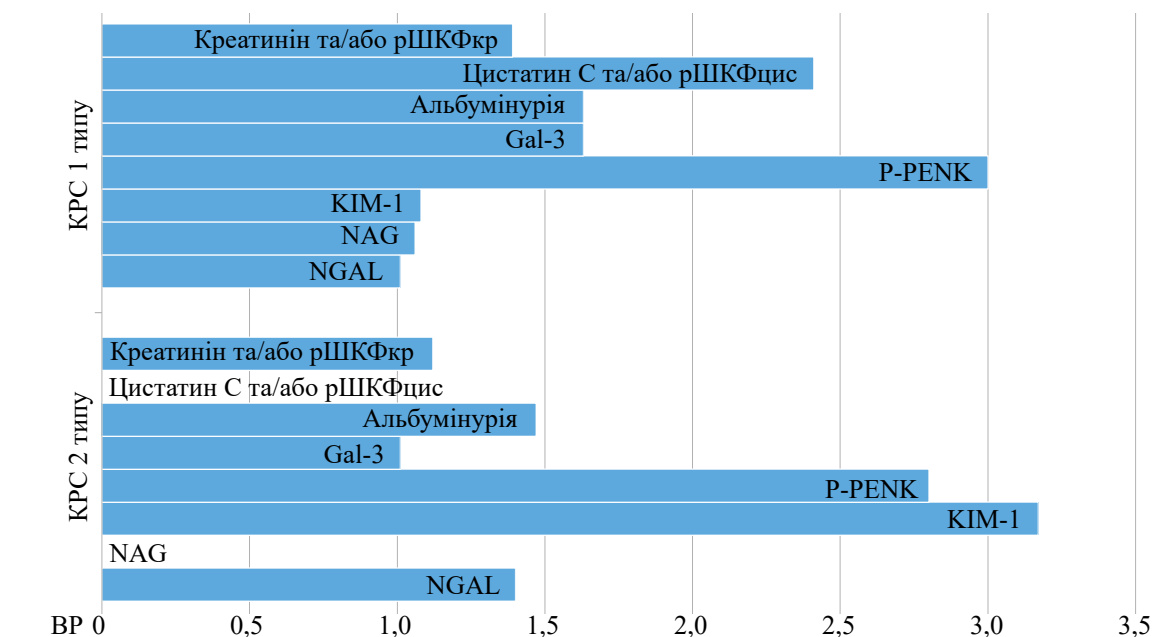
(BP 1,39; 95% ДІ 1,03-1,87; $p = 0,031$) та на 2-й (BP 1,35; 95% ДІ 1,04-1,74; $p = 0,022$) і на 3-й день госпіталізації (BP 1,45; 95% ДІ 1,09-1,92; $p = 0,011$) були предикторами смертності. Аналогічні результати продемонструвало дослідження Jäntti et al. (2021), відповідно до якого підвищені рівні NGAL у пацієнтів із кардіогенним шоком вказували на високий ризик 90-денної смертності від усіх причин. Дослідження Brankovic et al. (2018) встановило, що для пацієнтів із ХСН рівні NGAL у плазмі крові та сечі не мають чіткої кореляції із досягненням кінцевих точок (BP 1,01; ДІ 1,00-1,02, $p = 0,08$ та BP 1,08; ДІ 1,04-1,11, $p < 0,001$, відповідно).

Обговорення

Традиційні біомаркери, що є загальновищеними показниками для діагностики дисфункції нирок, такі як сироватковий креатинін та рШКФ не є ідеальними для оцінки прогнозу пацієнтів, оскільки на їх рівні впливає ціла низка факторів. Так, рівень цистатину-С сироватки крові на відміну від креатиніну, не залежить від статі, характеру харчування, розвитку мускулатури та каналцевої секреції, тому може бути кращим біомаркером ГУН, ХХН та необхідності замісної ниркової терапії (Medić et al., 2016, Slocum, Heung, & Pennathur, 2012). Прогностична цінність рШКФ_{кр} може бути вищою при комплексній оцінці її разом із такими

клінічними даними, як наявність стійких ознак застійних явищ у пацієнтів із ГСН (Metra et al., 2012). Альбумінурія є дешевим і широкодоступним біомаркером, цінним не лише визначення прогнозу, а і для оцінки ефективності лікування у пацієнтів (Koyama, Sato, Tanada, Fujiwara & Takatsu, 2013). Висока інформативність при поєднаній оцінці рШКФ та альбумінурії (Lees et al., 2019), низька вартість та простота виконання цих досліджень, роблять зазначені показники доцільним вибором для оцінки прогнозу пацієнтів у рутинній практиці.

Хоча нові біомаркери є більш чутливими та специфічними за традиційні та майже не залежать від впливу зовнішніх та внутрішніх чинників, не всі вони однаково цінні для оцінки прогнозу пацієнтів при різних типах КРС. Так, при КРС 1 типу Gal-3 не продемонстрував вищої інформативності для оцінки прогнозу, ніж інші біомаркери, в тому числі сироватковий креатинін та рШКФ_{кр}, а дані щодо значення NAG у пацієнтів із ГСН у дослідженнях практично відсутні. Велике проспективне когортне дослідження Bio-SHiFT за даними Brankovic et al. (2018) не довело значно вищої цінності KIM-1, NAG та NGAL, ніж креатинін та/або рШКФ_{кр} у пацієнтів із ХСН. Порівняння прогностичної цінності всіх описаних біомаркерів для КРС 1 та 2 типу з врахуванням BP наведено на малюнку 1.



Малюнок 1. Порівняння прогностичної цінності різних біомаркерів при КРС 1 та 2 типу

Висновки

Сьогодні існує багато доказів того, що цистатин С, альтернативні методи розрахунку ШКФ, альбумінурія, Gal-3, P-PENK, NGAL і KIM-1 є корисними сироватковими та/або сечовими біомаркерами для ранньої діагностики КРС, прогнозування і стратифікації ризику пошкодження нирок у пацієнтів з СН, рівня смертності, розвитку ускладнень і віддалених наслідків. Незважаючи на доведену високу цінність та інформативність деяких нових ниркових біомаркерів, на даному етапі вони не можуть замінити сироватковий креатинін та рШКФ_{кр} в рутинній практиці, проте здатні відігравати важливу додаткову роль в стратифікації ризику пацієнтів. Зміна в динаміці рівнів цих біомаркерів також корисна для діагностики та модифікації лікування пацієнтів з КРС або ризиком його розвитку. Поєднання відомих і нових ниркових біомаркерів однозначно є інформативним та повинне застосовуватись у клінічній практиці для оцінки прогнозу пацієнтів із КРС, однак необхідні подальші дослідження для кращого їх вивчення та порівняння.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

У представлений роботі немає конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Усі автори прочитали та затвердили остаточну версію рукопису. Усі автори погодилися опублікувати цей рукопис.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0003-0645-4479](https://orcid.org/0000-0003-0645-4479) (A, B, C, D, F) Nechai Kateryna

[0000-0002-0142-0416](https://orcid.org/0000-0002-0142-0416) (A, B, D, E, F) Mostbauer Halyna

[0000-0001-7274-9043](https://orcid.org/0000-0001-7274-9043) (A, E, F) Rudenko Iuliia

[0000-0002-2762-1240](https://orcid.org/0000-0002-2762-1240) (A, B, D, F) Moskalenko Yulia

(A, B, D, F) Shevchuk Mykhailo

A – Концепція та дизайн роботи, B – Збір та аналіз даних, C – Відповідальність за статистичний аналіз, D – Написання статті, E – Критичний огляд, F – Остаточне затвердження статті

ЛІТЕРАТУРА

- Arbit, B., Marston, N., Shah, K., Lee, E. L., Aramin, H., Clopton, P., & Maisel, A. S. (2016). Prognostic Usefulness of Proenkephalin in Stable Ambulatory Patients With Heart Failure. *The American journal of cardiology*, 117(8), 1310–1314. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.01.042>
- Beunders, R., Struck, J., Wu, A. H. B., Zarbock, A., Di Somma, S., Mehta, R. L., Koynier, J. L., Nadim, M. K., Maisel, A. S., Murray, P. T., Neath, S. X., Jaffe, A., & Pickkers, P. (2017). Proenkephalin (PENK) as a Novel Biomarker for Kidney Function. *The journal of applied laboratory medicine*, 2(3), 400–412. <https://doi.org/10.1373/jalm.2017.023598>
- Brankovic, M., Akkerhuis, K. M., van Boven, N., Anroedh, S., Constantinescu, A., Caliskan, K., Manintveld, O., Cornel, J. H., Baart, S., Rizopoulos, D., Hillege, H., Boersma, E., Umans, V., & Kardys, I. (2018). Patient-specific evolution of renal function in chronic heart failure patients dynamically predicts clinical outcome in the Bio-SHiFT study. *Kidney international*, 93(4), 952–960. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.09.013>
- Caravaca Perez, P., González-Juanatey, J. R., Nuche, J., Matute-Blanco, L., Serrano, I., Martínez Selles, M., Vázquez García, R., Martínez Dolz, L., Gómez-Bueno, M., Pascual Figal, D., Crespo-Leiro, M. G., García-Osuna, Á., Ordoñez-Llanos, J., Cinca Cuscullola, J., Guerra, J. M., & Delgado, J. F. (2022). Renal Function Impact in the Prognostic Value of Galectin-3 in Acute Heart Failure. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 861651. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.861651>
- Cheang, I., Liao, S., Yao, W., Lu, X., Gao, R., Zhou, Y., Zhang, H., & Li, X. (2020). Cystatin C-based CKD-EPI estimated glomerular filtration rate equations as a better strategy for mortality stratification in acute heart failure: A STROBE-compliant prospective observational study. *Medicine*, 99(44), e22996. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022996>
- Chung, E. Y. M., Trinh, K., Li, J., Hahn, S. H., Endre, Z. H., Rogers, N. M., & Alexander, S. I. (2022). Biomarkers in Cardiorenal Syndrome and Potential Insights Into Novel Therapeutics. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 868658. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.868658>
- Clementi, A., Virzi, G. M., Battaglia, G. G., & Ronco, C. (2019). Neurohormonal, Endocrine, and Immune Dysregulation and Inflammation in Cardiorenal Syndrome. *Cardiorenal medicine*, 9(5), 265–273. <https://doi.org/10.1159/000500715>
- Cortesi, C., Ibrahim, M., Rivera, F. C., & Hernandez, G. A. (2017). Cardiorenal Syndrome, Hemodynamics, and Noninvasive Evaluation. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, 9, 1179559X1774237. <https://doi.org/10.1177/1179559X17742376>

Damman, K., & Testani, J. M. (2015). The kidney in heart failure: an update. *European heart journal*, 36(23), 1437–1444. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv010>

Damman, K., Valente, M. A., Voors, A. A., O'Connor, C. M., van Veldhuisen, D. J., & Hillege, H. L. (2014). Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *European heart journal*, 35(7), 455–469. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/cht386>

Fu, S., Zhao, S., Ye, P., & Luo, L. (2018). Biomarkers in Cardiorenal Syndromes. *BioMed research international*, 2018, 9617363. <https://doi.org/10.1155/2018/9617363>

Jäntti, T., Tarvasmäki, T., Harjola, V. P., Pulkki, K., Turkia, H., Sabell, T., Tolppanen, H., Jurkko, R., Hongisto, M., Kataja, A., Sionis, A., Silva-Cardoso, J., Banaszewski, M., DiSomma, S., Mebazaa, A., Haapio, M., Lassus, J., & CardShock investigators (2021). Predictive value of plasma proenkephalin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute kidney injury and mortality in cardiogenic shock. *Annals of intensive care*, 11(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00814-8>

Josa-Laorden, C., Rubio-Gracia, J., Sánchez-Marteles, M., Torcal, P., Garcés-Horna, V., Sola-Martínez, A., Íñigo, P., Giménez-López, I., & Pérez-Calvo, J. I. (2022). Elevated urinary kidney injury molecule 1 at discharge strongly predicts early mortality following an episode of acute decompensated heart failure. *Polish archives of internal medicine*, 132(9), 16284. <https://doi.org/10.20452/pamw.16284>

Jungbauer, C. G., Birner, C., Jung, B., Buchner, S., Lubnow, M., von Bary, C., Endemann, D., Banas, B., Mack, M., Böger, C. A., Riegger, G., & Luchner, A. (2011). Kidney injury molecule-1 and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *European journal of heart failure*, 13(10), 1104–1110. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr102>

Koyama, S., Sato, Y., Tanada, Y., Fujiwara, H., & Takatsu, Y. (2013). Early evolution and correlates of urine albumin excretion in patients presenting with acutely decompensated heart failure. *Circulation. Heart failure*, 6(2), 227–232. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000152>

Lees, J. S., Welsh, C. E., Celis-Morales, C. A., Mackay, D., Lewsey, J., Gray, S. R., Lyall, D. M., Cleland, J. G., Gill, J. M. R., Jhund, P. S., Pell, J., Sattar, N., Welsh, P., & Mark, P. B. (2019). Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nature medicine*, 25(11), 1753–1760. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0627-8>

Liang, W., Liu, Q., Wang, Q. Y., Yu, H., & Yu, J. (2021). Albuminuria and Dipstick Proteinuria for Predicting Mortality in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 665831. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.665831>

Ma, K., Gao, W., Xu, H., Liang, W., & Ma, G. (2022). Role and Mechanism of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Onset and Development of Cardiorenal Syndrome. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*, 3239057. <https://doi.org/10.1155/2022/3239057>

Medić, B., Rovcanin, B., Vujovic, K. S., Obradovic, D., Duric, D., & Prostran, M. (2016). Evaluation of Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury: The Possibilities and Limitations. *Current medicinal chemistry*, 23(19), 1981–1997. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160210130256>

Metra, M., Davison, B., Bettari, L., Sun, H., Edwards, C., Lazzarini, V., Piovaneli, B., Carubelli, V., Bugatti, S., Lombardi, C., Cotter, G., & Dei Cas, L. (2012). Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure? The role of congestion and its interaction with renal function. *Circulation. Heart failure*, 5(1), 54–62. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963413>

Ng, L. L., Sandhu, J. K., Narayan, H., Quinn, P. A., Squire, I. B., Davies, J. E., Bergmann, A., Maisel, A., & Jones, D. J. (2014). Proenkephalin and prognosis after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(3), 280–289. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.037>

Ng, L. L., Squire, I. B., Jones, D., Cao, T. H., Chan, D., Sandhu, J. K., Quinn, P. A., Davies, J. E., Struck, J., Hartmann, O., Bergmann, A., Mebazaa, A., Gayat, E., Arrigo, M., Akiyama, E., Sabti, Z., Lohrmann, J., Twerenbold, R., Herrmann, T., Schumacher, C. GREAT Network (2017). Proenkephalin, Renal Dysfunction, and Prognosis in Patients With Acute Heart Failure: A GREAT Network Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(1), 56–69. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.038>

Park, S., Woo, J., Leem, S., Heo, N. H., Cho, N. J., Gil, H., Kim, J. H., & Lee, E. Y. (2022). Transiently Observed Trace Albuminuria on Urine Dipstick Test Is Associated With All-Cause Death, Cardiovascular Death, and Incident Chronic Kidney Disease: A National Health Insurance Service-National Sample Cohort in Korea. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 882599. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.882599>

Rangaswami, J., Bhalla, V., Blair, J., Chang, T. I., Costa, S., Lentine, K. L., Lerma, E. V., Mezue, K., Molitch, M., Mul-lens, W., Ronco, C., Tang, W., McCullough, P. A., & American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology (2019). Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 139(16), e840–e878. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>

Ronco, C., Ciccoira, M., & McCullough, P. A. (2012). Cardiorenal syndrome type 1: pathophysiological crosstalk leading to combined heart and kidney dysfunction in the setting of acutely decompensated heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(12), 1031–1042. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.077>

Ronco, C., Haapio, M., House, A. A., Anavekar, N., & Bellomo, R. (2008). Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(19), 1527–1539. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.051>

Ronco, C., McCullough, P., Anker, S. D., Anand, I., Aspromonte, N., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Berl, T., Bobek, I., Cruz, D. N., Daliento, L., Davenport, A., Haapio, M., Hillege, H., House, A. A., Katz, N., Maisel, A., Mankad, S., Zanco, P., Mebazaa, A., ... Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group (2010). Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European heart journal*, 31(6), 703–711. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>

Savira, F., Magaye, R., Liew, D., Reid, C., Kelly, D. J., Kompa, A. R., Sangaralingham, S. J., Burnett, J. C., Jr, Kaye, D., & Wang, B. H. (2020). Cardiorenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *British journal of pharmacology*, 177(13), 2906–2922. <https://doi.org/10.1111/bph.15065>

Selvaraj, S., Claggett, B., Shah, S. J., Anand, I., Rouleau, J. L., O'Meara, E., Desai, A. S., Lewis, E. F., Pitt, B., Sweitzer, N. K., Fang, J. C., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2018). Prognostic Value of Albuminuria and Influence of Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation. Heart failure*, 11(11), e005288. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005288>

Shi, Y., Dong, G., Liu, J., Shuang, X., Liu, C., Yang, C., Qing, W., & Qiao, W. (2022). Clinical Implications of Plasma Galectin-3 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 9, 854501. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.854501>

Shuvy, M., Zwas, D. R., Lotan, C., Keren, A., & Gotsman, I. (2020). Albuminuria: Associated With Heart Failure Severity and Impaired Clinical Outcomes. *The Canadian journal of cardiology*, 36(4), 527–534. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.09.001>

Slocum, J. L., Heung, M., & Pennathur, S. (2012). Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine?. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 159(4), 277–289. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.01.014>

Sokolski, M., Zymliński, R., Biegus, J., Siwołowski, P., Nawrocka-Millward, S., Todd, J., Yerramilli, M. R., Estis, J., Janikowska, E. A., Banasiak, W., & Ponikowski, P. (2017). Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure. *European journal of heart failure*, 19(6), 760–767. <https://doi.org/10.1002/ejhf.746>

Wang, Y., Zhao, X., Zhai, M., Fan, C., Huang, Y., Zhou, Q., Tian, P., An, T., Zhang, Y., & Zhang, J. (2021). Elevated urinary albumin concentration predicts worse clinical outcomes in hospitalized acute decompensated heart failure patients. *ESC heart failure*, 8(4), 3037–3048. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13399>

Cardiorenal syndrome.

Prognostic value of renal biomarkers. Literature review

Nechai Kateryna, Mostbauer Halyna, Rudenko Iuliia, Moskalenko Yulia, Shevchuk Mykhailo

Department of internal medicine №2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Nechai Kateryna

E-mail: katemam4ur@ukr.net

Abstract: cardiorenal syndrome includes a spectrum of disorders of the heart and kidneys, in which acute or chronic dysfunction of one organ can lead to the development of acute or chronic dysfunction of another organ. Changes in hemodynamics, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, metabolic disorders, inflammation, etc., are important in the pathogenesis of cardiorenal syndrome. The purpose of this article is to analyze and systematize the available contemporary scientific data on the role of renal biomarkers in stratifying the risk of development, mortality and repeated hospitalizations due to cardiorenal syndrome. Cardiorenal syndrome worsens the prognosis of patients, increases mortality, morbidity and the frequency of re-hospitalizations, therefore stratification of the risk of its

development and early diagnosis are of great importance in order to timely prescribe treatment and improve the prognosis. Despite modern therapeutic treatment strategies, the mortality of patients with cardiorenal syndrome remains high. Serum creatinine still remains the "gold standard" for the diagnosis of kidney damage, although it is known as a low-sensitivity and unreliable biomarker, in particular, as is known, its concentration depends on gender, nutrition, muscle development, and tubular secretion. Taking into account these data, researchers and clinicians are making great efforts to find and study new biomarkers of acute kidney injury. Biomarkers of impaired function and integrity of kidney glomeruli include: serum creatinine, albuminuria, cystatin C, plasma proenkephalin A, galectin 3, and markers of impaired renal tubule integrity include: N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, lipocalin, associated with neutrophil gelatinase, kidney damage molecule-1, etc. Literature data indicate that some of these new biomarkers are reliable predictors of the development of kidney damage and can be used to assess the prognosis of such patients.

Keywords: [Albuminuria](#), [Biomarkers](#), [Galectin-3](#), [Acute Kidney Injury](#), [Cardio-Renal Syndrome](#), [Creatinine](#), [Heart Failure](#), [Cardiovascular Diseases](#), [Cystatin C](#), [Glomerular Filtration Rate](#)



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.831-005.1-005.4-002.1:616.24-002-007.288]-071-08

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.48-52](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.48-52)

Received: January 15, 2024

Accepted: June 01, 2024

Клінічний випадок лікування гострого ішемічного інсульту (кардіоемболічного підтипу), ускладненого аспіраційною пневмонією та розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому

Васькевич Ангеліна¹, Чабанович Надія²¹ Студент, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна² Держана установа «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрохірургії НАМНУ», м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Vaskevich Anhelina

E-mail: vaskevicangelina@gmail.com

Анотація: даний клінічний випадок є прикладом успішного лікування хворого з гострим ішемічним інсультом у басейні середньої мозкової артерії (кардіоемболічний підтип), ускладненим аспірацією шлункового вмісту та розвитком аспіраційної пневмонії та гострого респіраторного дистрес-синдрому. Після ангіографічного дослідження пацієнту терміново виконано ендovasкулярну тромбектомію. При неврологічному обстеженні у хворого виявлено глибокий ступор, лівосторонній геміпарез, дизартрію. Через 13 годин післяопераційний період ускладнився розвитком синдрому Мендельсона і згодом гострого респіраторного дистрес-синдрому. Ускладнення лікували ШВЛ з високим РЕЕР (позитивний тиск у кінці видиху) протягом 32 днів; емпірична антибіотикотерапія з переходом на таргетну терапію після отримання бактеріального посіву та антибіотикограми та застосування низькомолекулярних гепаринів. Тривалість перебування в стаціонарі – 39 днів, виписаний у свідомості, без неврологічного дефіциту, 0 балів за NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), під наглядом хірурга та кардіолога за місцем лікування. місце проживання.

Ключові слова: інсульт, пневмонія, тромбектомія, респіраторний дистрес-синдром, дихання, аспірація.

Вступ

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у всьому світі гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є другою за поширеністю причиною смертності (11% від загальної кількості смертей); в свою чергу, ішемічний інсульт є найчастішою причиною ГПМК, на його частку припадає близько 62% від усіх випадків інсультів (Feigin et al., 2021). 20–30% усіх інсультів пов'язано із фібриляцією передсердь, а пацієнти із даним

захворюванням мають у 5 разів вищий ризик інсульту порівняно із загальною популяцією (Birchall, 2018). Згідно з даними Ingeman et al. (2011), пневмонія входить до числа найбільш розповсюджених ускладнень у пацієнтів з ГПМК і розвивається у близько 9% хворих; дана група пацієнтів має суттєво вищий ризик смертності.

Мета

Метою даного дослідження було дослідити клінічний випадок успішного лікуван-

ня ГПМК по типу ішемії (кардіоемболічного підтипу), ускладненого аспірацією на догоспітальному етапі з подальшим розвитком синдрому Мендельсона та гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) в післяопераційному періоді та визначити основні підходи до інтенсивної терапії даної групи пацієнтів.

Опис клінічного випадку

Хворий, 51 рік, був переведений в ДУ «Науково-практичний центр ендovasкулярної нейрохірургії НАМН України» з Київської ОКЛ з діагнозом: ГПМК по типу ішемії (кардіоемболічного підтипу). Тромболізіс не проводився. Від моменту захворювання до поступлення в клініку минуло 255 хв, початок захворювання супроводжувався блювотою з імовірною регургітацією. В анамнезі у хворого (зі слів родичів) – гіпертонічна хвороба та миготлива аритмія, тахісistolічна форма, тривалість невідома. Загальний стан хворого на момент поступлення важкий. За даними неврологічного обстеження було виявлено лівосторонню геміплегію, гемігіпестезію, патологічні рефлекси Бабінського, Опенгейма і Марінеску-Радовича, парез лівої половини обличчя, дизартрію. Оцінка за шкалою ком Глазго – 11 балів (глибоке оглушення), поведінка хворого неадекватна, наявне виражене психомоторне збудження, порушення орієнтації в часі, просторі і оточуючих, зниження інтелектуально-мнестичних функцій. За шкалою NIHSS (шкала тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США – National Institutes of Health Stroke Scale) – 19 балів. Артеріальний тиск 180/100 мм рт. ст., пульс 85 ударів/хвилину, не ритмічний, дихання самостійне з частотою 20/хвилину, жорстке, ослаблене в нижніх відділах. За даними інструментальних та лабораторних обстежень до моменту поступлення: КТ голови і КТ-ангіографії судин голови та ший: ознаки ГПМК по типу ішемії в магістральних гілках С5-С7 правої внутрішньої сонної та середньої мозкової артерій; за даними рентгенографії органів грудної клітки: дифузні зміни легеневої паренхіми, плевро-діафрагмальна спайка ліворуч, розширені межі серця; лабораторно – підвищення рівня С-реактивного білку.

Одразу після поступлення хворому виконано селективну церебральну ангіографію, за даними якої верифіковано оклюзію проксимального (M1) сегменту правої середньої мозкової артерії. Вищезазначене, а саме оцінка 19 балів за шкалою NIHSS, оклюзія проксимального (M1) сегменту середньої мозкової артерії і можливість виконати оперативне втручання в межах 6-24 год від початку інсульту є показаннями до оперативного втручання – механічної тромбектомії (Powers et al., 2019). Проведення механічної реканалізації, як первинної, так і в комбінації з тромболізісом, дає змогу розширити спектр надання високоспеціалізованої допомоги даним хворим. В ургентному порядку було виконано тромбектомію, час від моменту захворювання до реканалізації артерії та відновлення перфузії головного мозку склав 305 хвилин.

Оперативне втручання проводилося під загальною внутрішньовенною анестезією з використанням пропофолу 10 мг/кг/год, атракуріуму бесилату 50 мг на індукцію анестезії, болюсним введенням фентанілу 0,1 мг на пункцію артерії та в кінці оперативного втручання та штучною вентиляцією легень (ШВЛ) через інтубаційну трубку з допомогою апарату «Getinge flow-c» в режимі нормовентиляції (дихальний об'єм 6 мл/кг). За даними капнографії, концентрація CO₂ у видихуваному повітрі (EtCO₂) коливалась в межах 42-44 мм рт. ст., сатурація O₂ становила близько 98%. Після операції хворий переведений в палату інтенсивної терапії, де протягом наступних 11 год проводилася ШВЛ в режимі PCV (pressure-control ventilation), а згодом CPAP (continuous positive airway pressure), седация та адаптація до ШВЛ здійснювалася з допомогою інфузії 1% пропофолу за допомогою шприцевого дозатора зі швидкістю 6 мг/кг/год, консервативна терапія включала аміодарон, пантопрозол, мікродози норадреналіну тартрату, інфузійну терапію. Після припинення введення та закінчення дії гіпнотиків, на фоні самостійного ефективного дихання хворий був екстубований.

Через 2 год стан хворого погіршився, наростало тахіпноє з частотою дихання більше 30 за хвилину, сатурація знизилась до 75%

на фоні подачі зволоженого кисню через лицеву маску. У зв'язку з прогресуванням дихальної недостатності на фоні аспіраційного пневмоніту було прийнято рішення про переведення хворого на ШВЛ (режим PCV) через інтубаційну трубку. КТ органів грудної клітки виявила масивні двобічні вогнища затемнення в задньо-нижніх відділах легень, розширення меж серця. Підтверджено аспірацію з розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). На наступну добу було виконано трахеостомію у зв'язку з очікуваною необхідністю тривалого проведення ШВЛ. Лабораторно: впродовж кількох діб наростали нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом вліво, підвищення ШОЕ, прокальцитоніну, С-реактивного білка і D-димеру, показників функції печінки, що вказує на приєднання інфекції та розвиток аспіраційної пневмонії.

ШВЛ в режимі нормовентиляції (дихальний об'єм 6-8 мл/кг) хворому проводилась впродовж 32 діб; перші 9 днів на режимі PCV з РЕЕР (positive end-expiratory pressure) 8-10 см вод. ст., наступні 6 діб – P-SIMV (pressure-synchronized intermittent mandatory ventilation) з РЕЕР 6-8 см вод. ст., 10 діб режими P-SIMV та CPAP чергували, з 26 доби пацієнт деякий час може дихати самостійно, повне від'єднання від ШВЛ і закриття трахеостоми – на 32 добу. Згідно з міжнародними рекомендаціями (Parazian et al., 2019), ШВЛ у пацієнтів з ГРДС повинна проводитись з невисокими цифрами дихального об'єму (близько 6 мл/кг передбачуваної маси тіла), але з РЕЕР не менше 5 см H₂O, якщо ГРДС середнього ступеня тяжкості або тяжкий. З метою седації та адаптації до ШВЛ протягом 8 діб проводилась інфузія 1% пропофолу за допомогою шприцевого дозатора з швидкістю 1-6 мг/кг/год, періодично при неефективності гіпнотика використовувалося болусне введення недеполяризуючого міорелаксанта атракуріуму бесилату в дозі 0,3 мг/кг маси тіла.

Згідно з сучасними рекомендаціями з лікування аспіраційної пневмонії (Klompas et al., 2023), якщо підозрюється, що аспірація відбулась поза межами лікувального закладу, а пацієнт перебуває в умовах відділення (па-

лати) інтенсивної терапії, препаратами вибору для емпіричної антибіотикотерапії є піперацилін-тазобактам, меропенем або іміпенем. Для лікування аспіраційної пневмонії було назначено емпіричну комбіновану антибіотикотерапію цефтриаксоном 1 г двічі на добу та меропенемом 1 г тричі на добу, після отримання результатів посіву мокротиння та антибіотикограми – назначено лінезолід 600 мг двічі на добу.

З метою профілактики тромбоемболії було назначено еноксапарин 0,4 мг двічі на добу з 3 доби після операції, з переходом на пероральний антикоагулянт ривароксабан 20 мг на добу з 16 дня лікування. У зв'язку з наявністю у пацієнта тахісistolічної форми миготливої аритмії йому було назначено аміодарон у вигляді постійної інфузії зі швидкістю 18 мг/год з переходом на пероральну форму на 11 добу після операції і метопролол 5 мг при виникненні епізодів тахікардії. З метою корекції гемодинамічних порушень та підтримання перфузійного тиску пацієнт отримував інфузію мікродоз норадреналіну тартрату в перші 3 доби після операції, а також в подальшому протягом 8 діб, коли спостерігалось погіршення стану та декомпенсація гемодинаміки. У зв'язку з тривалим перебуванням пацієнта у лежачому положенні та наявним ожирінням III ст. (індекс маси тіла – 38,8) в нього розвинувся належок сідничної ділянки IV ступеня тяжкості; було проведено хірургічне лікування.

Результати

Неврологічна динаміка пацієнта була позитивною з 8 дня лікування, коли почала зменшуватись вираженість лівостороннього геміпарезу, з повним відновленням рухів у лівій половині тіла на 18 добу після операції. Загальна тривалість перебування хворого в стаціонарі становила 39 днів, із них 37 діб – у палаті інтенсивної терапії; ШВЛ в режимі нормовентиляції хворому проводилась впродовж 32 діб у зв'язку з ГРДС. Важливим аспектом штучної вентиляції у пацієнтів з ГРДС є високі цифри РЕЕР (8-10 см вод. ст.), які підтримувались у даного хворого протягом 26 діб. Поступове відлучення пацієнта від апарату штучної вентиляції проводилось впродовж

6 діб. Після нормалізації самостійного дихання, зняття трахеостоми, за наявності клінічних та лабораторних ознак покращення стану та відсутності неврологічного дефіциту пацієнт був виписаний з покращенням під нагляд кардіолога та хірурга за місцем проживання. На момент виписки пацієнт в ясній свідомості (15 балів за ШКГ), вогнищевої симптоматики не виявлено, за шкалою NIHSS – 0 балів.

Висновки

Ендоваскулярна тромбектомія є новітньою та ефективною методикою лікування ГПМК по типу ішемії за умови, що пацієнт підпадає під вимоги, що висувуються до методу; результати лікування залежать від часу, що пройшов від початку інсульту до реканалізації, наявного колатерального кровообігу тощо. В даному випадку час від початку інсульту до реканалізації склав 305 хв, що посприяло подальшому відновленню неврологічних функцій. Грізним ускладненням інсульту є синдром Мендельсона, тому потрібно пам'ятати про те, що хворі з порушеннями свідомості мають високий ризик аспірації, і настороженість стосовно аспіраційної пневмонії в даної групи пацієн-

тів повинна бути високою. ШВЛ з високими показниками РЕЕР в даному випадку продемонструвала свою ефективність у забезпеченні оксигенації пацієнта з ГРДС, а виконання посіву мокротиння з визначенням чутливості збудника до антибіотиків дозволило підібрати ефективний режим антибіотикотерапії.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Декларую відсутність конфлікту інтересів при підготовці даного дослідження.

Згода на публікацію

Згода пацієнта на публікацію матеріалів клінічного випадку була отримана.

ORCID та внесок авторів

[0000-0003-4959-4981](https://orcid.org/0000-0003-4959-4981) (B,C,D) Vaskevich Anhelina

[0000-0002-5113-5082](https://orcid.org/0000-0002-5113-5082) (A,E,F) Chabanovych Nadiia

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

ЛІТЕРАТУРА

Aspiration pneumonia in adults. (2023, December 2). uptodate.com. <https://www.uptodate.com/contents/aspiration-pneumonia-in-adults>

Feigin, V. L., Stark, B. C., Johnson, C. L., Roth, G. A., Bisignano, C., Abady, G. G., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abedi, V., Abualhasan, A., Abu-Rmeileh, N. M. E., Abushouk, A. I., Adebayo, O., Agarwal, G., Agasthi, P., Ahinkorah, B. O., Ahmad, S., Ahmadi, S., . . . Gela, J. D. (2021). Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurology*, 20(10), 795–820. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00252-0)

Ingeman, A., Andersen, G., Hundborg, H. H., Svendsen, M. L., & Johnsen, S. P. (2011). In-Hospital Medical Complications, Length of Stay, and Mortality Among Stroke Unit Patients. *Stroke*, 42(11), 3214–3218. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.610881>

NINDS Know Stroke Campaign - NIH Stroke Scale. (n.d.). <https://www.stroke.nih.gov/resources/scale.htm>

Papazian, L., Aubron, C., Brochard, L., Chiche, J. D., Combes, A., Dreyfuss, D., Forel, J. M., Guérin, C., Jaber, S., Mekontso-Dessap, A., Mercat, A., Richard, J. C., Roux, D., Vieillard-Baron, A., & Faure, H. (2019). Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>

Powers, W. J., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., Adeoye, O., Bambakidis, N. C., Becker, K. J., Biller, J., Brown, M. E., Demaerschalk, B. M., Hoh, B. L., Jauch, E. C., Kidwell, C. S., Leslie-Mazwi, T. M., Ovbiagele, B., Scott, P., Sheth, K. N., Southerland, A. M., Summers, D. V., & Tirschwell, D. L. (2019). Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 50(12). <https://doi.org/10.1161/str.0000000000000211>

Safe and effective management of stroke prevention in atrial fibrillation. (n.d.). NICE. <https://www.nice.org.uk/shared-learning/safe-and-effective-management-of-stroke-prevention-in-atrial-fibrillation>

Clinical case of treatment of acute ischemic stroke (cardioembolic subtype) complicated by aspiration pneumonia and development of acute respiratory distress syndrome

Anhelina Vaskevich¹, Nadiia Chabanovych²

¹ Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Department of Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Vaskevich Anhelina

E-mail: vaskevicanhelina@gmail.com

Abstract: this clinical case is an example of successful treatment of a patient with acute ischemic stroke in the basin of the middle cerebral artery (cardioembolic subtype), complicated by aspiration of gastric contents and the development of aspiration pneumonia and acute respiratory distress syndrome. After angiographic imaging, the patient urgently underwent endovascular thrombectomy. Neurological examination of the patient showed profound stupor, left-sided hemiparesis, and dysarthria. In 13 hours the postoperative period was complicated by development of Mendelsohn's syndrome and, subsequently, acute respiratory distress syndrome. Complications were treated with mechanical ventilation with high PEEP (positive end-expiratory pressure) for 32 days; empiric antibiotic therapy with the transition to targeted therapy once the bacterial culture and antibioticogram were available, and using low molecular weight heparins. The length of hospital stay was 39 days, the patient was discharged in a clear consciousness, without neurological deficit, 0 points according to the NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), under the supervision of a surgeon and a cardiologist at the place of residence.

Key words: [Stroke](#), [Pneumonia](#), [Thrombectomy](#), [Respiratory Distress Syndrome](#), [Respiration](#), aspiration, artificial.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.33/.34-005.1-021-06-071-08

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.53-59](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.53-59)

Received: January 29, 2024

Accepted: May 09, 2024

Ураження Дьєлафуа дванадцятипалої кишки: рідкісна та смертельна причина шлунково-кишкової кровотечі

Шуміліна Тетяна¹, Болдіжар Патріція², Кочмарь Михайло³¹Студент, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна²Кафедра хірургічних хвороб, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна³Кафедра анатомії людини та гістології, Ужгородський національний університет,
Ужгород, Україна

Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: tetyana2001t@gmail.com

Анотація: у статті узагальнено питання ураження Дьєлафуа дванадцятипалої кишки, як незвичайної і рідкісної причини рецидивуючої шлунково-кишкової кровотечі, яка може бути летальною. Це ураження може відбуватися в різних частинах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), найчастіше в шлунку, особливо на рівні малої кривизни; однак це може відбуватися в інших частинах, включаючи товсту кишку, стравохід і дванадцятипалу кишку. Основна мета цього дослідження це покращити результати діагностики та лікування ураження Дьєлафуа шляхом виявлення нюансів його клінічного перебігу та аналізу застосування різних видів ендоскопічного гемостазу у пацієнтів із цим синдромом. У дослідженні використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування відносно особливостей перебігу, діагностики та лікування ураження Дьєлафуа дванадцятипалої кишки. Усі документи, знайдені на різноманітних офіційних веб-сайтах були проаналізовані, а зібрану інформацію порівняли і згрупували. Актуальність дослідження полягає в тому, що шлунково-кишкові кровотечі є однією з головних проблем та причин летальності в екстреній хірургії. В етіології шлунково-кишкових кровотеч виділяють ряд добре відомих патологій, таких як виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, синдром Меллорі-Вейса, новоутворення та варикозно-розширені вени стравоходу та шлунка. Також існують ряд інших, рідкісних, але не менш небезпечних захворювань, що характеризуються розвитком гострих гастродуоденальних кровотеч. До них відноситься ураження Дьєлафуа – рідкісна генетична патологія, що характеризується аномальним розвитком судин підслизового шару без ознак запального процесу, при розриві яких виникає рясна кровотеча. Незважаючи на розширення діагностичних і терапевтичних можливостей, ризик виникнення кровотечі та їх небезпека при ураженні ДЛ для життя все ще достатньо високий. Клінічні прояви включають безболісну кровотечу з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, включаючи мелену, гематокезію та блювоту, або рідко залізодефіцитну анемію (ЗДА); однак у більшості пацієнтів хвороба протікає безсимптомно. Деякі пацієнти також мають нешлунково-кишкові супутні захворювання, такі як гіпертонія, діабет і хронічна хвороба нирок (ХХН). Діагноз встановлюється за допомогою езофагогастродуоденоскопії (ЕГД), яка включає наявність мікропульсуючих струменів з дефекту слизової оболонки, появу свіжого, щільно прирослого згустку з вузькою точкою прикріплення до

дрібногo дефекту слизової оболонки та візуалізацію виступаючої судини з кровотечею або без неї. Початкова ФГДС може бути недіагностичною через відносно невеликий розмір ураження. Інші діагностичні методи включають ендоскопічне ультразвукове дослідження та мезентеріальну ангіографію. Лікування дуоденального ДЛ включає термоелектрокоагуляцію, місцеву ін'єкцію адреналіну, склеротерапію, накладення бандажів і гемокліпс. Ми представляємо тут випадок 71-річної жінки, у якій в анамнезі була важка форма ЗДА, що потребувала багаторазових переливань крові та внутрішньовенного введення заліза і у якій було виявлено ураження Дьєлафуа дванадцятипалої кишки. Результати даного дослідження можуть бути цікавими для лікарів первинної ланки, терапевтів, гастроентерологів, лікарів лабораторної діагностики, ендоскопістів та хірургів.

Ключові слова: Кровотеча, дванадцятипала кишка, мелена, гематохезія, блювота

Вступ

Ураження Дьєлафуа (персистуюча підслизова судина) є причиною шлунково-кишкової кровотечі (ШКТ), яка характеризується невеликою артерією аномально розширеного калібру, що виступає крізь поверхню слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Це рідкісна і може бути небезпечна для життя патологія. Виразкове ураження у пацієнтів із ураженням Дьєлафуа (ДЛ) дванадцятипалої кишки розташоване приблизно на 6-10 см від гастродуоденального переходу. Найчастіше ДЛ локалізується в шлунку, але рідко його можна виявити в дванадцятипалій кишці, переважно на рівні цибулини дванадцятипалої кишки (53%), потім третьої частини дванадцятипалої кишки (29%) і в місці з'єднання першої та другої частини порожньої кишки (18%) (Arthor et al., 2023). ДЛ дванадцятипалої кишки спричиняє 15% усіх уражень ДЛ і становить 3,5% усіх шлунково-кишкових кровотеч. Смертність коливається від 23% до 79% (Beatrice et al., 2019). Діагностика дуоденального ураження ДЛ може бути складною, оскільки у більшості пацієнтів немає симптомів або спостерігається масивна кровотеча без будь-яких ознак чи симптомів. Рання ендоскопічна оцінка може бути корисною для встановлення остаточного діагнозу та лікування (Boinou et al., 2022). У цьому дослідженні ми представляємо випадок пацієнтки з дуоденальним ДЛ, яка успішно лікувалася за допомогою ендоскопічного втручання.

Презентація випадку

71-річна жінка в анамнезі якої бронхіальна астма, цукровий діабет, захворювання

периферичних судин, гіпертензія, депресія, двосторонній остеомієліт стоп, токсикоманія, хронічне безсоння, ішемічний коліт, геморой, тубулярний аденоматозний поліп та легенева гіпертензія звернулася до відділення невідкладної допомоги зі скаргами на задишку, нездужання та біль у животі протягом останніх кількох тижнів. У неї була хірургічна історія ампутації першого, другого та третього пальців лівої стопи та поперечна колектомія з відвідною ілеостомою. Заперечувала будь-які шкідливі звички або алергію на ліки. У пацієнтки в анамнезі була важка анемія, яка потребувала багаторазових переливань крові та внутрішньовенних інфузій заліза. Її життєво важливі показники при надходженні показали температуру 36,5 °C, пульс 76 ударів на хвилину, артеріальний тиск 115/57 мм рт.ст. і насичення повітря киснем 97%. Фізичне обстеження виявило двобічні хрипи та болючість у правому верхньому квадранті живота. Лабораторні дослідження при надходженні були значущими для анемії з гемоглобіном 6,7 г/дл і гематокритом 19,6% і тромбоцитозом з кількістю тромбоцитів 417 К/мкл (табл. 1).

Рентгенографія її грудної клітки показала легкий застій легеневих судин з двобічними інфільтратами. Хвора розпочала лікування пневмонії антибіотиками ванкоміцином та меропенемом. Згодом, у неї погіршилася гіпоксія, що потребувало використання високопоточної носової канюлі та переведення у відділення інтенсивної терапії. Лабораторні результати показали погіршення анемії до 5,8 г/дл, тому їй зробили переливання крові. КТ (комп'ютерна томографія) грудної клітки показала двосто-

Табл. 1. Лабораторні дані пацієнтки при надходженні

Лабораторні показники	Результати	Довідковий діапазон і одиниці
Гемоглобін	6,7 г/дл	12–16 г/дл
Гематокрит	19,6%	42–51%
Кількість лейкоцитів	5,8 К/мкл	4,8–10,8 К/мкл
Тромбоцити	417 К/мкл	150–400 К/мкл
Натрій	137 мекв/л	135–145 мекв/л
Калій	4,6 мекв/л	3,5–5,0 мекв/л
Азот сечовини крові	25 мг/дл	6–20 мг/дл
Креатинін	1 мг/дл	0,5–1,5 мг/дл
Аланін амінотрансфераза	20 одиниць/л	5–40 одиниць/л
Аспаратамінотрансфераза	42 одиниці/л	9–33 од./л
Лужна фосфатаза	104 од./л	43–160 од./л
Залізо	6 мкг/дл	65–175 мкг/дл
Здатність зв'язувати залізо	173 мкг/дл	112–346 мкг/дл
Насичення трансферином	3%	20–50%

ронній плевральний випіт з ателектазом нижньої частки, а КТ живота показала структуру 5,1 x 3,3 см у передньому сегменті восьмого сегмента печінки, що свідчить про складний асцит на тлі абсцесу печінки. Гепатобіліарне сканування (HIDA) не показало ознак холециститу. Пацієнтка пройшла езофагогастродуоденоскопію верхнього відділу ШКТ, яка показала нормальний стан стравоходу, еритематозну слизову оболонку антрального відділу шлунку та кровоточиве ураження Дьєлафуа дванадцятипалої кишки (рис. 1).

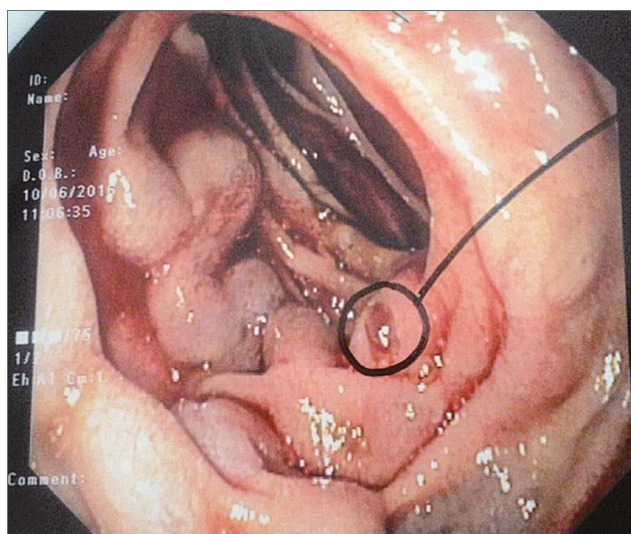


Рис. 1. Ураження Дьєлафуа дванадцятипалої кишки

Було виконано успішне кліпування за допомогою трьох затискачів, і досягнуто гемостазу (рис. 2).

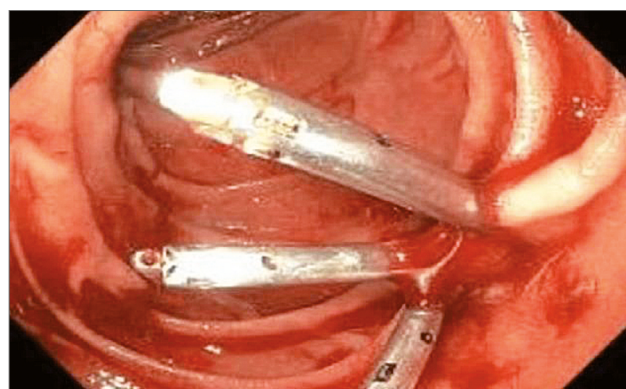


Рис. 2. Успішне кліпування ураження Дьєлафуа дванадцятипалої кишки

Далі пацієнтку обстежували на хірургічне втручання, і вона не була визнана кандидатом на операцію з приводу абсцесу печінки. Її лікували антибіотиками з приводу абсцесу печінки та виписали з подальшим амбулаторним спостереженням. Пацієнтка почувається добре; абсцес розсмоктався, і вона отримала курс антибіотиків.

Обговорення

Шлунково-кишкова кровотеча може виникнути з різних джерел, і ураження Дьєлафуа дванадцятипалої кишки (ДЛ) є рідкісною, але

значною причиною цього стану. ДЛ характеризується наявністю розширених підслизових судин, які пошкоджують слизову, що розташована вище, це призводить до повторних та іноді небезпечних для життя епізодів кровотеч (Gupta et al., 2023). Ці вади розвитку рідкісні, спричиняють лише близько 3,5% усіх шлунково-кишкових кровотеч (Kusnik et al., 2023). З цих 3,5% лише одна третина цих уражень знаходиться поза шлунком (Bartnicki-Navarrete et al., 2023). Розуміння цього розподілу має вирішальне значення, оскільки часто ці позашлункові джерела кровотечі можна пропустити під час ендоскопічного обстеження через їх відносно невеликий розмір і періодичну кровотечу (Proscio et al., 2021).

Типова судина, що живить шлунково-кишковий тракт, поступово звужується, наближаючись до слизової оболонки. Однак у випадку ураження Дьєлафуа судина зберігає постійний діаметр 1-3 мм без звуження, що призводить до аномально збільшеної судини, яка з часом проривається через поверхню слизової оболонки, утворюючи дефект, через який час від часу кровоточить (Hu et al., 2023). Великі розміри цих судин можуть у 10 разів перевищувати їхні звичайні розміри, що робить їх схильними навіть до незначних механічних пошкоджень, що призводять до кровотечі (Falt, P., & Kunovsky, L. 2023). Посилюється пульсація цієї великої судини, яка порушує поверхню слизової оболонки, що призводить до подальшої хімічної ерозії (Qasim et al., 2023).

Інша гіпотеза, пов'язана з патогенезом ДЛ, пов'язана з розвитком васкулярної крадіжки (васкулярного обкрадання), тобто процесу ерозії слизової оболонки (Dokmak et al., 2023). Оскільки ішемія в цьому процесі відбувається периферично, навколо збільшеної судини, може бути помітна наявність часто помітного «ореолу слизової оболонки», утвореного блідою гіперперфузованою слизовою оболонкою (Rasheed, W., & Abu-Hassan, F. 2023). Вікова атрофія слизової оболонки шлунка та утворення артеріального тромбу з подальшим некрозом тканин є одними з інших гіпотез патогенезу DL (Malik, T. F., & Anjum, F. 2023). Хоча єдиної теорії не існує, будь-який із цих

процесів може призвести до спонтанного розриву оголеної судини, що може призвести до масивного, потенційно небезпечного для життя крововиливу.

Хоча ДЛ можна виявити в усіх вікових групах, існують певні закономірності, які існують у пацієнтів, більш схильних до розвитку цих судинних вад розвитку. За природою вікової атрофії шлунка люди похилого віку знаходяться в групі підвищеного ризику, причому чоловіки вдвічі частіше схильні до захворювання. Крім того, хоча прямого причинно-наслідкового зв'язку не встановлено, є дані спостережень, які свідчать про те, що пацієнтів із кількома супутніми захворюваннями, такими як серцево-судинні захворювання, гіпертонія, хронічна хвороба нирок, діабет або зловживання алкоголем, приймають НПЗП, аспірин та варфарин, частіше спостерігається це ураження (Miralles et al., 2020).

Діагностика цих уражень може бути складною. Кровотеча при ДЛ виникає періодично, а між епізодами кровотечі навіть пряма візуалізація ураженої області може не виявити ураження. Під час ендоскопічної візуалізації найчастіше ураження ДЛ видно як ізольовані кровоносні судини, що виступають зі слизової оболонки. Ендоскопія є методом вибору для таких пацієнтів, особливо під час гострих кровотеч (Nakamura et al., 2023). Отже, це артеріальний вада, активний кровотік з кожним ударом серця буде легко візуалізуватися на ендоскопії, навіть без наявності виразки слизової оболонки або мас-ефекту. Якщо є підозра на ДЛ, але пряма ендоскопія не може підтвердити діагноз, замість нього можна застосувати ендоскопічне ультразвукове дослідження (Inayat et al., 2017).

Лікування дуоденального ураження Дьєлафуа подібне до ДЛ шлунка. Кілька підходів є ефективними в лікуванні цієї судинної мальформації. Ендоскопічно в ураження можуть бути введені ін'єкції адреналіну з подальшою коагуляцією зондом або встановленням кліпси (Mullady et al., 2020). Ендоскопічне кліпування також було застосованим підходом у випадку даної пацієнтки. Хоча лікування також можна зробити, це пов'язано з під-

вищеним ризиком перфорації кишечника та майбутньої кровотечі. Після гемостазу ураження ДЛ дванадцятипалої кишки успішне лікування можна підтвердити за допомогою доплерівського ультразвуку, який має продемонструвати відсутність будь-якого кровотоку через артерію після процедури (Mohan et al., 2021). У разі виникнення іншої кровотечі, незважаючи на описані раніше втручання, можна застосувати ангіографічну емболізацію або навіть хірургічну клиноподібну резекцію (Alfonso-García et al., 2021).

Завдяки прогресу в ендоскопії рівень виявлення ураження Дьєлафуя підвищився, що призвело до різкого зниження рівня смертності від кровотечі ДЛ з 80% до 8,6%. Однак це також свідчить про те, що якщо ДЛ не розпізнати або пропустити, кількість загинувших може бути неймовірно більшим.

Висновки

Підсумовуючи, можна сказати, що ураження Дьєлафуа дванадцятипалої кишки є рідкісним, але потенційно небезпечним для життя станом, який призводить до серйозної шлунково-кишкової кровотечі. Діагностика може бути складною через безсимптомний перебіг і періодичну кровотечу. Раннє виявлення уражень за допомогою ендоскопії, ангіографії та капсульної ендоскопії допомагає швидко поставити діагноз, провести ефективне лікування та запобігти ускладненням. Лікування спрямоване на досягнення гомеоста-

зу за допомогою термічної електрокоагуляції, місцевих ін'єкцій адреналіну, склеротерапії та кліпування. При повторних кровотечах необхідна артеріальна емболізація і оперативне втручання. Ендоскопічні методики гемостазу в поєднанні з фармакологічною підтримкою дають змогу в більшості випадків досягти остаточного гемостазу, що, у свою чергу, дозволяє знизити летальність у 2-4 рази. Раннє втручання та обережний підхід можуть значно покращити результат і знизити захворюваність і смертність.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-9423-5553](https://orcid.org/0000-0001-9423-5553) (A, C) Shumilina Tetiana

[0000-0002-6295-5692](https://orcid.org/0000-0002-6295-5692) (B, E) Boldizhar Patricia

[0000-0002-0219-0552](https://orcid.org/0000-0002-0219-0552) (D, F) Kochmar Mykhailo

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 article

ЛІТЕРАТУРА

Alfonso-García, M., Soldevila-Verdaguer, C., Ferrer-Inaebnit, E., Segura-Sampedro, J. J., & González-Argente, F. X. (2021). Laparoscopic treatment in gastrointestinal bleeding due to Dieulafoy's lesion. *Abordaje laparoscópico de hemorragia digestiva secundaria a lesión de Dieulafoy yeyunal*. *Cirugia y cirujanos*, 89(S2), 22–25. <https://doi.org/10.24875/CIRU.21000009>

Apthorp, E., Ndungu, M. M., Rumwanpura, K., & Rahmani, M. J. (2023). Dieulafoy's lesion: a rare but potentially life-threatening cause of gastrointestinal bleeding. *British journal of hospital medicine (London, England)*, 84(11), 1. <https://doi.org/10.12968/hmed.2023.0234>

Bartnicki-Navarrete, I., Garay-Ortega, J. A., & Robles-Fernandes, L. F. (2023). Esophageal Dieulafoy's lesion treated with band ligation: Individualized treatment for an atypical presentation. *Revista de gastroenterologia de Mexico (English)*, S2255-534X(23)00117-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.rgmxe.2023.08.004>

Beatrice, P., Lucia, R., Antonio, G., Domenico, G., Mario, S., Francesco, C., & Renato, P. (2019). Rare case of upper gastrointestinal bleeding: Dieulafoy's lesion of duodenum. A case report. *Annals of medicine and surgery (2012)*, 45, 19–21. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.07.022>

Bounour, R., Mejait, A., Lahlali, M., Lamine, A., Abid, H., Mekkaoui, A., ... & Lahmidani, N. (2022). Dieulafoy's lesion of the duodenum: the management of this unusual location. *Case Reports in Clinical Medicine*, 11(7), 268-272.

Clinical characteristics of Dieulafoy's lesion in the small bowel diagnosed and treated by double-balloon endoscopy. *BMC gastroenterology*, 23(1), 290. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02913-1>

Dokmak, A., & Muso, E. (2022). Gastrointestinal Bleeding from Dieulafoy's Lesion in the Cecum. *Case reports in gastroenterology*, 16(3), 601–606. <https://doi.org/10.1159/000525740>

Falt, P., & Kunovsky, L. (2023). Recurrent bleeding in a patient with hepaticojejunostomy caused by Dieulafoy's lesion. *United European gastroenterology journal*, 11(9), 904–905. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12440>

Gupta, A., & Mourya, C. (2023). Intra-diverticular Dieulafoy's lesion in third part of duodenum. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 42(6), 855–856. <https://doi.org/10.1007/s12664-023-01352-w>

Hu, Q., Guo, Y., Fan, H., Wu, X., Chen, H., & Zeng, C. (2023). Pathological features of vascular wall in Dieulafoy's disease. *Pathology, research and practice*, 249, 154782. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154782>

Inayat, F., Ullah, W., Hussain, Q., & Hurairah, A. (2017). Dieulafoy's lesion of the oesophagus: a case series and literature review. *BMJ case reports*, 2017, bcr2016218100. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218100>

Kusnik, A., Mostafa, M. R., Sharma, R. P., & Chodos, A. (2023). Dieulafoy Lesion: Scope it Until You Find it. *Cureus*, 15(3), e36097. <https://doi.org/10.7759/cureus.36097>

Malik, T. F., & Anjum, F. (2023). Dieulafoys Lesion Causing Gastrointestinal Bleeding. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Miralles, O., Ariza, D., Ariza, J., & Fontecha, B. (2020). Sangrado digestivo por una lesión de Dieulafoy: a propósito de un caso en un hombre nonagenario y revisión de la literatura [Bleeding from Dieulafoy's lesion: a case report on a nonagenarian man and a review of the literature]. *Revista española de geriatría y gerontología*, 55(4), 244–245. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2019.10.004>

Mohan, B.P. Doppler Endoscopic Probe-Guided Treatment of Dieulafoy's Bleeding: Hearing Is Believing. *Dig Dis Sci* 66, 3224–3225 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06712-6>

Mullady, D. K., Wang, A. Y., & Waschke, K. A. (2020). AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Therapies for Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Expert Review. *Gastroenterology*, 159(3), 1120–1128. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.095>

Nakamura, M., Yamamura, T., Maeda, K., Sawada, T., Ishikawa, E., Furukawa, K., Iida, T., Mizutani, Y., Yamao, K., Ishikawa, T., Honda, T., Ishigami, M., & Kawashima, H. (2023).

Procopio, P. F., Gallucci, P., Pennestrì, F., Sessa, L., Salvi, G., Barbaro, F., Boskoski, I., & Raffaelli, M. (2021). First Case of Laparoscopic-Endoscopic Management of a Rare Complication After Roux-en-Y Gastric Bypass: Bleeding Dieulafoy's Lesion in the Excluded Duodenal Tract. *Obesity surgery*, 31(8), 3866–3868. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05432-8>

Qasim, A., Schmidt, P., Bhatt, T., Itare, V., Ihimoyan, A., Khaja, M., & Kandhi, S. (2023). Dieulafoy's Lesion of the Duodenum: A Rare and Fatal Cause of Gastrointestinal Bleed. *Cureus*, 15(6), e40050. <https://doi.org/10.7759/cureus.40050>

Rasheed, W., & Abu-Hassan, F. (2023). 10-year trends and inpatient outcomes of gastrointestinal angiodysplasia with bleeding in the United States: National Inpatient Sample, 2011 to 2020. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 36(3), 277–285. <https://doi.org/10.1080/08998280.2023.2172295>

Duodenal Dieulafoy lesion: a rare and fatal cause of gastrointestinal bleeding

Shumilina Tetiana¹, Boldizhar Patricia², Mykhailo Kochmar³

¹Student, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

²Department of Surgical Diseases, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

³Department of Human Anatomy and Histology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: tetyana2001t@gmail.com

Abstract: the article summarizes the issue of Dieulafoy lesion of the duodenum, as an unusual and rare cause of recurrent gastrointestinal bleeding, which can be fatal. This lesion can occur in various parts of the gastrointestinal tract (GI), most often in the stomach, especially at the level of the lesser cur-

vature; however, it can occur in other parts, including the colon, esophagus, and duodenum. The main goal of this study is to improve the results of diagnosis and treatment of Dieulafoy lesions by identifying the nuances of its clinical course and analyzing the use of various types of endoscopic hemostasis in patients with this syndrome. The research used the methods of bibliographic and content analysis of the literature, comparative approach and synthesis, as well as semantic grouping in relation to the features of the course, diagnosis and treatment of the Dieulafoy lesion of the duodenum. All documents found on various official websites were analyzed and the collected information was compared and grouped. The relevance of the study is that gastrointestinal bleeding is one of the main problems and causes of mortality in emergency surgery. In the etiology of gastrointestinal bleeding, a number of well-known pathologies are distinguished, such as peptic ulcer disease of the stomach and duodenum, Mallory-Weiss syndrome, neoplasms and varicose veins of the esophagus and stomach. There are also a number of other, rare, but no less dangerous diseases characterized by the development of acute gastroduodenal bleeding. They include Dieulafoy lesion - a rare genetic pathology characterized by the abnormal development of blood vessels in the submucosal layer without signs of an inflammatory process, which rupture causes profuse bleeding. Despite the expansion of diagnostic and therapeutic possibilities, the risk of bleeding and its danger for life in the case of damage to the DL is still quite high. Clinical manifestations include painless upper gastrointestinal bleeding, including melena, hematochezia and vomiting or rarely iron deficiency anemia (IDA); however, most patients are asymptomatic. Some patients also have non-gastrointestinal comorbidities such as hypertension, diabetes, and chronic kidney disease (CKD). The diagnosis is made by esophagogastroduodenoscopy (EGD), which includes the presence of micropulsatile jets from the mucosal defect, the appearance of a fresh, densely adherent clot with a narrow point of attachment to a small mucosal defect, and visualization of a protruding vessel with or without bleeding. Initial FGDS may be nondiagnostic due to the relatively small size of the lesion. Other diagnostic methods include endoscopic ultrasound and mesenteric angiography. Treatment of duodenal DL includes thermoelectrocoagulation, local injection of epinephrine, sclerotherapy, bandaging and hemoclips. We present here the case of a 71-year-old woman with a history of severe IBD requiring multiple blood transfusions and intravenous iron and who was found to have a Duodenal Dieulafoy lesion. The results of this study may be of interest to primary care physicians, therapists, gastroenterologists, laboratory diagnosticians, endoscopists and surgeons.

Key words: [Bleeding](#), [Duodenum](#), [Melena](#), [Hematochezia](#), [Vomiting](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 615.282.015.8:579.61

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.60-67](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.60-67)

Received: April 10, 2024

Accepted: June 03, 2024

Формування резистентності грибів роду *Candida* до фунгіцидних препаратів

Гринзовська Анастасія¹, Бобир Віталій²

¹Аспірант кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, Україна.

²Доктор медичних наук, професор, професор кафедри мікробіології та паразитології з основами імунології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Hrynzovska Anastasiia

E-mail: hrynzovska@nmu.ua

Анотація: робота присвячена вивченню чутливості грибів роду *Candida* до основних фунгіцидів та адаптації мікроорганізмів – збудників грибкових інфекцій людини до даних препаратів. Експериментально доведено, що чутливість грибів роду *Candida* до основних груп фунгіцидів залежить від видових та штамових особливостей мікроорганізмів. Зокрема показано, що клінічні штами *C. albicans* є найбільш чутливими до 1,2,4 триазолу пропіконазолу та найбільш стійкими до прохлоразу; клінічні штами *C. krusei* та *C. glabrata* мали найвищу чутливість до тебуконазолу; клінічні штами *C. krusei* також демонстрували найвищу стійкість до прохлоразу; клінічні штами *C. glabrata* мали найвищу стійкість до дії флутриафолу.

В результаті дослідження встановлено особливості процесу формування фунгіцидрезистентності у представників роду *Candida* та показано, що вона залежить як від штамових та видових особливостей мікроскопічних грибів, так і від хімічної структури фунгіцидних препаратів. Зокрема встановлено, що *C. krusei* досить швидко формує стійкість до всіх сполук, за винятком прохлоразу, в той час як *C. glabrata* набуває значущої стійкості до триазолів тебуконазолу та пропіконазолу, а *C. albicans* – до імазалілу.

Зафіксовано особливості динаміки формування стійкості до фунгіцидів у різних видів *Candida* spp. Показано, що у штамі *C. albicans* часто спостерігається істотне зниження чутливості після одного-двох пасажів культури з наступною істотною “сенсibiliзацією” штаму до фунгіциду протягом, щонайменше, двох пасажів. Крім того, відмічено, що процес адаптації кандид до фунгіцидів може супроводжуватись сповільненням росту культури на 7-10 пасажі та інтенсифікацією явища дисоціації бактерій з появою нетипових колоній менших розмірів, напівпрозорих і з в’язкою консистенцією. На відміну від *C. krusei*, процес адаптації до фунгіцидів *C. albicans* та *C. glabrata* супроводжується “виснаженням” популяцій, яке проявляється уповільненням їх росту.

Ключові слова: фунгіциди, *Candida*, мікробна резистентність, антимікотика, азоли.

Вступ

В умовах сучасного розвитку сільського господарства, високі показники врожайності неможливо отримати без проведення заходів по боротьбі з хворобами рослин. У переважній більшості випадків найбільш затребуваним способом боротьби зі шкідниками, що гарантує збереження аграрної продукції та забезпечує її якість, як і раніше, залишається обробка фунгіцидами (Müller, R., & Schmidt, K., 2021; García, L. M., & Patel, S., 2020).

Не зважаючи на суворі регламенти, розроблені з метою мінімізації ризиків, масштабне застосування фунгіцидів погіршує екологічну ситуацію, підвищуючи пестицидне навантаження в агробіоценозах, що супроводжується цілою низкою медичних ризиків, а також виникненням у мікроорганізмів резистентності до цих препаратів (Smith, E. L., & Jones, M. R., 2020; Müller, A., & Schmidt, L., 2021; Zhang, Y., & Wang, L., 2020).

Безумовно, резистентність є загальнобіологічним явищем, а адаптація мікроорганізмів до фунгіцидів є лише окремим випадком природного процесу біологічної еволюції організмів, які мають потужні потенції, що забезпечують активну адаптацію до мінливих умов зовнішнього середовища (García, F. S., & López, J. R., 2019). В наш час доведено можливість формування резистентності майже проти всіх основних класів фунгіцидів у різних видів фітопатогенів (Johnson, D. L., & Smith, K. P., 2020; Wang, L., & Chen, H., 2021). Тріазоли та імідазоли в цьому сенсі не є винятком. Водночас, враховуючи схожість у структурі молекул фунгіцидів і протигрибкових препаратів, які використовуються в медичній практиці, не можна виключати того факту, що широке використання фунгіцидних препаратів може впливати на формування перехресної стійкості мікроорганізмів, зокрема, збудників грибкових інфекцій людини.

Мета

Вивчити чутливість грибів роду *Candida* до основних фунгіцидів та з'ясувати можливість їх адаптації до даних препаратів.

Матеріали і методи

Дослідження протигрибкової дії фунгіцидів проводили методом серійних розведень за

відомою методикою (Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007., 2007). Робочі розчини препаратів готували шляхом розведення кристалічних та твердих препаратів (дифенконазолу, тебуконазолу, флуатріафолу, імазалілу та прохлоразу) вагою 800 мг (0,8 г) в 10 мл ДМСО. Надалі, двократно послідовно розводили розчини фунгіцидів у рідкому середовищі Сабуро бульйон з глюкозою.

Кінцева концентрація дифенконазолу, тебуконазолу, флуатріафолу, імазалілу, прохлоразу становила 9,7 мкг/мл, пропіконазолу – 12,5 мкг/мл.

Для досліджень використовували стандартні штами *Candida albicans* DSM 1386, *Candida krusei* RN 7106, *Candida glabrata* Y199, а також клінічні ізоляти *C. albicans* (n=10), *C. krusei* (n=5), *C. glabrata* (n=5). Культури вирощували на середовищі Сабуро.

Мінімальну фунгіцидну концентрацію (МФцК) визначали після 24-годинної інкубації посівів на підставі відсутності росту культури на щільному агарі у відповідному секторі, на який висіяли вміст пробірки з найменшою згубною (за результатами культивування) концентрацією фунгіциду. З метою встановлення міжвидових відмінностей у чутливості кандид до фунгіцидів вираховували середні значення МФцК для видів *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*.

Для вивчення можливості формування резистентності та з'ясування динаміки розвитку резистентних до фунгіцидів кандидатів проведено пасажування клінічних штамів видів *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* у рідких поживних середовищах із різними концентраціями кожного із дослідних фунгіцидів. Пасажування здійснювали у поживних середовищах із зростаючою концентрацією фунгіциду, які інокулювали зависом культури *Candida spp.* попереднього пасажу, що розмножувалась в присутності половинної мінімальної фунгіцидної концентрації певного фунгіциду. Після інкубації в термостаті впродовж 24 год та 48 год, вміст кожної пробірки висівали на щільне поживне середовище для визначення МФцК, інкубували в термостаті та оцінювали результати. В залежності від виду *Candida spp* кількість пасажів коливалась від 10 до 16.

Результати та обговорення

Отримані результати свідчать про видові та штамові відмінності в чутливості *Candida spp.* до найбільш поширених фунгіцидів (похідні 1,2,4-триазолу (дифеноконазол, тебуконазол, флутріафол, пропіконазол) та імідазолу (імазаліл, прохлораз) (рис. 1).

Найбільш чутливими до дифеноконазолу виявились клінічні ізоляти *C. albicans* а – для них МФцК знаходилась на рівні $447,9 \pm 38,7$ мкг/мл. Менш чутливими – клінічні штами *C. krusei* (МФцК $812,5 \pm 85,2$ мкг/мл). Водночас референс-штами обох вказаних видів мікроорганізмів мали однакову чутливість до дифеноконазолу та гинули при мінімальній згубній концентрації препарату 625 мкг/мл. Найменшу чутливість до дифеноконазолу виявлено в клінічних ізолятів *C. glabrata*, вони гинули при мінімальній концентрації фунгіциду на рівні $6208,3 \pm 889,1$ мкг/мл, що перевищувало відповідний показник для *C. krusei* та *C. albicans* в 7,6 та 13 разів, відповідно.

Найвищу чутливість до тебуконазолу демонстрували штами *C. glabrata*, для яких МФцК становила $135,5 \pm 9,2$ мкг/мл, в той час як клінічні ізоляти *C. krusei* та *C. albicans* гинули при концентраціях препарату $234,4 \pm 37,3$ та $304,7 \pm 32,7$ мкг/мл, відповідно.

Найбільш чутливими до флутріафолу виявились клінічні штами *C. krusei*, які відомі своєю природною резистентністю до флуконазолу: гинули при середніх концентраціях флутріафолу $296,9 \pm 50,1$ мкг/мл, в той час як загибель *C. albicans* відбувалась в присутності щонайменше $414,1 \pm 60,9$ мкг/мл. Чутливість референс-штаму *C. albicans* DSM 1386 до флутріафолу була значно меншою, ніж у клінічних ізолятів цього виду: загибель клітин відбувалась при концентрації флутріафолу 1250 мкг/мл, що втричі вище за відповідний показник для клінічних штамів. Найменшу чутливість до флутріафолу демонстрували клінічні та референс штами *C. glabrata*, знищення яких спостерігали в присутності $7833,3 \pm 840,4$ мкг/мл та 2500 мкг/мл препарату, що перевищувало відповідні показники для кандидатів інших видів у більше ніж 20 разів.

Дослідження чутливості представників роду *Candida* до пропіконазолу показало,

що клінічні штами трьох дослідних видів знищувались в присутності середніх мінімальних концентрацій від $88,3 \pm 8,2$ мкг/мл (*C. albicans*) до $170 \pm 13,6$ мкг/мл (*C. glabrata*) та $270,0 \pm 66,9$ мкг/мл (*C. krusei*). В свою чергу, привертає увагу те, що референс-штами кожного із дослідних видів мали більшу стійкість до впливу пропіконазолу, ніж клінічні ізоляти, що і демонструють показники МФцК.

При визначенні чутливості кандидат до імазалілу, нами не було виявлено значущих міжвидових відмінностей. Так, мінімальні згубні концентрації імазалілу знаходились в межах від $260,4 \pm 28,6$ до $302,1 \pm 58,5$ мкг/мл для клінічних штамів кандидат, а дослідні референс-штами досліджуваних видів кандидат гинули при концентрації імазалілу 625 мкг/мл.

Отже, згідно отриманих результатів, штами усіх досліджених нами видів кандидат мали найвищу стійкість до дії прохлоразу, фунгіциду класу імідазолів, у порівнянні з відповідними даними щодо інших протигрибкових препаратів. Також виявлені міжвидові відмінності у чутливості до прохлоразу: найкращу ефективність прохлораз мав щодо представників виду *C. albicans*, що демонструють дані МФцК на рівні $1687,5 \pm 116,6$ мкг/мл для клінічних штамів та 1250 мкг/мл для референс штаму. Відповідні показники для представників видів *C. krusei* та *C. glabrata* були в 4,7 та 4,3 рази вище для клінічних ізолятів, відповідно, та в 8 разів вище за МФцК прохлоразу для референс-штамів.

Наступним етапом роботи було вивчення можливості адаптації даної групи мікроорганізмів до фунгіцидів. Для роботи було обрано 2 клінічних штами *C. albicans* та по 1 клінічному штаму видів *C. krusei* та *C. glabrata*.

Встановлено, що культивування *Candida spp.* у поживних середовищах з фунгіцидами призводить до змін їх чутливості до них і цей процес залежить як від штамових та видових особливостей, так і від хімічної структури препарату (табл. 1). Зокрема, обидва ізоляти *C. albicans* в процесі адаптації змінювали свою чутливість до тебуконазолу, імазалілу та прохлоразу, при чому, якщо чутливість до тебуконазолу та прохлоразу незначно зростала, то чутливість до імазалілу в кожного зменшувалась у 8 разів.

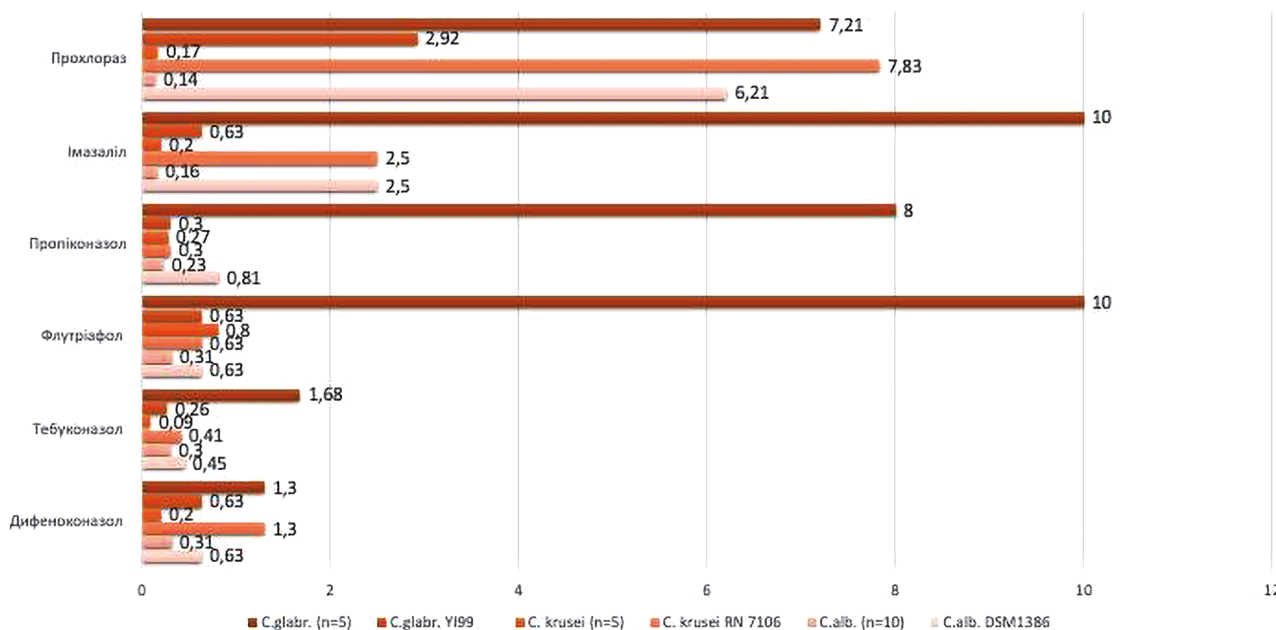


Рисунок 1. Характеристика мінімальної фунгіцидної концентрації (МФЦК) $X \pm \sigma$ (мг/мл) чутливості *Candida spp.* до сільськогосподарських фунгіцидів

Незначні штамові відмінності виявлялись в процесі адаптації культур до флутриафолу: для *C. albicans* 77 нам не вдалося сформувати резистентність до цього препарату, в той час як стійкість штаму *C. albicans* 1 після 12 пасажів незначно зростала (МФЦК збільшувалась у 2 рази).

Більш істотні штамові відмінності спостерігали при формуванні резистентності до дифенконазолу та пропіконазолу: від формування резистентних популяцій, чутливість яких зменшувалась в 4 рази, до відсутності результату після 10 або 12 пасажів.

В цілому, на підставі достовірних результатів, можна зробити висновок, що в процесі адаптації обидва штами *C. Albicans* не сформували резистентність до імазалілу.

В ході дослідження зареєстровані також і видові відмінності у формуванні резистентності кандид до фунгіцидних препаратів. Пасажування *C. glabrata* в поживних середовищах із фунгіцидами призводить до формування у них резистентності до пропіконазолу та тебуконазолу (МФЦК збільшувалась у 16 та 8 разів, відповідно). Крім того, встановлено, що резистентність до сполук, щодо яких даний вид кандидат мав низьку чутливість (дифенконазол, флутриафол, прохлораз), формувалась повільно або не формувалась

взагалі, що підтверджується даними МФЦК, які зростали в 2 рази у випадку застосування дифенконазолу та прохлоразу або взагалі не змінювались.

Істотних результатів також не вдалось досягнути в процесі адаптації *C. glabrata* до імазалілу: після 10 пасажів загибель клітин відбувалась при мінімальних концентраціях препарату, які тільки в 2 рази перевищували вихідні значення чутливості.

Водночас, в процесі пасажування *Candida krusei* зареєстровано потужне формування стійкості до всіх препаратів за винятком прохлоразу (табл. 1). Резистентність *C. krusei* до тебуконазолу та флутриафолу формувалась найкраще: МФЦК препаратів зростали в 32 та 64 рази відповідно. В результаті адаптації кандидат до пропіконазолу та імазалілу вдалось отримати резистентні штами *C. krusei*, які не знищувались фунгіцидами, концентрація яких перевищувала вихідні дані про чутливість в 16 разів. Також в результаті пасажування була отримана популяція даних мікроорганізмів, яка у 8 разів була стійкішою до дії дифенконазолу у порівнянні з вихідним штамом.

Аналіз динаміки формування стійкості до фунгіцидів у різних видів *Candida spp.* дозволяє відмітити певні особливості даного про-

Таблиця 1. Формування резистентності до фунгіцидів у клінічних штамів *Candida spp*

м/о	Назва препарату	МФцК вихідна (мкг/мл)	МФцК після пасажування (мкг/мл)	Кількість пасажів	Зр-ння стійкості (в п разів)
C. albicans 1	Дифенконазол	312,5	312,5	12	немає
	Тебуконазол	312,5	625,0	12	2
	Флутриафол	625,0	1250,0	10	2
	Пропіконазол	50,0	200,0	10	4
	Імазаліл	78,2	625,0	12	8
	Прохлораз	1250,0	2500,0	12	2
C. albicans 77	Дифенконазол	312,5	1250,0	10	4
	Тебуконазол	625,0	1250,0	10	2
	Флутриафол	1250,0	1250,0	10	немає
	Пропіконазол	50,0	50,0	10	немає
	Імазаліл	78,2	625,0	10	8
	Прохлораз	1250,0	2500,0	10	2
C. glabrata 91	Дифенконазол	10000,0	20000,0	10	2
	Тебуконазол	156,3	1250,0	10	8
	Флутриафол	10000,0	10000,0	10	немає
	Пропіконазол	200,0	3200,0	10	16
	Імазаліл	312,5	625,0	10	2
	Прохлораз	10000,0	20000,0	10	2
C. krusei B	Дифенконазол	1250,0	10000,0	16	8
	Тебуконазол	78,2	2500,0	16	32
	Флутриафол	78,2	5000,0	16	64
	Пропіконазол	200,0	3200,0	10	16
	Імазаліл	78,2	1250,0	14	16
	Прохлораз	5000,0	5000,0	16	немає

цесу. Зокрема, у штамів *C. albicans* часто спостерігали істотне зниження чутливості після одного-двох пасажів культури з наступною істотною “сенсibiliзацією” штаму до фунгіциду протягом щонайменше двох пасажів, що підтверджувалось зменшенням МФцК сполуки в порівнянні з вихідними даними. Як приклад, подібні особливості динаміки змін фунгіцидних концентрацій в процесі адаптації *C. albicans* до протигрибкових препаратів наочно демонструє рис. 2

У процесі пасажування *C. albicans* з фунгіцидом, як правило, на 7-8 пасажі часто відмічалось сповільнення росту культури та дисоціація культуральних властивостей популяцій, що проявлялось появою нетипових колоній менших розмірів, напівпрозорих,

в'язкої консистенції (рис. 3А). Подальше пасажування призводило до поступового зростання МФцК та зникнення “малих” культуральних форм, однак уповільнення росту культури до 48 годин зберігались. Як правило, такі особливості відмічали при пасажуванні культур в присутності тих фунгіцидів, до яких не вдалось отримати стійких популяцій, або якщо адаптована культура підвищувала свою стійкість не більше, ніж в 2 рази. Уповільнення росту та виникнення малих культуральних форм у *C. krusei* відбувалось пізніше, ніж у *C. albicans*, як правило, після 9-10-го пасажу, а в *C. Glabrata* – у п'ятій-шостій субпопуляції клітин, які зазнавали постійного впливу фунгіциду (рис. 3 Б-В).

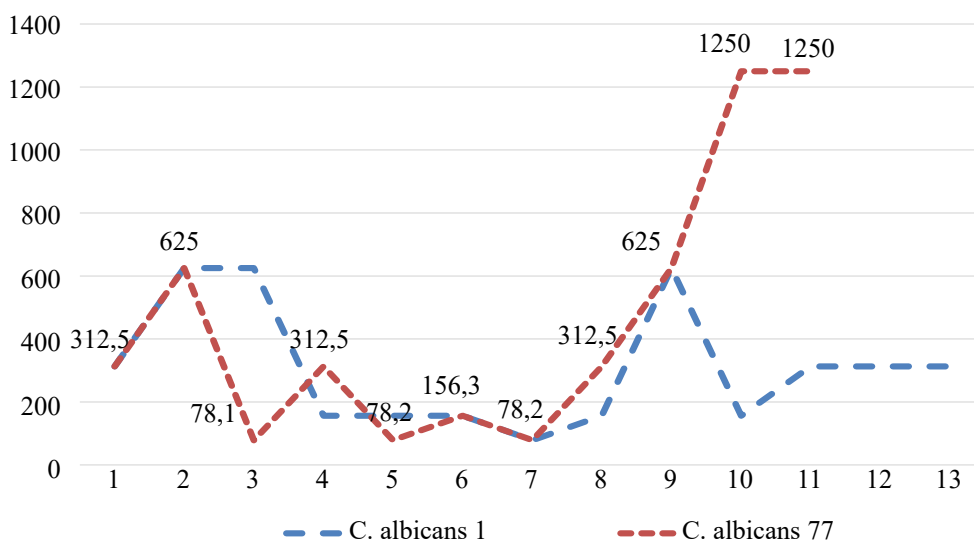
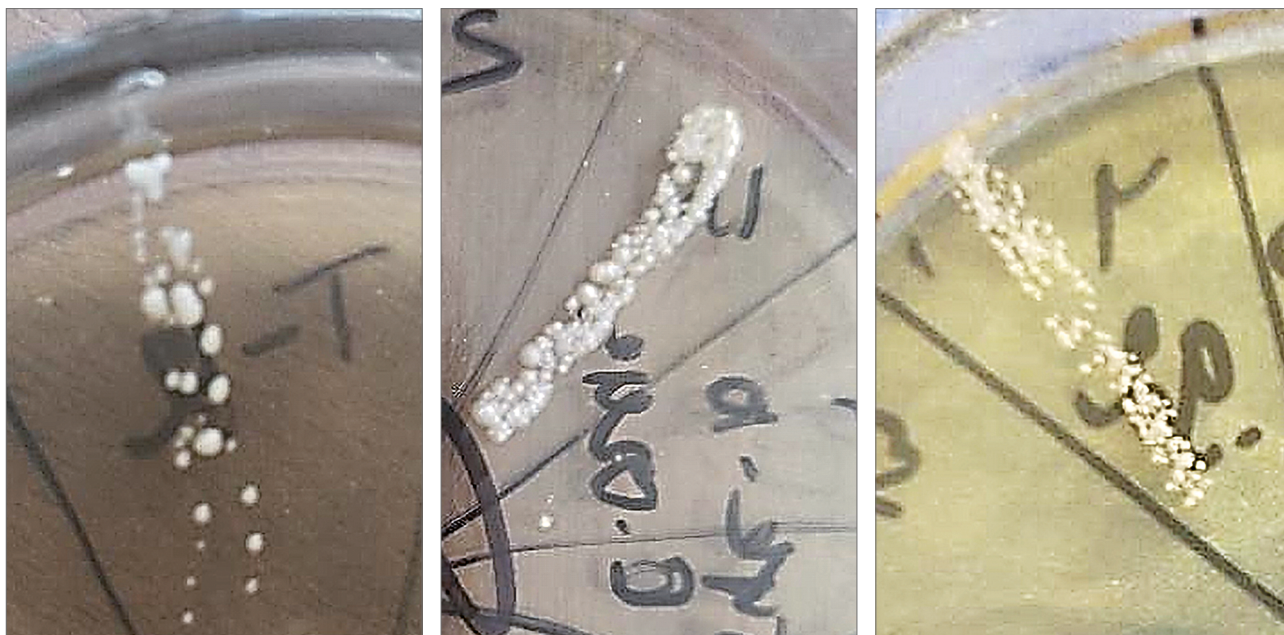


Рисунок 2. Динаміка адаптації штамів *C. albicans* до дифенконазолу

Примітка: перше значення МФцК (312,5 мкг/мл) вихідна чутливість штамів *C. albicans* до дифенконазолу



А

Б

В

Рисунок 3. “Малі” культуральні форми кандид, які утворювались внаслідок адаптації грибів до фунгіцидних препаратів

Примітка: А. *Candida albicans*; Б. *Candida krusei*; В. *Candida glabrata*.

Тривале пасажування *C. albicans* та *C. glabrata* призводило також до поступового “виснаження” популяції, що обмежувало подальше формування резистентності у культури. На 11-12 пасажі навіть в контрольних пробірках без фунгіциду спостерігалось уповільнення росту популяції, на 14-15 пасажі ріст адаптованих до фунгіцидів кандид не реєструвався ні в дослідних, ні в контрольних зраз-

ках. Саме тому в процесі адаптації кількість пасажів для штамів цих видів обмежувалась 10-12. Подібного виснаження життєздатності в процесі тривалого контакту з фунгіцидами не було встановлено для *C. krusei*, через що пасажування продовжували до 20-го пасажу, однак, починаючи з 12-15 пасажу ми досягали стійкого підвищення МФцК, яке не зростало при наступних пасажах.

Висновки

У результаті проведених досліджень встановлено, що чутливість роду *Candida* до фунгіцидів залежить від видових та штамових особливостей мікроорганізмів. Зокрема показано, що клінічні штами *C. albicans* є найбільш чутливими до 1,2,4 триазолу пропіконазолу та найбільш стійкими до прохлоразу; клінічні штами *C. krusei* та *C. glabrata* мали найвищу чутливість до тебуконазолу, в той час як клінічні штами *C. krusei* також демонстрували найвищу стійкість до прохлоразу на відміну від *C. glabrata*, які мали найвищу стійкість до дії флутриафолу.

При вивченні питання адаптації мікроорганізмів роду *Candida* до фунгіцидних пестицидів встановлено, що цей процес залежить як від штамових та видових особливостей мікроорганізмів, так і від хімічної структури препаратів. Зокрема, *C. krusei* досить швидко формує стійкість до всіх сполук, за винятком прохлоразу, в той час як *C. glabrata* набуває вираженої стійкості до триазолів тебуконазолу та пропіконазолу, а *C. albicans* до імазалілу – сполуки з групи імідазолів.

Аналіз динаміки формування стійкості до фунгіцидів у різних видів *Candida spp.* дозволяє відмітити певні особливості даного процесу. Зокрема, у штамів *C. albicans* часто спостерігали істотне зниження чутливості після одного-двох пасажів культури з наступною істотною “сенсibiliзацією” штаму до фунгіциду протягом щонайменше двох пасажів. Крім того, показано, що процес адаптації кандид до фунгіцидів може супроводжуватись сповільненням росту культури на 7-10 пасажі та

інтенсифікацією явища дисоціації бактерій з появою нетипових колоній менших розмірів, напівпрозорих і з в’язкою консистенцією.

Показано, що на відміну від *C. krusei*, процес адаптації культури до фунгіцидів *C. albicans* та *C. glabrata* супроводжується “виснаженням” популяцій, яке проявляється уповільненням її росту.

Отже, враховуючи той факт, що протигрибкові препарати, які використовуються в медичній практиці часто мають близьку хімічну структуру до фунгіцидних препаратів, які використовуються в сільському господарстві, не можна виключати того факту, що мікроорганізми, які адаптувались до фунгіцидів, будуть резистентними і до антимікотиків. Водночас слід відмітити, що мала кількість штамів не дозволяє зробити остаточні висновки, дане питання потребує подальших досліджень.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі пацієнти, які були залучені до публікації дали згоду.

ORCID та внесок авторів

[0000-0002-2273-3331](https://orcid.org/0000-0002-2273-3331) (B,C,D) Hrynzovska Anastasiia

[0000-0002-8310-8011](https://orcid.org/0000-0002-8310-8011) (A,E,F) Bobyr Vitaly

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

ЛІТЕРАТУРА

- García, F. S., & López, J. R. (2019). "Ecological Consequences of Widespread Fungicide Application in Agricultural Ecosystems: A Global Assessment." *Ecological Applications*, 29(5), e01975.
- García, L. M., & Patel, S. (2020). "Fungicide Use and Its Impact on Plant Disease Management in Contemporary Agriculture: A Review." *Crop Protection*, 68, 45-57.
- Johnson, D. L., & Smith, K. P. (2020). "Emergence of Fungicide Resistance in Various Plant Pathogens: Mechanisms and Management Strategies." *Phytopathology Reviews*, 28(3), 401-418.
- Müller, A., & Schmidt, L. (2021). "Assessing the Development of Fungicide Resistance in Microorganisms: Current Status and Future Perspectives." *Frontiers in Microbiology*, 12, 589.
- Müller, R., & Schmidt, K. (2021). "Fungicides: Essential Tools for Sustainable Crop Production in the 21st Century." *International Journal of Agricultural Sustainability*, 14(2), 178-192.

Smith, E. L., & Jones, M. R. (2020). "The Environmental Impact of Fungicide Use in Modern Agriculture: Challenges and Solutions." *Environmental Science & Policy*, 45, 123-136.

Wang, L., & Chen, H. (2021). "Understanding the Dynamics of Fungicide Resistance in Diverse Phytopathogens: Implications for Sustainable Disease Management." *Frontiers in Plant Science*, 12, 689.

Zhang, Y., & Wang, L. (2020). "Mitigating the Ecological and Medical Risks of Fungicide Overuse: Strategies and Policy Implications." *Sustainability*, 12(10), 4068.

Методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів. Київ: МОЗ України (2007)

Formation of resistance of *Candida* fungi to fungicidal drugs

Hrynzovska Anastasia¹, Bobir Vitaly²

¹PhD student of the Department of Microbiology and Parasitology with Basics of Immunology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

²Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Microbiology and Parasitology with the Basics of Immunology of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Hrynzovska Anastasiia

E-mail: hrynzovska@nmu.ua

Abstract: *the work is devoted to the study of the sensitivity of fungi of the Candida genus to the main fungicides and to the investigation of the possibility of artificially forming the resistance of microorganisms - the causative agents of human fungal infections to these drugs. It has been experimentally proven that the sensitivity of fungi of the genus Candida to the main groups of fungicides depends on the species and strain characteristics of microorganisms. In particular, clinical strains of C. albicans were shown to be most sensitive to the 1,2,4 triazole propiconazole and most resistant to prochlorase, clinical strains of C. krusei and C. glabrata had the highest susceptibility to tebuconazole, while clinical strains of C. krusei also showed the highest resistance to prochlorase in contrast to C. glabrata, which had the highest resistance to flutriafol. The peculiarities of the formation of fungicide resistance in representatives of the genus Candida are substantiated, and it is shown that this process depends both on the strain and species characteristics of microscopic fungi, and on the chemical structure of the drugs. In particular, it was established that C. krusei quickly develops resistance to all compounds except prochloraz, while C. glabrata acquires significant resistance to the triazoles tebuconazole and propiconazole, and C. albicans to imazalil. Features of the dynamics of the formation of resistance to fungicides in various species of Candida spp. In particular, in C. albicans strains, a significant decrease in sensitivity was often observed after one or two passages of culture, followed by a significant "sensitization" of the strain to the fungicide for at least two passages. In addition, it is shown that the process of adaptation of candida to fungicides can be accompanied by the slowing down of culture growth at 7-10 passages and the intensification of the phenomenon of bacterial dissociation with the appearance of atypical colonies of smaller sizes, translucent and with a viscous consistency. It is shown that, unlike C. krusei, the process of culture adaptation to C. albicans and C. glabrata fungicides is accompanied by population "depletion", which is manifested by a slowdown in its growth.*

Key words: [Candida](#), [Azoles](#), [One Health](#), [Strain](#), [Prevalence](#), microbial resistance, antimycotics, fungicides.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.122-007.21-008.6-091(048.8)[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.68-76](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.68-76)

Received: January 11, 2024

Accepted: May 15, 2024

Синдром лівобічної гілоплазії серця (СЛГС): структурні зміни серця та основи морфогенезу

Кучеренко Анастасія¹, Савчук Тетяна²¹Студент, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна²Кафедра патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м.Київ, Україна**Address for correspondence:**

Savchuk Tetiana

E-mail: aritagloriosa@gmail.com

Анотація: синдром лівобічної гілоплазії серця є складною вродженою вадою серця, обумовленою порушенням ембріогенезу з формуванням дефектів мітрального та аортального клапанів (атрезії та/або стенозу) і гілоплазії лівого шлуночка. Мета роботи полягала у здійсненні огляду та аналізу наукової літератури щодо етіології, патогенезу, морфогенезу, класифікацій, ембріогенезу, існуючих методів лікування вади. Проаналізовані дані української та зарубіжної літератури опубліковані у PubMed у період 2014-2023 рр. Результати огляду свідчать про 100% поєднання гілоплазії лівого шлуночка з вадами аортального та мітрального клапанів. Крім того, від комбінації клапанних вад (атрезії або стенозу) залежав тип будови гілоплазованого лівого шлуночка. В літературі не наведено загальноприйнятої класифікації синдрому. Описано п'ять патоморфологічних типів лівого шлуночка в залежності від форми порожнини, будови стінки, наявності або відсутності фіброеластозу: I – щілиноподібно-гілопластиний (18,2%), з максимальною гілоплазією лівого шлуночка та відсутністю ендокардіального фіброеластозу, який завжди поєднувався з атрезією артального та мітрального клапану. II тип – щілиноподібно-гіпертрофічний (19,2%); характеризувався найменшою гілоплазією лівого шлуночка та правильною архітектонікою міокардіальних волокон, відсутністю фіброеластоза; зустрічався при стенозі обох клапанів. Формування патоморфологічного типу з фіброеластозом ендокарда залежало від діаметра отвору мітрального клапану, при найбільшому його отворі формувався III тип – циліндричний (42,4%). IV тип (лакунарний, порожнина представлена численними лакунами (6,1%)), супроводжувався дисплазією міокарда, що нагадує некомпактний міокард; формувався при найменшому мітральному отворі, та V – лакунарно-циліндричний (14,1%), порожнина у вигляді трабекул та лакун з розширенням в базальних відділах серця. При типах з фіброеластозом аортальний клапан завжди був атрезований. Висновки: СЛГС є складною вродженою вадою серця з 100% смертністю без хірургічного лікування. Успіх лікування залежав від попереднього дослідження серця пацієнта, а саме встановлення патоморфологічного типу лівого шлуночка, зміни у якому обумовлювали вибір лікувальної тактики. Процедура Норвуда, сутність якої полягала у виключенні з кровотоку лівого шлуночка та забезпечення кровообігу єдиним правим шлуночком, доцільно проводити на серцях з максимально гілоплазованими лівими шлуночками, що зменшувало навантаження на правий шлуночок. Відкритим лишається питання про впровадження фетальної хірургії для проведення аортальної вальвулопластики при найменш гілоплазованих типах будови з нормальною структурою міокарда лівого шлуночка, що пов'язано

з певними ризиками для матері та плода. При пренатальному виявленні типів лівого шлуночка з фіброеластозом та дисплазією міокарда можливо рекомендувати батькам переривання вагітності у зв'язку з прогностичною несприятливістю їх для будь якого виду хірургічної корекції.

Ключові слова: синдром лівобічної гіпоплазії серця, ендокардіальний фіброеластоз, гемодинаміка, вроджені вади серця, лівий шлуночок.

Вступ

Синдром лівобічної гіпоплазії серця (СЛГС) є складною вродженою вадою серця. Вперше він був описаний як синдром у 1958 році Nadas і Noonan Fontan, які назвали його комбінованою атрезією аортального клапана (АК) та мітрального клапана (МК).

Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) СЛГС включає групу аномалій розвитку серця, що включає атрезію чи виражену гіпоплазію гирла або клапана аорти з гіпоплазією висхідної частини аорти та дефект розвитку лівого шлуночка (ЛШ) з атрезією або стенозом МК.

СЛГС виявляється у 0,5-8% випадків від усіх вроджених серцевих вад. На сьогодні етіологія даної патології залишається не вивченою. Роль аутоімунних процесів та генетичних факторів як тригерів СЛГС все ще дискусійна (Miyamoto et al., 2014; Belmont et al., 2022).

Серед усіх вроджених вад серця СЛГС – це одна із найчастіших причин смерті новонароджених (15-25%) (Grossfeld, 2007). Без хірургічного втручання смертність хворих становить 100%. На першому тижні життя гине 72% новонароджених, 38% з них у перші 48 год (Greutmann et al, 2018). Невелика кількість пацієнтів доживає до дорослого віку (Wilson et al., 2018). Діагностується СЛГС на етапах внутрішньоутробного розвитку від 18 до 22 тижнів вагітності. Виявлення складає від 18 до 50% (Crusean et al., 2017), серед виявлених випадків у 11–89% – вагітність переривають. У 12–24% – батьки новонароджених з СЛГС відмовляються від хірургічного лікування (Cole et al., 2014).

Найпоширенішим способом хірургічного лікування залишається трьохетапна паліативна реконструкція. Перший етап проводять у період новонародженості, коли здійснюють процедуру Норвуда. У результаті виключення

з кровотоку ЛШ рух крові по обох колах кровообігу забезпечується лише завдяки скороченню правого шлуночка (ПШ). Незважаючи на це, залишається проблема у неможливості спрогнозувати, як довго ПШ зможе виконувати свою функцію (Vincenti et al., 2020). Оскільки СЛГС можна діагностувати ще внутрішньоутробно під час УЗД-дослідження, то у світі впроваджується фетальна аортальна вальвулопластика, яка полягає в усуненні стенозу чи атрезії АК з подальшим очікуванням росту структур гіпоплазованого ембріонального міокарду, здатного до посиленої проліферації.

Мета

Мета роботи полягала у здійсненні огляду та аналізу наукової літератури щодо морфогенезу патоморфологічних типів ЛШ при СЛГС, узагальнення інформації щодо класифікацій морфологічних типів ЛШ при СЛГС, керуючись якими можна спрогнозувати ефективність проведення хірургічної корекції та подальших лікувальних і діагностичних дій.

Матеріали і методи

Аналітичний огляд української та зарубіжної літератури за 2014-2023 рр., присвячений вивченню морфогенезу та визначенню патоморфологічних типів СЛГС із використанням пошукової бази біомедичної літератури PubMed. Огляд літератури включає 32 наукових джерела.

Огляд і обговорення

Роль етіологічних та патогенетичних факторів

СЛГС відноситься до вроджених серцевих вад, які включають гіпоплазію ЛШ і поєднання варіантів патології АК та МК. Гіпоплазія ЛШ у всіх випадках (100%) СЛГС поєднувалася з патологією клапанів серця: атрезією або стенозом АК та МК. У 43,4% випадках стеноз МК поєднувався з атрезією АК та у 36,4% спостереженнях – зі стенозом АК; у 18,2%

спостереженнях атрезія МК супроводжується атрезією АК (Zakharova et al., 2021; Савчук та Захарова 2013; Савчук та Захарова, 2014).

Етіологія СЛГС багатофакторна, проте не достеменно вивчена. Аутоімунний фактор як причину розглядали науковці із медичного центру дитячої лікарні Цинциннаті, Огайо (США), які визначили серцевий міозин (СМ) як домінуючий аутоантиген. Потім вони припустили, що імунізація СМ може призвести до трансплацентарного проходження материнських аутоантитіл і пренатального фенотипу СЛГС у плодів, які зазнали цього впливу. Підвищені анти-СМ аутоантитіла в сироватці крові матері та плода, а також реактивність IgG в міокарді плода корелювали зі наростанням ішемії міокарду, яка включала зменшення розмірів порожнини лівого шлуночка в ураженого потомства (Cole et al., 2014).

Генетична етіологія СЛГС пояснюється наявністю як рідкісних, так і поширених алелей генів, які, коли порушений ембріогенез серця, можуть призвести до вад розвитку клапанного апарату, що характерно для даної патології. Сигнальний шлях Notch активує перехід епітелію в мезенхіму під час раннього кардіогенезу та формування камер серця (Koenig et al., 2016; MacGrogan et al., 2018). Крім того, сигнальні молекули Notch сприяють диференціації серцевих клапанів, а саме фактор транскрипції *BHLH* родини *Hes* із мотивом *YRPW* (*HEY1* і *HEY2*) (Soltani et al., 2022; Gomez et al., 2021). Таким чином, дефекти сигнального шляху Notch причетні до розвитку СЛГС. Незважаючи на прогрес у генетичному секвенуванні, наразі гени, асоційовані з СЛГС, пояснюють лише 10–20% випадків (Parker et al., 2021; Liu et al., 2021).

Відповідно до аналізу моделювання СЛГС на тваринах розвиток ендокардіального фіброеластозу обумовлений розтягненням незрілого ЛШ у поєднанні із застійним кровотоком (Shimada et al., 2015). Оpubліковано результати досліджень (Ho, Yap, 2021; Salman, 2021), у яких перев'язка лівого передсердя ембріонального серця курчати на HH21 була використана як модель СЛГС, що демонструє морфологічні та гемодинамічні особливості, подібні СЛГС людини. Для цієї моделі захво-

рювання перев'язка лівого передсердя була здійснена на 3,5 ембріональний день, що відповідає стадії Гамбургера-Гамільтона (HH) 21 та призводить до зниження швидкості кровотоку і тиску в ЛШ. Через відсутність генетичної та фармакологічної модуляції, ймовірно, що біомеханіка потоку була причиною неправильного розвитку. Оскільки на цих стадіях оксигенація ембріона, в основному, відбувається через дифузію, то автори припустили, що зміни оксигенації не є причиною неправильного розвитку. Порушена функція передсердь HH25 призвела до зменшення швидкості кровотоку в ЛШ. На цій стадії шлуночки мають більш трикутну форму з гострішою вершиною, а в деяких випадках атріовентрикулярне з'єднання зміщувалося медіально. Ці зміни призвели до підвищення коливального характеру потоку у вільній стінці ЛШ і верхівці шлуночка, а також до більшої затримки рідини в ЛШ. У зв'язку з цими умовами кровотоку на HH28 навіть до завершення формування перегородки ЛШ виявляється гіпопластичним, тоді як ПШ був більшим за рахунок компенсації (Salman et al., 2021). Знижений кровотік у лівих відділах серця може призвести до змін фенотипів ЛШ та аорти в спектрі СЛГС (Salman et al., 2021; Rahman et al., 2022).

Відзначається важлива роль клітин ендокарду, епікарду та фіброblastів під час розвитку серця та дозрівання кардіоміоцитів, оскільки клітини ендокарду через систему вторинних месенджерів опосередковують трабекуляцію камер серця (Bressan et al., 2014). Ендокардіальні валики містять багато фібрoneктину та гіалуронової кислоти, за рахунок яких сприяють проліферації кардіоміоцитів та збільшенню маси міокарда під час ембріогенезу (Miao et al., 2020). У пацієнтів із СЛГС було відзначено зменшення популяції цих клітин (Datta et al., 2023).

Дослідження Miao et al. щодо порушення популяції клітин ендокарду у пацієнтів з СЛГС, проведене за допомогою секвенування одноклітинної РНК, показало, що аномальне відкладення позаклітинного матриксу та ендотеліально-мезенхімальний перехід в ендокардіальних та епікардіальних клітинах призводять до зниження проліферації та дозрівання

кардіоміоцитів, що характерно для розвитку СЛГС (Zhang et al., 2017). Ендотеліально-мезенхімальний перехід - процес, під час якого внаслідок молекулярних змін фенотип ендотеліальної клітини змінюється в сторону мезенхімальної клітини, що сприяє збільшенню відкладення позаклітинного матриксу, надлишок якого спричиняє розвиток ендокардіального фіброеластозу (Silva et al., 2021; Yu et al., 2022).

Патоморфологічні типи будови ЛШ

Аналіз наукових публікації показує, що були спроби класифікувати СЛГС на три морфологічні типи ЛШ (Crusean et al., 2017): щілиноподібний, мініатюрний та потовщений із фіброеластозом. У випадку останнього варіанту багато авторів хірургічну корекцію вважають неефективною (Chiu et al., 2021).

Інші автори виділили п'ять патоморфологічних типів ЛШ при даній патології (Savchuk et al., 2020). Щілиноподібний тип, описаний Crusean, відповідає щілиноподібно-гіпопластичному, виділеному Savchuk Т., оскільки обидва автори зазначали, що даний тип завжди супроводжується атрезією АК та МК. Мініатюрний тип (Crusean et al., 2017) відповідав щілиноподібно-гіпертрофічному типу (Savchuk et al., 2020), що виникає у разі поєднання мітрального стенозу із аортальним стенозом/атрезією або мітральної атрезії із аортальним стенозом. ЛШ з фіброеластозом структурно відрізнялися, що дозволило авторам виділити наступні типи: циліндричний, лакунарний та лакунарно-циліндричний (Zakharova et al., 2021; Савчук та ін., 2016). Такий розподіл базувався на особливостях порожнин, а також будові міокарду трабекулярного та компактного типу (Savchuk et al., 2020).

I тип – щілиноподібно-гіпопластичний: ЛШ найменших розмірів з щілиноподібною порожниною без фіброеластозу ендокарда, з гіпоплазією стінки ЛШ, із правильно сформованим ходом волокон міокарду та вираженою гіпоплазією трабекулярного шару міокарда. ЛШ розвивався без надходження крові у його порожнину, що призвело до гіпоплазії міокарду внаслідок відсутності навантаження (18,2%).

II тип – щілиноподібно-гіпертрофічний: ЛШ характеризувався гіпертрофією стінок за рахунок вираженої гіпертрофії компактного шару міокарду в порівнянні із трабекулярним і більшою щілиноподібною порожниною, ніж при першому типі; правильна орієнтація міокардіальних волокон зберігалася. Гіпертрофія стінки ЛШ виникає у результаті постнавантаження, що спричинене стенозом чи атрезією АК у разі потрапляння крові до ЛШ через відкритий стенозований отвір МК або через дефект міжшлуночкової перегородки (при атрезії МК) (19,2%).

III тип – циліндричний: стінка ЛШ гіпертрофована, порожнина циліндрична із фіброеластозом ендокарда, хід волокон компактного шару з правильною орієнтацією (42,4%).

IV тип – лакунарний: характеризувався наявністю лакун (численних порожнин), вистелених фіброзованим ендокардом. Також спостерігалася виражена дисплазія міокарду із переважанням міокарду трабекулярного типу (некомпактний міокард), при цьому хаотично розташовані міокардіальні волокна, пронизані звивистими каналами (6,1%).

V тип – лакунарно-циліндричний: фіброеластоз ендокарда із гіпертрофованими стінками із переважанням компактного міокарда. Цікаво, що порожнина ЛШ у базальній частині була циліндрична, в середній та апікальній частинах серця – порожнина представлена численними лакунами у трабекулярному міокарді, що нагадувало порожнину при типі IV (14,1%).

Перший та другий тип характеризувалися щілиноподібною порожниною, що було пов'язано з відсутністю ендокардіального фіброеластозу. Зменшення об'єму порожнини у порівнянні із нормою спостерігалася у всіх вищеописаних варіантах (Savchuk T. et al., 2020).

Також описано п'ять типів ЛШ при СЛГС, спираючись на результати фетального пренатального УЗ-дослідження (Pribadi et al., 2023). Найбільш поширений перший тип автори пов'язували із стенозом МК. Другий тип характеризувався атрезією МК, при цьому під час УЗ-дослідження не було видимого кровотоку у ЛШ та його стінки нечіткі і погано візуалізовані. Третій тип – випадок із важким

стенозом МК та АК. При четвертому типі спостерігається звуження ЛШ, атрезія МК, дефект міжшлуночкової перегородки та регургітація тристулкового клапана. Останній п'ятий тип описаний як СЛГС разом із вродженою діафрагмальною грижею. Вищеописані типи можуть послугувати добіркою клінічних випадків для подальшої систематизації морфологічних типів ЛШ при СЛГС.

Основи порушення ембріогенезу. Роль фіброеластозу у виникненні вади.

Відкритим на сьогодні залишається питання етіології фіброеластозу ЛШ при СЛГС. Формування патоморфологічних типів з фіброеластозом ендокарда при СЛГС пов'язано зі стадією ембріонального розвитку міокарду, на якій з'являється фіброеластоз. Фіброзований ендокард плодів, товщина якого у третьому, четвертому та п'ятому типах збільшувалась пропорційно до терміну вагітності, має ряд відмінностей від ендокарду новонароджених (Savchuk et al., 2020). Потовщений ендокард плодів із циліндричним типом ЛШ при фарбуванні MSB (в модифікації Зербіно Д.Д., Лукасевич Л.Л.) представлений молодими сполучнотканинними елементами яскраво-червоного кольору із міофібробластами, при цьому спостерігалось хаотичне розміщення сполучнотканинних волокон, а циркуляторна впорядкованість наявна лише у внутрішньому шарі безпосередньо під ендотелієм. У новонароджених із таким самим типом ЛШ при СЛГС ендокард при фарбуванні MSB забарвлювався у синій колір, як і нормальна зріла фіброзна тканина. Це доводить, що тканина, яка бере участь у формуванні патологічного потовщення ендокарду під час розвитку плоду, поступово дозріває, що підтверджується структурою фіброеластозу у новонароджених. Так у плодів із четвертим і п'ятим типами ЛШ у порівнянні із третім типом ендокард має більш впорядковану структуру колагенових волокон, забарвлених у синій колір, як і в новонароджених. Але у новонароджених ендокард відрізнявся більшою товщиною, порівняно з ендокардом плодів (Zakharova et al., 2021). Таким чином, патоморфологічні зміни у фіброзованому ендокарді свідчать про період виникнення останнього. У групі ЛШ із

ендокардіальним фіброеластозом спостерігався перерозподіл шарів губчастого та компактного міокардів, який притаманний раннім етапам ембріогенезу. Таким чином, у гіпоплазованих ЛШ із фіброеластозом виявлялося поступове зменшення частки трабекулярного міокарду від IV до V і до III типу за рахунок наростання частки компактного міокарду зі збільшенням порожнини ЛШ. Лакунарний тип ЛШ подібний до ембріонального серця на 4 тижні гестації з неушільненим міокардом у вигляді сітки трабекул. Фіброеластоз призводив до зрощування трабекул і формування численних порожнин та запобігав формуванню компактного шару міокарду. Серце лакунарно-циліндричного типу ЛШ подібне до серця на 6-му тижні гестації, коли починалася реконструкція трабекул та ущільнення з формуванням міокарду компактного типу у зовнішньому шарі. Циліндричний тип ЛШ за будовою аналогічний до ембріонального серця на 9 тижні гестації із завершеним ущільненням міокарду та сформованою порожниною. Фіброеластоз у останніх двох типах запобігав розділенню трабекул та ущільненню компактного міокарда та вірогідно, був фактором, що «фіксував» різні етапи ембріогенезу серця (Savchuk, 2020).

На думку деяких вчених, причиною виникнення СЛГС без фіброеластозу є зміщення вліво майбутньої міжшлуночкової перегородки в ембріогенезі. Відповідно до патоморфологічних змін при цьому виникає щілиноподібно-гіполастичний тип ЛШ. Однак появу щілиноподібно-гіпертрофічного типу можна пояснити зміщенням в ембріогенезі перегородки загального артеріального стовбура, що викликало найменший ступінь гіпоплазії ЛШ (Zakharova et al., 2021).

Проблеми лікувальної тактики

Виявлення патоморфологічного типу ЛШ при СЛГС є можливим при УЗ-дослідженні ще до 22 тижня гестації. Це дає змогу не лише встановити ваду розвитку, а й передбачити несприятливі наслідки та перервати вагітність. Також необхідно визначити доцільність і різновид хірургічної корекції: процедура Норвуда або фетальна аортальна вальвулопластика (використовується в передових клініках світу).

Сприятливі результати процедури Норвуда описані дослідниками (Zakharova et al., 2021) при найменших розмірах ЛШ (I та IV типи). Для фетальної аортальної вальвулопластики доцільно використовувати ЛШ II типу завдяки найменшій ступені гіпоплазії та нормальній структури міокарда. Шлуночки III та V типів завдяки відносно великим розмірам та фіброеластозу є прогностично несприятливими для будь якого виду хірургічного лікування.

Висновки

З огляду наукових джерел відомо, що СЛГС є складною вродженою вадою серця з 100% смертністю без хірургічного лікування. Успіх лікування залежав від попереднього дослідження серця пацієнта, а саме встановлення патоморфологічного типу лівого шлуночка, зміни у якому обумовлювали вибір лікувальної тактики. Процедуру Норвуда, сутність якої полягала у виключенні з кровотоку лівого шлуночка та забезпечення кровообігу єдиним правим шлуночком, доцільно проводити на серцях з максимально гіпоплазованими лівими шлуночками, що зменшувало навантаження на правий шлуночок. Відкритим лишається питання про впровадження фетальної хірургії для проведення аортальної вальвулопластики при найменш гіпоплазованих типах будо-

ви з нормальною структурою міокарда лівого шлуночка, що пов'язано з певними ризиками для матері та плода. При пренатальному виявленні типів лівого шлуночка з фіброеластозом та дисплазією міокарда можливо рекомендувати батькам переривання вагітності у зв'язку з прогностичною несприятливістю їх для будь якого виду хірургічної корекції.

Фінансування

Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію

ORCID ID та внесок авторів

(A, B, C, D, E, F) Kucherenko Anastasiia [0000-0002-7218-0253](https://orcid.org/0000-0002-7218-0253) (A, B, C, D, E, F) Savchuk Tetiana

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 article

ЛІТЕРАТУРА

Савчук, Т. В., Азаров, О. І., & Жежера, В. М. (2016). Синдром лівобічної гіпоплазії серця: залежність шлуночково-перегородкового кута від структури лівого шлуночка. *Серце і судини*, (1), 30-34. <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/2051>

Савчук, Т. В., & Захарова, В. П. (2013). Співвідношення трабекулярного і компактного міокарда у стінці лівого шлуночка у плодів при синдромі гіпоплазії лівих відділів серця. *Таврический медико-биологический вестник*, (16, № 1 (2)), 174-177. <https://core.ac.uk/download/pdf/38400844.pdf>

Савчук, Т. В., & Захарова, В. П. (2014). Синдром гіпоплазії лівих відділів серця: особливості будови лівого шлуночка. *Вісник серцево-судинної хірургії*, (22), 307-310. https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:37H-D0UC4oKkJ:scholar.google.com/&hl=ru&as_sdt=0.5&authuser=1

Belmont J. W. (2022). Considering the Genetic Architecture of Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Journal of cardiovascular development and disease*, 9(10), 315. <https://doi.org/10.3390/jcdd9100315>

Bressan, M., Yang, P. B., Louie, J. D., Navetta, A. M., Garriock, R. J., & Mikawa, T. (2014). Reciprocal myocardial-endothelial interactions pattern the delay in atrioventricular junction conduction. *Development* (Cambridge, England), 141(21), 4149–4157. <https://doi.org/10.1242/dev.110007>

Chiu, P., & Emani, S. (2021, January). Left Ventricular Recruitment in Patients With Hypoplastic Left Heart Syndrome. In *Seminars in Thoracic & Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual* (Vol. 24, pp. 30-36). Elsevier. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2021.03.001>

Cole, C. R., Yutzey, K. E., Brar, A. K., Goessling, L. S., VanVickle-Chavez, S. J., Cunningham, M. W., & Eghtesady, P. (2014). Congenital heart disease linked to maternal autoimmunity against cardiac myosin. *The Journal of Immunology*, 192(9), 4074-4082. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301264>

Crucean, A., Alqahtani, A., Barron, D. J., Brawn, W. J., Richardson, R. V., O'Sullivan, J., ... & Chaudhry, B. (2017). Re-evaluation of hypoplastic left heart syndrome from a developmental and morphological perspective. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 1-10. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0683-4>

Datta, S., Cao, W., Skillman, M., & Wu, M. (2023). Hypoplastic Left Heart Syndrome: Signaling & Molecular Perspectives, and the Road Ahead. *International journal of molecular sciences*, 24(20), 15249. <https://doi.org/10.3390/ijms242015249>

Gomez, A. H., Joshi, S., Yang, Y., Tune, J. D., Zhao, M. T., & Yang, H. (2021). Bioengineering Systems for Modulating Notch Signaling in Cardiovascular Development, Disease, and Regeneration. *Journal of cardiovascular development and disease*, 8(10), 125. <https://doi.org/10.3390/jcdd8100125>

Greutmann, M., Grewal, J., Grigg, L. E., Gurvitz, M., Hickey, K., Khairy, P., ... & Wald, R. M. (2018). Outcomes of Patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome Reaching Adulthood After Fontan Palliation. *Circulation*, 137, 978-981. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031282>

Grossfeld, P. (2007). Hypoplastic left heart syndrome: new insights. *Circulation research*, 100(9), 1246-1248. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.RES.0000268192.20525.c>

Ho, S., Chan, W. X., & Yap, C. H. (2021). Fluid mechanics of the left atrial ligation chick embryonic model of hypoplastic left heart syndrome. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 20, 1337-1351. <https://doi.org/10.1007/s10237-021-01447-3>

Koenig, S. N., Bosse, K., Majumdar, U., Bonachea, E. M., Radtke, F., & Garg, V. (2016). Endothelial Notch1 Is Required for Proper Development of the Semilunar Valves and Cardiac Outflow Tract. *Journal of the American Heart Association*, 5(4), e003075. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003075>

Liu, X., Shang, H., Li, B., Zhao, L., Hua, Y., Wu, K., ... & Fan, T. (2021). Exploration and validation of hub genes and pathways in the progression of hypoplastic left heart syndrome via weighted gene co-expression network analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), 300. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02108-0>

MacGrogan, D., Münch, J., & de la Pompa, J. L. (2018). Notch and interacting signalling pathways in cardiac development, disease, and regeneration. *Nature reviews. Cardiology*, 15(11), 685-704. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0100-2>

Miao, Y., Tian, L., Martin, M., Paige, S. L., Galdos, F. X., Li, J., ... & Gu, M. (2020). Intrinsic endocardial defects contribute to hypoplastic left heart syndrome. *Cell stem cell*, 27(4), 574-589. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.07.015>

Miyamoto, S. D., Stauffer, B. L., Polk, J., Medway, A., Friedrich, M., Haubold, K., ... & Sucharov, C. C. (2014). Gene expression and β -adrenergic signaling are altered in hypoplastic left heart syndrome. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(8), 785-793. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053249814010080>

Parker, L. E., & Landstrom, A. P. (2021). Genetic etiology of left-sided obstructive heart lesions: a story in development. *Journal of the American Heart Association*, 10(2), e019006. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019006>

Pribadi, A., Siddiq, A., Nugrahani, A. D., & Santoso, D. P. J. (2023). Case Report: 5 Cases of Variant Hypoplastic Left Heart Syndrome Diagnosed on Prenatal Fetal Ultrasound. *The American journal of case reports*, 24, e940871. <https://doi.org/10.12659/AJCR.940871>

Rahman, A., Chaturvedi, R. R., & Sled, J. G. (2022). Flow-Mediated Factors in the Pathogenesis of Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Journal of cardiovascular development and disease*, 9(5), 154. <https://doi.org/10.3390/jcdd9050154>

Salman, H. E., Alser, M., Shekhar, A., Gould, R. A., Benslimane, F. M., Butcher, J. T., & Yalcin, H. C. (2021). Effect of left atrial ligation-driven altered inflow hemodynamics on embryonic heart development: clues for prenatal progression of hypoplastic left heart syndrome. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 20(2), 733-750. <https://doi.org/10.1007/s10237-020-01413-5>

Savchuk, T. (2020). Hypoplastic left heart syndrome: Morphogenesis of patomorphological types of the left ventricle. *Georgian Medical News*, (299), 55-61. <https://europepmc.org/article/med/32242845> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242845/>

Savchuk, T., Kurkevych, A., & Leshchenko, I. (2020). Clinical and pathological analysis of the hypoplastic left heart syndrome in one of the twins in pregnancy which occurred using in vitro fertilization. Own observation. *Georgian Medical News*, (307), 62-68. PMID: 33270579. <https://europepmc.org/article/med/33270579> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270579/>

Shimada, S., Robles, C., Illigens, B. M., Casar Berazaluce, A. M., del Nido, P. J., & Friehs, I. (2015). Distention of the immature left ventricle triggers development of endocardial fibroelastosis: an animal model of endocardial fibroelastosis introducing morphopathological features of evolving fetal hypoplastic left heart syndrome. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/462469>

Silva, A. C., Pereira, C., Fonseca, A. C. R. G., Pinto-do-Ó, P., & Nascimento, D. S. (2021). Bearing My Heart: The Role of Extracellular Matrix on Cardiac Development, Homeostasis, and Injury Response. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 621644. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.621644>

Soltani, L., & Mahdavi, A. H. (2022). Role of Signaling Pathways during Cardiomyocyte Differentiation of Mesenchymal Stem Cells. *Cardiology*, 147(2), 216-224. <https://doi.org/10.1159/000521313>

Vincenti, M., Qureshi, M. Y., Niaz, T., Seisler, D. K., Nelson, T. J., & Cetta, F. (2020). Loss of ventricular function after bidirectional cavopulmonary connection: who is at risk? *Pediatric cardiology*, 41(8), 1714-1724. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-020-02433-9>

Wilson, W. M., Valente, A. M., Hickey, E. J., Clift, P., Burchill, L., Emmanuel, Y., ... & Wald, R. M. (2018). Outcomes of patients with hypoplastic left heart syndrome reaching adulthood after Fontan palliation: multicenter study. *Circulation*, 137(9), 978-981. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031282>

Yu, Z., Liu, Z., Ravichandran, V., Lami, B., & Gu, M. (2022). Endocardium in Hypoplastic Left Heart Syndrome: Implications from In Vitro Study. *Journal of cardiovascular development and disease*, 9(12), 442. <https://doi.org/10.3390/jcdd9120442>

Zakharova, V., Savchuk, T., Truba, Y., Lazoryshynets, V., & Rudenko, O. (2021). Hypoplastic Left Heart Syndrome: Prognostic Significance of Morphological Variants of the Heart in the Choice of Treatment Approach. <https://doi.org/10.30702/ujcvs/21.4203/z013053-059/576.31>

Zhang, H., Huang, X., Liu, K., Tang, J., He, L., Pu, W., Liu, Q., Li, Y., Tian, X., Wang, Y., Zhang, L., Yu, Y., Wang, H., Hu, R., Wang, F., Chen, T., Wang, Q. D., Qiao, Z., Zhang, L., Lui, K. O., ... Zhou, B. (2017). Fibroblasts in an endocardial fibroelastosis disease model mainly originate from mesenchymal derivatives of epicardium. *Cell research*, 27(9), 1157-1177. <https://doi.org/10.1038/cr.2017.103>

Hypoplastic left heart syndrome (HLHS): structural changes of the heart and the basis of morphogenesis

Kucherenko Anastasiia, Savchuk Tetiana

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Savchuk Tetiana

E-mail: aritagloriosa@gmail.com

Abstract: *hypoplastic left heart syndrome is a complex congenital heart defect caused by a disorder of embryogenesis with the formation of mitral and aortic valve defects (atresia and/or stenosis) and hypoplasia of the left ventricle. The purpose of the work was to carry out a review and analysis of the scientific literature on the etiology, pathogenesis, morphogenesis, classifications, embryogenesis, existing methods of treatment of the defect. The analyzed data from Ukrainian and foreign literature were published in PubMed in the period 2014-2023. The results of the review indicate a 100% combination of hypoplasia of the left ventricle with defects of the aortic and mitral valves. In addition, the type of structure of the hypoplastic left ventricle depended on the combination of valvular defects (atresia or stenosis). There is no generally accepted classification of the syndrome in the literature. Five pathomorphological types of the left ventricle are described, depending on the shape of the cavity, the structure of the wall, the presence or absence of fibroelastosis: type I – slit-like hypoplastic (18.2%), with maximum hypoplasia of the left ventricle and the absence of endocardial fibroelastosis, which was always combined with arterial atresia and mitral valve. Type II – slit-like hypertrophic (19.2%); was characterized by the least hypoplasia of the left ventricle and correct architecture of myocardial fibers, absence of fibroelastosis; met with stenosis of both valves. The formation of the pathomorphological type with fibroelastosis of the endocardium depended on the diameter of the opening of the mitral valve, with the largest opening, type III - cylindrical (42.4%) was formed. Type IV (lacunar; the cavity is represented by numerous lacunae (6.1%)), was accompanied by myocardial dysplasia, resembling a non-compact myocardium; was formed at the smallest mitral opening, and type V – lacunar-cylindrical (14.1%), a cavity in the form of trabeculae and lacunae with expansion in the basal parts of the heart. In types with fibroelastosis, the aortic valve was always atresed. Conclusions: hypoplastic left heart syndrome is a complex congenital heart defect with 100% mortality without surgical treatment. The success of the treatment depended on*

the preliminary examination of the patient's heart, namely the establishment of the pathomorphological type of the left ventricle, changes in which determined the choice of treatment tactics. The Norwood procedure, the essence of which was to exclude the left ventricle from the blood flow and ensure blood circulation by the only right ventricle, is advisable to be performed on hearts with maximally hypoplastic left ventricles, which reduced the load on the right ventricle. The question of the implementation of fetal surgery for aortic valvuloplasty in the least hypoplastic types of structure with a normal structure of the left ventricular myocardium, which is associated with certain risks for the mother and the fetus, remains open. When types of left ventricle with fibroelastosis and myocardial dysplasia are detected prenatally, it is possible to recommend termination of pregnancy to the parents due to their unfavorable prognosis for any type of surgical correction.

Keywords: [Hypoplastic Left Heart Syndrome](#), [Endocardial Fibroelastosis](#), [Hemodynamics](#), [Congenital Heart Defects](#), [Left Ventricle](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 614.7:635-1/-2:632.95

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.77-83](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.77-83)

Received: February 20, 2024

Accepted: June 02, 2024

Медико-санітарне обґрунтування безпечності застосування пестицидів з використанням технології 3RIVE 3D

Кондратюк Микола, Борисенко Андрій, Антоненко Анна, Алексійчук Василь, Мельничук Федір

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Kondratiuk Mykola

E-mail: Kondratiuk.Nikolas@gmail.com

Анотація: одним із факторів, що має вагоме значення для зменшення пестицидного навантаження на цільові об'єкти та біоценоз в цілому, є саме спосіб внесення хімічних засобів захисту рослин (ХЗЗР). Відповідно до директиви ЄС, врегульовано та запроваджено процедури використання машин та технологій задля безпечного внесення пестицидів. Одним із основних положень, які враховані в цій директиві, є оцінка ризику використання техніки для внесення ХЗЗР. У ході роботи було проведено медико-санітарне обґрунтування безпечності застосуванні пестицидів з використанням технології 3RIVE 3D. Дослідження поведінки діючої речовини – біфентрину – проводили за допомогою натурального експерименту; відбір проб ґрунту та рослин проводили відповідно до встановлених методичних рекомендацій. 3RIVE 3D – це інноваційний спосіб внесення пестицидів. Отримані результати вказують на те, що міграція біфентрину за профілем в піщаних та ґрунтах багатих органічними сполуками дуже низька. Речовина майже не концентрується у верхніх та нижніх водоносних горизонтах, оскільки діюча речовина відносно погано розчиняється у воді. Період напіврозпаду біфентрину до 4 діб, майже повного розпаду (95%) – 15,4 доби і повного розпаду (99%) – 26,7 доби, константа швидкості руйнації дорівнювала $0,19 \text{ доби}^{-1}$ при використанні технології 3Rive3D для внесення препарату Брігейд 3Rive 3D, КС. При порівнянні отриманих даних з середніми величинами в інших країнах Європейського регіону було встановлено, що вони є нижчими від отриманих. Також було розраховано індекс потенційного вимивання із врахуванням періоду напіврозпаду, який встановлено в агрокліматичних умовах України і становив $-0,76 \text{ у.о.}$, що свідчить про надзвичайно низьку ймовірність вимивання у ґрунтові води. За показником константи сорбції органічним вуглецем, що становить $236610 \text{ мл/г} - 5$ клас (не мобільна сполука). Інтегральний вектор небезпечності для біфентрину становить 51,9 балів, що свідчить про середній ризик небезпечності. Встановлено, що при внесенні препарату Брігейд 3Rive 3D, КС з використанням 3Rive3D технології період напівруйнування біфентрину становила 3,6 доби, що є нижчими від отриманих середніх величин в інших країнах Європейського регіону. Відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 за показниками стійкості у ґрунті сполуку можна віднести до 4 класу небезпечності (малонебезпечних сполук), у воді – до 1 класу небезпечності (надзвичайно небезпечних).

Ключові слова: залишки пестицидів, оцінка ризику, санітарні обстеження, забруднювачі води, забруднювачі ґрунту.

Вступ

В ряді наукових досліджень (Arias-Estévez M. et al. (2008), Lamichhane, J.R. (2017), Li Z. (2017), Syafrudin, M. et al. (2021). Wołejko, E. et al. (2020)) висвітлена інформація щодо наслідків довготривалого використання пестицидних препаратів, що призводить до їх накопичення в об'єктах біоценозу, а саме в ґрунті, підземних водах та атмосферному повітрі. В науково-дослідних роботах, проведених в різних країнах, є підтвердження того, що ґрунт є невід'ємною частиною у ланцюгу міграції діючих речовин пестицидних формуляцій, а ступінь контамінації ксенобіотиками може впливати на безпечність харчових продуктів. Кількість та частка надходження діючих речовин хімічних засобів захисту рослин (ХЗЗР) до агропродукції залежить від фізико-хімічних характеристик ґрунту, кліматичних умов, способу внесення та норми витрат препаратів.

Одним із факторів, що має вагоме значення для зменшення пестицидного навантаження на цільові об'єкти та біоценоз в цілому, є саме спосіб внесення ХЗЗР. Відповідно до директиви ЄС (Directive 2009/127/EC), врегульовано та запроваджено процедури використання машин та технологій задля безпечного внесення пестицидів. Одним із основних положень, які враховані в цій директиві, є оцінка ризику використання техніки для внесення ХЗЗР. Для забезпечення населення та об'єктів навколишнього середовища були введені додаткові вимоги щодо цього виду устаткування. Запроваджено контроль для зменшення витрат на нецільових ділянках, що в свою чергу має забезпечити зменшення витрат пестицидів, максимально підвищити ефективність їх застосування та мінімізувати негативний вплив на довкілля.

Мета

Медико-санітарне обґрунтування безпечності застосування пестицидів з використанням технології 3RIVE 3D.

Матеріали і методи

Система внесення засобів захисту рослин 3RIVE 3D є унікальною технологією для обробки сільськогосподарських культур, що дає змогу мінімізувати об'єми внесення пестицидів та підвищити функціональну ефективність.

Технологія 3RIVE 3D дозволяє конвертувати традиційне великооб'ємне застосування в малооб'ємне завдяки новітній технології подачі посівного матеріалу разом із пестицидом (US 10709058 B2 (2021)). 3RIVE 3D – це інноваційний спосіб внесення інсектицидів.

Аплікатор 3D RIVE RESEARCH MACHINERY було приєднано до сівалки точного висіву "Сівалка пунктирна універсальна" (СПУ-4), яка має міжсекційне розташування коліс і агрегується з трактором ЮМЗ. На ділянці площею 1 га разом із висівом кукурудзи одночасно обробляли ґрунт. Норма витрат препарату складала 1,2 л/га. Витрата робочого розчину – від 2,5 до 3,0 л/га. Розчин змішується із водою та повітрям, що супроводжується утворенням піни, в яку, зрештою, і вкладається насіння під час висівання.

Дослідження поведінки діючої речовини – біфентрину – проводили за допомогою натурального експерименту; відбір проб ґрунту та рослин проводили відповідно до встановлених методичних рекомендацій (Уніфіковані правила відбору..., 1979): від моменту обробки та надалі у рівні проміжки часу протягом всього періоду вегетації культури аж до моменту збору врожаю. Паралельно відбиралися контрольні зразки ґрунту, рослин та врожаю задля порівняння із результатами отриманими при обробці цільових культур.

Локація проведених натурних досліджень включала дві провінції Лісостепової зони: правобережна провінція (Київська обл., Білоцерківський р-н., с. Мала Вільшанка; Житомирська обл., Брусилівський р-н., с. Високе; Вінницька обл., Хмільницький р-н., с. Білий Рукав), лівобережна низовинна провінція (Київська обл., Бориспільський р-н., с. Любарці). Правобережна провінція Лісостепу характеризується наступними типами ґрунтів: чорноземи опідзолені переважно на лесових породах, лучні та чорноземно-лучні ґрунти, дерново-середньо-і слабопідзолисті супіщані і суглинкові, чорноземи типові помірновисокогумусоакумулятивні. Лівобережна низовинна провінція Лісостепу – темно-сірі опідзолені помірно слабогумусоакумулятивні, чорноземи опідзолені середньогумусоакумулятивні (Panos Panagos et al. (2011)).

В рамках медико-санітарної оцінки потенційної небезпечності забруднення ґрунту та його впливу на міграцію в системі «ґрунт – підземні та поверхневі води», були проведені натурні дослідження інсектициду біфентрину з урахуванням ґрунтових та кліматичних умов України.

Для оцінки міграційної здатності пестицидів користувалися такими показниками: K_{oc} (константа сорбції органічним вуглецем), GUS (Groundwater Ubiquity Score) – індекс потенційного вимивання, який показує ймовірність міграції речовини з ґрунту в підземні води.

З метою оцінки міграційної здатності пестицидів з ґрунтового профілю до підземних вод, було використано два основні показники: K_{oc} , що є константою сорбції органічним вуглецем, і GUS (Groundwater Ubiquity Score) – індекс потенційного вимивання.

Міграційну здатність біфентрину за константою K_{oc} , оцінювали використовуючи Міжнародну класифікацію SSLRC (Soil Survey and Land Research Centre (1998)).

Індекс потенційного вимивання розраховували за формулою 1 запропонованою в (Gustafson DI (1989)):

$$GUS = \lg \tau_{50} \times (4 - \lg K_{oc}) \quad (1),$$

де GUS – індекс потенційного вимивання, у.о.; τ_{50} – період напівруйнування речовини у ґрунті, доба; K_{oc} – константа сорбції органічним вуглецем, мл/г.

При величині $GUS > 4,0$ ймовірність потрапляння пестициду у ґрунтові води є дуже високим (1 клас), якщо GUS в межах 3,0-4,0 – високим (2), в межах 2,0-3,0 – помірним (3), в межах 1,0-2,0 – низьким (4), в межах 0,1-1,0 – дуже низьким (5), якщо $GUS < 0,1$ – надзвичайно низьким (6) (Vogue PA et al. (1994)).

Також, за формулою 2, наведеною в дослідженні Sergeev SG. et al. (2010), була розрахована токсичність і кумулятивні властивості речовини, а також зона біологічної дії ($Z_{biol.ef}$)

$$Z_{biol.ef} = LD_{50} / Lim_{ch} \quad (2),$$

де LD_{50} – доза, що викликає загибель 50% щурів при одноразовому введенні в шлунок, мг/кг; Lim_{ch} – поріг хронічної дії при пероральному надходженні в організм щурів, мг/кг.

За формулою 3 було розраховано інтегральний вектор небезпечності (R):

$$R = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2} \quad (3)$$

де x , y , z – оцінка індексу потенційного вимивання, період напіврозкладання у воді та зони біологічної дії, відповідно (бали).

Результати

Біфентрин практично не мігрує за профілем, як в піщаних, так і багатих органічними сполуками ґрунтах (PPDB (2024)). Сполука відносно погано розчинна у воді, в зв'язку з чим, речовина не концентрується у водоносних горизонтах. Період напівруйнування у воді складає 8 діб; в системі «вода/осад» – 161 доба. Константа сорбції органічним вуглецем становить 236610 мл/г.

Біфентрин демонструє низький рівень міграції у вертикальному профілі, що спостерігається як у ґрунтах з високим вмістом піску, так і в ґрунтах, багатих органічними речовинами, згідно з даними (PPDB (2024)). Ця сполука характеризується низькою розчинністю у водному середовищі, що обмежує її здатність до накопичення в аквіферах. Період напівруйнування біфентрину в акватичному середовищі становить приблизно 8 діб, тоді як у системі «вода/осад» цей період продовжується до 161 дня. Константа сорбції органічним вуглецем біфентрину встановлена на рівні – 236610 мл/г, що свідчить про значну афінитетність до органічного матеріалу ґрунту і низьку мобільність у водному середовищі.

У рамках наукової роботи було здійснено польові дослідження в різноманітних агрокліматичних умовах південно-східної Європи, охоплюючи спектр типів ґрунтів, з метою деталізованого аналізу міграції та перетворення інсектициду Брігейд 3Rive 3D, КС в екосистемах при застосуванні інноваційної технології 3RIVE 3D.

Було виявлено, що в день застосування інсектициду Брігейд 3Rive 3D, КС з аплікатором 3RIVE 3D рівень концентрації біфентрину у ґрунті становив менше 0,05 мг/кг. Через 3 дні після обробки кількість біфентрину у ґрунті трохи зросла і склала $0,083 \pm 0,015$ мг/кг, а на 7-й день його концентрація становила

0,06±0,01 мг/кг, що в свою чергу менше рівня встановленої ОДК (0,1 мг/кг).

Базуючись на отриманих значеннях залишкових кількостей пестициду у ґрунті, нами було розраховано константи швидкості розпаду (K) та кількісні параметри стійкості в ґрунтовому та водному середовищі за методом найменших квадратів, включаючи періоди розпаду на 50, 95 та 99 % (τ_{50} , τ_{95} і τ_{99}) (див. таблицю 1).

Наступним етапом був розрахунок індексу потенційного вимивання (GUS) із врахування періоду напіврозпаду, який встановлено в агрокліматичних умовах України і становив -0,76 у.о., що свідчить про надзвичайно низьку ймовірність міграції у ґрунтові води. Відповідно до величини константи сорбції органічним вуглецем, що становить 236610 мл/г речовину віднесено до 5 класу (не мобільна сполука).

Вищенаведені розрахунки надали можливість розрахувати зону біологічної дії ($Z_{\text{biol.ef}}$) та провести оцінку за інтегральним вектором небезпечності (R).

Зона біологічної дії для біфентрину становила:

$Z_{\text{biol.ef}} = 54,5 \text{ мг/кг} / 4,7 \text{ мг/кг} = 11,6$, що свідчить про низький рівень безпеки.

Інтегральний вектор небезпечності для біфентрину становить 51,9 балів, що свідчить про середній ризик небезпечності.

Обговорення

За результатами наших розрахунків та аналізу даних відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 (Держстандарт (1998)), біфентрин відноситься до 4-го класу небезпечності, за показниками стійкості у ґрунті, у воді – надзвичайно небезпечних, 1-ий клас небезпечності. Ці дані становлять особливий інтерес у контексті оцінки ризиків для довкілля від використання

біфентрину і розробки стратегій управління ризиками.

Отримані результати польових випробувань при використанні сучасної технології застосування пестицидів 3Rive3D в різних агрокліматичних зонах України з встановленням персистентності біфентрину в ґрунті, показали меншу його персистентність у порівнянні з даними, отриманими в агрокліматичних зонах інших країн (PPDB, 2024).

В ході дослідження були отримані значення констант швидкості руйнації для біфентрину: період розкладання 50 % вихідної кількості речовини – 3,6 доби, 15,4 доби для розкладання 95 % та 26,7 доби для розкладання 99 % речовини, константа швидкості руйнації – 0,19 доби⁻¹. Ці значення нижчі порівняно з середніми даними, отриманими в інших країнах Європейського регіону (EFSA, 2011). Дослідження проведені в Європейському Союзі з метою визначення швидкості розкладання біфентрину в ґрунті показують наступні результати: τ_{50} – від 54,2 до 173,7 діб, τ_{90} – від 223 до 577 діб у лабораторних умовах; τ_{50} – від 5,4 до 267 діб, τ_{90} – від 135,3 до 965,2 діб у натурних умовах. Дослідження наведені в (PPDB, 2024; EFSA, 2011) також підтверджують широкий діапазон значень τ_{50} від 65 до 125 днів, або від 2 до 6 місяців в залежності від типу ґрунту.

Значення індексу GUS, яке становить -0,76 у.о., вказує на дуже низьку ймовірність вимивання біфентрину у ґрунтові води. Це важливий показник, який свідчить про безпечне використання цього пестициду з точки зору ризику забруднення ґрунтових вод, низьку ймовірність ураження нецільових організмів водної екосистеми, особливо в районах інтенсивного сільськогосподарського вирощування кукурудзи при дотриманні рекомендованих норм внесення.

Таблиця 1. Швидкість руйнації біфентрину в ґрунті

Показники швидкості руйнації в ґрунті				
k^{-1} , доба	τ_{50}	τ_{95}	τ_{99}	τ_{50}^*
0,194±0,031	3,55±0,965	15,38±2,134	26,66±4,64	26,0-86,8

Примітки: 1. « k^{-1} » – константа швидкості руйнації; 2. « τ_{50} » – період розкладання 50 % вихідної кількості речовини; 3. « τ_{95} » – період розкладання 95 % вихідної кількості речовини; 4. « τ_{99} » – період розкладання 99 % вихідної кількості речовини 5. «*» – за даними літератури (PPDB (2024)).

Значення $Z_{\text{biol.ef}}$, яке становить 11,6, вказує на низький рівень небезпеки, тоді як інтегральний вектор небезпечності, що становить 51,9 балів, свідчить про середній ризик. Це підкреслює необхідність зваженого підходу до використання біфентрину, з особливою увагою до заходів зі зниження ризику для навколишнього середовища.

На нашу думку це пояснюється, перш за все, особливістю технології 3Rive3D, що дозволяє максимально зменшити норму витрат пестициду та забезпечує точне внесення його в борозну одночасно з висівом насіння кукурудзи. Також, важливе значення мають клімато-погодні умови, тип ґрунтів, значення їх рН, вологість і температура повітря, інтенсивність ультрафіолетового випромінювання та інші.

На наш погляд, це можна пояснити, насамперед, унікальністю технології 3Rive3D, яка дозволяє значно знизити норму витрат пестициду і забезпечує точне внесення його в борозну одночасно з висівом насіння кукурудзи. Крім того, важливу роль відіграють кліматичні та погодні умови, типи ґрунтів, їх рН, температурно-вологісний стан повітряного середовища, інтенсивність ультрафіолетового випромінювання та інші фактори.

Висновки

1. Встановлено, що при внесенні препарату Брігейд 3Rive 3D, КС з використанням 3Rive3D технології період напівруйнування біфентрину становив 3,6 доби, що є нижчими від отриманих середніх величин в інших країнах Європейського регіону. Відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 за показниками стійкості у ґрунті сполуку можна віднести до 4 класу небезпечності (малонебезпечних сполук), у воді – до 1 класу небезпечності (надзвичайно небезпечних).

2. Малий термін напіврозпаду, високі значення константи сорбції органічним вуглецем і від'ємні значення індексу потенційного вимивання свідчать про низьку міграційну здатність біфентрину та ризик забруднення ґрунтових вод. Інтегральний вектор небезпечності наведеного пестициду свідчить про середній рівень ризику контамінації підземних вод.

3. Результати цього дослідження підкреслюють необхідність удосконалення наявних та впровадження новітніх технологій внесення пестицидів в сільськогосподарську практику. Це дозволить достовірно покращити дотримання медико-санітарних нормативів щодо їх застосування і тим самим знизити ризик забруднення об'єктів навколишнього середовища та негативний вплив на здоров'я населення.

Фінансування

Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-5500-6352](https://orcid.org/0000-0001-5500-6352) (A,D) Kondratiuk Mykola
[0000-0001-9665-0646](https://orcid.org/0000-0001-9665-0646) (C,D) Antonenko Anna
[0000-0002-0211-607X](https://orcid.org/0000-0002-0211-607X) (A,B) Borysenko Andriy
[0000-0003-2711-5185](https://orcid.org/0000-0003-2711-5185) (B,E) Melnychuk Fedir
[0000-0002-1700-6391](https://orcid.org/0000-0002-1700-6391) (E,F) Aleksiiichuk Vasyl

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

ЛІТЕРАТУРА

- 3RIVE 3D® Application System Program 2021-2022. FMC Corporation. 2021.
- Arias-Estévez M., López-Periago E., Martínez-Carballo E. et al. The mobility and degradation of pesticides in soils and the pollution of groundwater resources. *Agriculture, ecosystems & environment*. 2008. T. 123. №. 4. С. 247-260.
- Bifenthrin. PPDB: Pesticide Properties Data Base. URL: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/78.htm> (Last accessed: 11.02.2023).
- Directive 2009/127/EC of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 Amending Directive 2006/42/EC with Regard to Machinery for Pesticide Application. Available online: <http://data.europa.eu/eli/dir/2009/127/oj> (Last accessed: 11.02.2023)
- European Food Safety Authority. Peer Review of the pesticide risk assessment of the active substance bifenthrin. *EFSA Journal* 2011;9(5):2159
- Gustafson DI. Groundwater ubiquity score: a simple method for assessing pesticide leachability. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 1989;8:339-357.
- Lamichhane, J.R. Pesticide use and risk reduction in European farming systems with IPM: An introduction to the special issue. *Crop Prot.* 2017. V. 97. P. 1–6.
- Li Z. Prioritizing agricultural pesticides to protect human health: A multi-level strategy combining life cycle impact and risk assessments. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2022. T. 242. С. 113869.
- Panos Panagos, Arwyn Jones, Claudio Bosco, and P.S. Senthil Kumar. European Digital Archive on Soil Maps (Eu-DASM): Preserving Important Soil Data for Public Free Access. *International Journal of Digital Earth*. Volume 4. Issue 5. 2011. URL: <https://gisandscience.com/2011/09/28/european-digital-archive-on-soil-maps-eudasm-preserving-important-soil-data-for-public-free-access/> (Last accessed: 11.02.2023).
- Sergeev SG. et al. Indicator criteria and forecast of the danger of groundwater pollution by herbicides based on acid esters. *Modern problems of toxicology*. 2010;2-3:76-79.
- SSLRC Classification: Classification of Mobility. Soil Survey and Land Research Centre. UK: Cranfield University; 1998. URL: <http://www.cranfield.ac.uk/sslrc/> (Last accessed: 11.02.2023).
- Syafrudin, M., Kristanti, R. A., Yuniarto, A. et al. Pesticides in drinking water—a review //International journal of environmental research and public health. 2021. T. 18. №. 2. P. 468.
- Vogue PA, Kerle EA, Jenkins JJ. OSU Extension Pesticide Properties Database; National pesticide information center. 1994. URL: <http://npic.orst.edu/ingred/ppdmmove.htm> (Last accessed: 11.02.2023).
- Wołejko, E., Jabłońska-Trypuć, A., Wydro, U. et al. Soil biological activity as an indicator of soil pollution with pesticides—a review. *Applied Soil Ecology*. 2020. T. 147. P. 103356.
- Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98: Затверджено постановою першого заступника Головного державного санітарного лікаря України від 28 серпня 1998 р. №2. 36. Важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. Київ, 2000. Т. 9. Ч. 1. С. 249–266.
- Уніфіковані правила вибору зразків сільськогосподарської продукції, продуктів харчування та об'єктів навколишнього середовища для визначення мікрокількостей пестицидів: затв. МОЗ СРСР 21.08.1979 №2051-79.- Москва: МОЗ СРСР, 1980.-40 с.

Medical and sanitary substantiation of the safety of pesticide use with 3RIVE 3D technology

Kondratiuk Mykola, Borysenko Andriy, Antonenko Anna, Melnychuk Fedir, Aleksiiichuk Vasyl

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Kondratiuk Mykola

E-mail: Kondratiuk.Nikolas@gmail.com

Abstract: one factor of significant importance for reducing the pesticide load on target objects and the biocenosis as a whole is the method of introducing Plant Protection Products (PPPs). In accordance with the EU Directive, procedures for the use of machinery and technologies for the safe application

of pesticides have been regulated and implemented. The behavior of the active substance - bifenthrin - was investigated through a field experiment; soil and plant samplings were carried out in accordance with established methodological recommendations. 3RIVE 3D is an innovative method of insecticide application. The active substance bifenthrin does not practically migrate across the profile in sandy and organic-rich soils. The compound is relatively insoluble in water, which prevents its concentration in aquifers. When applying the Brigade 3Rive 3D product, the half-life (τ_{50}) of bifenthrin was 3.6 days, τ_{95} – 15.4 days, and τ_{99} – 26.7 days, with a degradation rate constant of 0.19 days⁻¹, which is lower than the average values obtained in other countries of the European region. The potential leaching index was also calculated, taking into account the half-life established in the agroclimatic conditions of Ukraine, which was -0.76 a.u., indicating an extremely low probability of leaching into groundwater. Based on the organic carbon sorption constant, which is 236610 mL/g – class 5 (non-mobile compound), the integral hazard vector for bifenthrin is 51.9 points, indicating a medium hazard risk. It was found that with the application of the Brigade 3Rive 3D product using 3Rive3D technology, the half-life of bifenthrin was 3.6 days, which is lower than the average values obtained in other European region countries. According to DSanPiN 8.8.1.002-98, based on soil stability indicators, the compound can be classified as a class 4 hazard (low-hazard compounds), and in water - as a class 1 hazard (extremely hazardous).

Key words: [Pesticide Residues](#), [Risk Assessment](#), [Sanitary Surveys](#), [Soil Pollutants](#), [Water Pollutants](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC:616.62-006.6-089.168.1

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.84-97](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.84-97)

Received: April 07, 2024

Accepted: June 02, 2024

Метаболічні зміни у пацієнтів на рак сечового міхура після реконструкції сечовивідних шляхів з використанням кишкових сегментів

Шамраєва Дар'я, Возіанов Сергій

ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ, Україна

Address for correspondence

Shamraieva Daria

E-mail: dariashamraieva@gmail.com

Анотація: радикальна цистектомія є золотим стандартом лікування м'язово-інвазивного раку сечового міхура. Деривація сечі шляхом ортотопічної ілеонеоцистопластики є оптимальним вибором після основного етапу лікування для подальшої успішної психосоціальної та трудової реабілітації пацієнта, але недоліком використання кишкових сегментів в реконструкціях сечових шляхів є виникнення різних метаболічних змін у пацієнтів, що пов'язано з всмоктувальною здібністю слизовою кишківника токсичних речовин, що містяться в сечі. Мета – оцінити виникнення короткострокових та довгострокових метаболічних змін у пацієнтів з м'язово-інвазивним раком сечового міхура (МІРСМ) після радикальної цистектомії (РЦЕ) з подальшою ортотопічною деривацією сечі із сегментів тонкого кишківника чи формуванням ілеального кондуїту із виведенням назовні «вологоді стоми». Матеріал і методи. Проведено лікування 22 хворих, що мали МІРСМ у клінічній стадії T2aN0M0–T3bN0M0 протягом 2018-2020 років. У п'яти пацієнтів (22,7%) деривація сечі проводилась методом створення ілеального кондуїту за Bricker. Восьми (36,4%) пацієнтам було проведено ілеонеоцистопластику за Studer; дев'яти (40,9%) пацієнтам ортотопічний неоцист виконано по модифікації відділення 4 урології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України». Було сформовано три групи в залежності від виду деривації сечі: 1 група (5 пацієнтів) – з деривацією сечі по Bricker, 2 група (8 пацієнтів) – з ілеонеоцистопластикой за Studer, 3 група (9 пацієнтів) – яким деривація сечі проводилась ортотопічним способом в модифікації клініки (неоцист). Результати. Після операції об'єм сечового міхура або кондуїту змінювався залежно від групи: він збільшувався у пацієнтів 2 та 3 груп (під час операції: 2 група – 380,0±31,4 мл, 3 група – 170,0±24,2 мл, через 6 місяців: 420,0±81,4 мл та 310,0±62,5 мл, відповідно), але зменшувався в пацієнтів 1 групи (під час операції: 30,0±3,4 мл, через 6 місяців – 13,0±2,2 мл). Показники щільності сечі до операції були в межах норми в усіх групах: 1 група – 1020,0±3,8; 2 група – 1016,0±2,9; 3 група – 1019,0±3,9. Не спостерігалось змін концентраційної функції й після виконання операції за Bricker (1015,0±5,0) через рік після операції. Натомість при виконанні ортотопічних ілеонеоцистопластик відмічено збільшення концентраційної функції нирок (2 група – 1050,0±7,3, 3 група – 1035,0±17,0). Діарея спостерігалась у всіх пацієнтів після початку харчування, але тривалість її була різною. У пацієнтів з ортотопічними методами тривалість діареї була більшою (1 група 3,0±1,2 дні та не спостерігався через 12 місяців після операції, 2 група – 10,0±3,9 дні, 3 група – 7,0±1,6 дні). Через один рік після операції два пацієнти 2 групи та один 3 групи відмічали наявність рідкого ступу 1 раз на добу. У деяких пацієнтів 2 та 3 груп відмічали порушення кислотно-лужної рівноваги, що

вимагало корекції: $p/O HCO_3^-$ у 2 групі – $19,0 \pm 1,6$ ммоль/л; в 3 групі – $20,0 \pm 1,6$ ммоль/л. Через 1 рік після операції HCO_3^- в 2 групі – $23,0 \pm 1,4$ ммоль/л; в 3 групі – $24,0 \pm 1,6$ ммоль/л. Пацієнти 1 групи не демонстрували змін в кислотно-лужній рівновазі ні в ранньому післяопераційному періоді, ні через рік (HCO_3^- одразу після операції – $23,0 \pm 1,4$ ммоль/л, через 1 рік – $24,0 \pm 1,4$ ммоль/л). В 1 групі концентрація K^+ в сироватці одразу після операції мала тенденцію до зниження, але ніколи не виходила за межі нижнього кордону норми ($3,3 \pm 0,1$ ммоль/л) та не було відхилень через рік після операції ($4,0 \pm 0,6$ ммоль/л). Серед пацієнтів з ортотопічною деривацією сечі найбільш виражені зміни спостерігались у пацієнтів 2 групи, де показники гіпокаліємії могли досягати $2,6 \pm 0,3$ ммоль/л одразу після операції. Пацієнти 3 групи також демонстрували зниження K^+ в сироватці крові після операції ($3,0 \pm 0,2$ ммоль/л), але ці показники були менш вираженими та пацієнти скоріше піддавались медикаментозній корекції. Через 1 рік після операції спостерігалась задовільна концентрація K^+ в сироватці крові після проведення консервативних заходів у 2 та 3 групі та склала $3,8 \pm 0,6$ ммоль/л та $4,3 \pm 0,9$ ммоль/л, відповідно. Конкременти нирок зустрічались у двох пацієнтів 1 групи, в одного з них через 7 місяців після операції було проведено ударно-хвильову дистанційну літотрипсію, другий пацієнт приймав цитратні суміші до повної регресії конкрементів. У другій групі був 1 пацієнт з мікролітами нирок, який знаходиться на спостереженні. У 3 групі не було зареєстровано випадків сечокам'яної хвороби. Загальне зниження ШКФ було виявлено у всіх групах, але було більш вираженим у пацієнтів 1 групи (ШКФ до операції – $93,0 \pm 4,1$ мл/хв, через 1 рік після операції – $35,0 \pm 6,9$ мл/хв). 3 пацієнтів 2 та 3 груп, останні демонстрували найнижчі показники зменшення клубочкової фільтрації ($108,0 \pm 13,4$ мл/хв до операції та $93,0 \pm 14,5$ мл/хв через 1 рік у пацієнтів 3 групи проти $95,0 \pm 3,8$ мл/хв до операції та $84,0 \pm 12,8$ мл/хв через 1 рік у пацієнтів 2 групи). Висновки. Модифікація виконання інтракорпорального лапароскопічного формування ортотопічного неоцисту за методикою відділення 4 урології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України» не призвело до виникнення неконтрольованих метаболічних розладів у ранньому та пізньому післяопераційних періодах у хворих на МІРСМ і може бути рекомендований до більш широкого впровадження у клінічну практику урологічних та хірургічних відділень медичних закладів України.

Ключові слова: ацидоз, цистектомія, клубова кишка, новоутворення сечового міхура, відведення сечі.

Вступ

Оптимальне проведення реконструктивного етапу радикальної цистектомії (РЦЕ) на сучасному рівні розвитку наукових знань та хірургічних технологій залишається актуальною багатоаспектною та подекуди контроверсійною проблемою з огляду на подальший функціональний результат різних модифікацій даної операції. Останній значною мірою визначає якість життя оперованих хворих, а також зумовлює присутність чи відсутність цілої низки специфічних післяопераційних ускладнень і негативних наслідків, а також летальності.

Натепер, розроблено та широко застосовують кілька основних принципово різних підходів до деривації сечі після РЦЕ, серед них: формування уретерокутанеостом (також існує

модифікація у формі трансуретеро-уретерокутанеостоми); відведення сечі до безперервного кишківника шляхом накладання прямих сечовідно-кишкових анастомозів (найбільш часто – це уретеросигмоанастомоз); створення клубовокишкового (далі: ілеального) кондуїту із виведенням назовні «вологої стоми» (загальновідомим прикладом є операція Bricker); формування із детубуляризованих відділів шлунково-кишкового тракту утримувальних сечу резервуарів із виведенням назовні «сухої стоми» (типовими прикладами є операції Hautmann або «Indiana pouch»); деривація сечі до артіфіційного ортотопічного сечового міхура, технологічно найбільш частий варіант – це іліонеоцистопластика (прикладом якої являються операції Studer, «Hemi-kock», «Camey I» [також відома як операція Camey та

Le Duc] і «Camey II»), крім того, існують технології ортотопічних цеконеоцистопластики та сигмонеоцистопластики, а також описана можливість використання з цією метою неперервного іліоцекального або гастродуоденального сегментів (Barone, B. Et al, 2024). Саме формування артіфіційного ортотопічного сечового міхура (за умови наявності у хворого відповідних показань) являється оптимальним для наступної успішної психосоціальної та трудової реадaptaції пацієнта після РЦЕ. Це зумовлено відсутністю виведення сечі на поверхню шкірних покривів (тобто уростомі), а також, при умові збереження анатомічної цілісності та функціональної здатності зовнішнього сфінктера сечового міхура, існує потенційна можливість до вироблення у хворого самостійного керованого акту сечовипускання. Останнє, на ряду із безумовним досягненням радикальності хірургічного лікування раку сечового міхура, зумовлює добрий онко-функціональний результат проведеної операції, особливо у поєднанні із нервовозберігаючими методиками власне цистпростатектомії у чоловіків (за умови присутності відповідних показань) – завдяки чому потенційно можливим стає збереження й еректильної функції пацієнта (Kakizoe T., 2020)). Але використання сегментів кишківника для виведення чи накопичення сечі після РЦЕ, може нести за собою метаболічні порушення, про які треба пам'ятати хірургам для планування подальшого спостереження за пацієнтами. Метаболічні зміни можуть виникнути незабаром після операції або через багато років, що зумовлює довічне спостереження за хворим та профілактику ускладнень. Для пацієнтів діарея стає найбільш неприємною проблемою після виведення сечі, що може призводити до розвитку синдрому мальабсорбції. Часто виникають порушення рівня електролітів, такі як: гіперхлоремічний метаболічний ацидоз або рідше гіпокаліємія, гіпокальціємія та гіпомагніємія. Здоров'я кісток може стати проблемою для пацієнтів з виведенням сечі, тому деякі з них можуть потребувати вітаміну D та кальцію. У багатьох пацієнтів також виникає утворення сечового каменю, як у верхніх сечових шляхах, так і в кишкових резервуарах.

Відведення сечі може впливати на печінковий метаболізм, особливо у випадках наявності бактерій, які розщеплюють сечовину. Важливо контролювати функцію нирок до та після виведення сечі протягом усього життя (Van der Aa, F., Joniau, S., Van Den Branden, M., & Van Poppel, H., 2011).

Мета

Оцінити виникнення короткострокових та довгострокових метаболічних змін у пацієнтів з м'язово-інвазивним раком сечового міхура (MIPCM) після РЦЕ з подальшою ортотопічною деривацією сечі із сегментів тонкого кишківника чи формуванням ілеального кондукту із виведенням назовні «вологої стоми».

Матеріал і методи

До дослідження було включено 22 пацієнти, у яких виявлено MIPCM у клінічній стадії T2aN0M0–T3bN0M0. Усі ці пацієнти були чоловіками віком від 44 до 87 років і пройшли обстеження у медичному закладі протягом 2018-2020 років. У всіх випадках виконувалась радикальна цистектомія та лімфаденектомія за допомогою лапароскопічного методу, але 8 (36,4%) пацієнтам перед цим вже була зроблена відкрита резекція сечового міхура в інших медичних закладах. У п'яти пацієнтів (22,7%) деривація сечі проводилась методом створення ілеального кондукту за Bricker. Восьми (36,4%) пацієнтам було проведено ілеонеоцистопластику за Studer, дев'яти (40,9%) пацієнтам ортотопічний неоцист виконано по модифікації відділення 4 урології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України», який полягає у створенні із попередньо резектованого сегмента клубової кишки ортотопічного артіфіційного сечового міхура та його анастомозуванні з проксимальною частиною уретри та дистальними сегментами сечоводів, який відрізняється від загальновідомого методу ілеонеоцистопластики за Studer тим, що, по-перше, в ході його виконання передбачено можливість інструментального кишкового шва у випадку проведення ендоскопічних варіантів радикальної цистпростатектомії, а також зменшено довжину необхідного клубово-кишкового фрагмента до 50 см. По-друге, проводили повну детубуляризацію умовно поділеного на правий,

середній та лівий сегменти фрагмента кишки (рис 1); асиметрично протягом його середніх 5 см із формуванням шийкового клаптя, та симетрично – по контрмезентеріальному краю на всій іншій протяжності (рис 2).

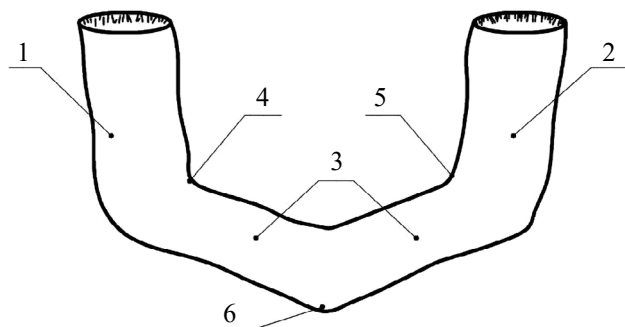


Рисунок 1. Ізоляція ілеосегменту

Примітки: 1 – правий сегмент; 2 – лівий сегмент; 3 – середній сегмент; 4 – перша точка перегину; 5 – друга точка перегину; 6 – точка провисання.

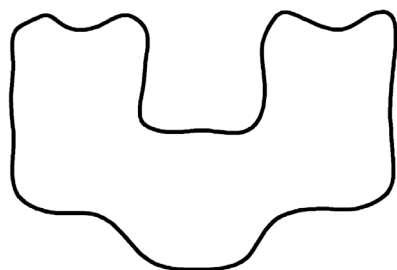


Рисунок 2. Детубуляризація ілеосегменту

По-третє, медіальні краї правого та лівого кишкових сегментів спочатку фіксували до верхнього краю середнього сегмента. По-четверте, після створення вічка шийки майбутнього «неовезіка» верхні та середні третини латерального краю правого та лівого кишкових сегментів скріплювали між собою (рис. 3).

По-п'яте, утворювали оригінальну шийку нового кишкового сечового міхура виконуючи вертикальні надрізи попередньо створеного вічка шийки резервуара на 12 та 6 годин умовного циферблата для розширення його діаметру до 1,0–1,5 см, згодом покроково проводили еверсію та тубуляризацію сформованих напівокружностей на уретральному катетері шляхом накладання 3–5 вузлових швів Vicril 3,0 і виконували маневр дуплікації шийки двома вузловими, накладеними один над одним паралельно вісі шийки, серо-мускулярними швами із кроком між вколом та вколом голки 4 мм.

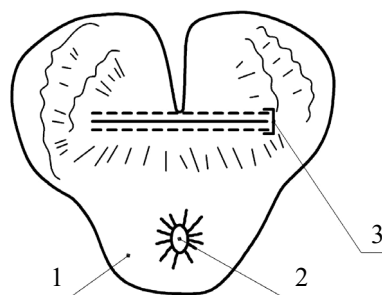


Рисунок 3. Формування шийки сечового міхура
Примітки: 1 – шийковий клапоть; 2 – отвір у проекції точки провисання (вічко шийки резервуару); 3 – лінія фіксації медіального краю правого та лівого сегментів до верхнього краю середнього сегменту.

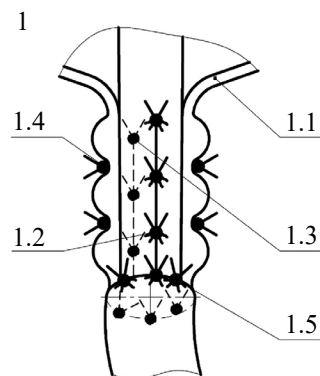
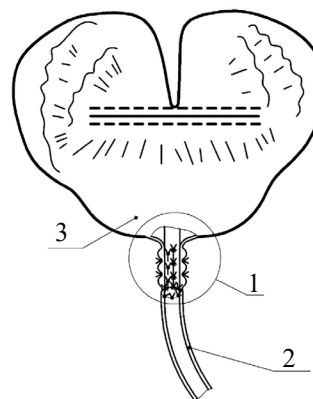


Рисунок 4. Дуплікація шийки сечового міхура
Примітки: 1 – везико-уретральний сегмент (окреслений фрагмент включає реконструйовану шийку сечового міхура та ВУА); 2 – задня уретра; 3 – шийковий клапоть; 1.1 – шийка міхура; 1.2 – передні тубуляризуючі шви; 1.3 – задні тубуляризуючі шви; 1.4 – бокові дуплікаційні шви; 1.5 – везико-уретральний анастомоз.

По-шосте, після формування везико-уретрального анастомозу зшивали вільні краї шийкового клаптя та нижні третини латерального краю правого і лівого кишкових сегментів (рис. 5).

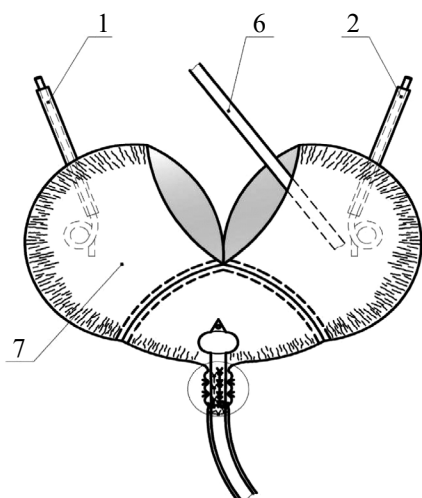


Рисунок 5. Формування уретеро-неовезикального анастомозу

Примітки: 1 – правий сечовід (дренований); 2 – лівий сечовід (дренований); 3 – кишковий резервуар; 4 – реконструйований везико-уретральний сегмент; 5 – мембранозна уретра (катетеризована).

Герметизували оральний і аборальний кишкові отвори, встановлюючи через останній з них цистостомічний дренаж і виконували маневр оборотної перитонізації (рис. 6).

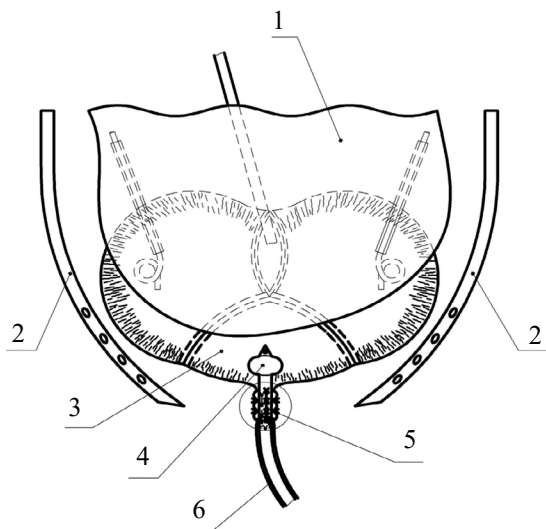


Рисунок 6. Перитонізація, завершення оперативного маневру

Примітки: 1 – очеревина; 2 – тазові дренажі; 3 – кишковий сечовий міхур; 4 – балон уретрального катетера; 5 – везико-уретральний сегмент (реконструйована шийка сечового міхура з ВУА); 6 – уретра; 7 – цистостомічний дренаж.

Статистична обробка результатів проводиться на персональному комп'ютері з викорис-

танням методів варіаційної статистики, реалізована пакетом програм Medstat та Excel.

Для порівняння результатів дослідження на основі післяопераційних метаболічних змін усіх хворих було розподілено на три групи: 1 група (5 пацієнтів) – з деривацією сечі по Bricker, 2 група (8 пацієнтів) – з ілеонеоцистопластиком за Studer, 3 група (9 пацієнтів) – яким деривація сечі проводилась ортотопічним способом в модифікації клініки (неоцист).

Для оцінки переваг запропонованого нами методу створення штучного сечового міхура були оцінені наступні показники: об'єм сечового міхура, концентраційна функція нирок (щільність сечі), діарея після операції, гіпокаліємія, поява каменів в нирках, а також оцінювали функцію нирок за показником швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Результати та обговорення

В таблиці 1 наведено середні значення \pm середнє квадратичне відхилення ($M \pm \sigma$). Оцінку вірогідності пораховано за однофакторним тестом ANOVA: перше значення p (ризик похибки) між трьома групами одночасно. Наступні значення – попарно між групами ($T_1:T_2$ і т.д.).

У першу чергу, об'єм новоствореного сечового міхура чи кондуїту визначався під час самого оперативного втручання, а потім остаточні вимірювання здійснювалися через 6 місяців для порівняння з початковим обсягом. Наприклад, у групі пацієнтів, яким була здійснена операція Bricker об'єм кондуїту не перевищував $30 \text{ мл} \pm 3,4 \text{ мл}$. Через пів року цей показник зменшився вдвічі до $13 \pm 2,2 \text{ мл}$ ($p < 0,00001$). У пацієнтів, яким було проведено операцію Studer середній об'єм штучного резервуара становив $380 \pm 31,4 \text{ мл}$. Проте через пів року його об'єм збільшився до 40 мл , досягнувши $420 \pm 81,4 \text{ мл}$ ($p < 0,00001$). У пацієнтів, яким проводилась деривація сечі в модифікації клініки, об'єм неоциста під час операції становив $170 \pm 24,2 \text{ мл}$, проте через 6 місяців він збільшився до $310 \pm 24,2 \text{ мл}$ ($p < 0,00001$).

Нормальний уротелій володіє високою непроникністю як бар'єр для розчинених речовин у сечі. Ця властивість дозволяє ниркам виділяти продукти життєдіяльності з сечею в

Таблиця 1. Порівняння показників метаболічних змін крові та сечі у пацієнтів з МІРСМ після РЦЕ подальшою ортотопічною деривацією сечі із сегментів тонкого кишківника чи формуванням ілеального кондукту із виведенням назовні «вологої стоми»

Показники	1 група (Bricker) (n=5), M±σ	2 група (Studer) (n=5), M±σ	3 група (неоцист в модифікації клініки) (n=5), M±σ	Оцінка вірогідності різниці p
Об'єм штучного сечового міхура, мл – інтраопераційно	30,0±3,4	380,0±31,4	170,0±24,2	p < 0,00001 T ₁ :T ₂ p = 0,000001 T ₁ :T ₃ p = 0,000001 T ₂ :T ₃ p = 0,000001
– через 6 місяців	13,0±2,2	420,0±81,4	310,0±62,5	p < 0,00001 T ₁ :T ₂ p = 0,000001 T ₁ :T ₃ p = 0,00001 T ₂ :T ₃ p = 0,03376
Щільність сечі – до операції	1020,0±3,8	1016,0±2,9	1019,0±3,9	p = 0,225903 T ₁ :T ₂ p = 0,22237 T ₁ :T ₃ p = 0,89906 T ₂ :T ₃ p = 0,40935
– через 12 місяців	1015,0±5,0	1050,0±7,3	1035,0±17,0	p < 0,00001 T ₁ :T ₂ p = 0,00001 T ₁ :T ₃ p = 0,00109 T ₂ :T ₃ p = 0,00893
Діарея після операції, дні – після операції	3,0±1,2	10,0±3,9	7,0±1,6	p = 0,003072 T ₁ :T ₂ p = 0,00231 T ₁ :T ₃ p = 0,06551 T ₂ :T ₃ p = 0,18532
– через 12 місяців	–	Поодинокі випадки після порушення дієти	Поодинокі випадки після порушення дієти	
НСО₃⁻ крові, ммоль/л – після операції	23,0±1,4	19,0±1,6	20,0±1,6	p = 0,003658 T ₁ :T ₂ p = 0,00362 T ₁ :T ₃ p = 0,02296 T ₂ :T ₃ p = 0,56999
– через 12 місяців	24,0±1,4	23,0±1,4	24,0±1,6	p = 0,484922 T ₁ :T ₂ p = 0,54707 T ₁ :T ₃ p = 0,00000 T ₂ :T ₃ p = 0,54707
K⁺, ммоль/л – після операції	3,3±0,1	2,6±0,3	3,0±0,2	p = 0,621165 T ₁ :T ₂ p = 0,97335 T ₁ :T ₃ p = 0,61073 T ₂ :T ₃ p = 0,74564
– через 12 місяців	4,0±0,6	3,8±0,6	4,3±0,9	p = 0,843988 T ₁ :T ₂ p = 0,99402 T ₁ :T ₃ p = 0,84734 T ₂ :T ₃ p = 0,89670
Каміння нирок – через 12 місяців	2 пацієнти	1 пацієнт	Не було	

Закінчення табл. 1

Показники	1 група (Bricker) (n=5), M±σ	2 група (Studer) (n=5), M±σ	3 група (неоцист в модифікації клініки) (n=5), M±σ	Оцінка вірогідності різниці p
ШКФ, мл/хв – до операції	93,0±4,1	95,0±3,8	108,0±13,4	p = 0,031011 T ₁ :T ₂ p = 0,92527 T ₁ :T ₃ p = 0,03790 T ₂ :T ₃ p = 0,07331
– через 12 місяців	35,0±6,9	84,0±12,8	93,0±14,5	p = 0,00001 T ₁ :T ₂ p = 0,00008 T ₁ :T ₃ p = 0,00001 T ₂ :T ₃ p = 0,47557

Примітка: T₁ – 1 група (Bricker), T₂ – 2 група (Studer), T₃ – 3 група (неоцист в модифікації клініки)

концентраціях, які значно відрізняються від тих, що містяться в сироватці крові. Зокрема: сеча є висококонцентрованою, має низький вміст натрію, високий вміст калію, і зазвичай має кислу реакцію з невеликим вмістом бікарбонату. У порівнянні з цим, нормальна кров має лужний характер. Результати, що спостерігаються при різних формах уродеривацій, є передбачуваним наслідком фізіології різних сегментів кишківника, протяжності вилученого донорського сегмента кишки та відомих концентрацій розчинених речовин у сечі (Gerharz E. W., 2008).

Дослідження концентраційної функції нирок здійснювалось шляхом оцінки щільності сечі. Слід зазначити, що цей показник до операції у всіх досліджуваних групах був в межах норми (Візір, В. А., Садошов, А. С., Шолох, С. Г., Гончаров, О. В. & Насоненко, О. В., 2019): 1 група – 1020,0±3,8; 2 група – 1016,0±2,9; 3 група – 1019,0±3,9. Не спостерігалось змін концентраційної функції й після виконання операції за Bricker (1015,0±5,0) через рік після операції. Натомість при виконанні ортотопічних ілеонеоцистопластик відмічено показники щільності сечі з підвищеною концентрацією: 2 група – 1050,0±7,3, 3 група – 1035,0±17,0), що своєю чергою вплинуло на інші метаболічні показники, які будуть детально описані далі. Слід також зазначити, що щільність сечі була відносно меншою у групі модифікованої ілеонеоцистопластики, ніж ортотопічна деривація за Studer, що може бути

зумовлено меншим за протяжністю вилученим сегментом здухвинної кишки.

Усі форми уродеривацій призводять до збільшення питомої ваги сечі, яка, як правило, добре компенсована. Нормальна сеча зазвичай має осмоляльність від 500 до 850 мосм/кг H₂O, тоді як нормальна осмоляльність сироватки та тканини становить близько 290 мосм/кг H₂O (Duras, A., 2022). Загалом, слизова оболонка кишківника добре проникна для води. Таким чином, коли концентрована сеча потрапляє на сегмент кишківника, відбувається рух води в його просвіт, що частково зводить нанівець здатність організму створювати та зберігати об'єм сечовипускання. Як наслідок, може виникати стан пре ренальної ниркової недостатності, з підвищеним співвідношенням азоту сечовини крові до креатиніну. Клубова та товста кишки досить схожі в цьому відношенні, але кондуїти тонкої кишки також створюють стан дефіциту солі, що ще більше посилює дефіцит об'єму сечовипускання (Gerharz E. W., 2008).

Однією з ключових причин погіршення якості життя після штучного відведення сечі є розвиток діареї (Joniau, S. et al, 2005). Ми дослідили тривалість цього стану у наших пацієнтів за кількістю діб. До уваги брали лише випадки рідкого стулу, який повторювався не менше трьох разів на добу. Таким чином, було встановлено, що діарея виникала у всіх пацієнтів після початку ентерального харчування наприкінці, так званого, «газо-

вого періоду», але найменша кількість днів була у пацієнтів 1 групи ($3,0 \pm 1,2$). Цей стан зазвичай проходив впродовж трьох днів після початку консервативного лікування та не спостерігався через 12 місяців після операції. У пацієнтів з ортотопічними методами деривації тривалість діареї була дещо більшою (2 група – $10,0 \pm 3,9$ днів; 3 група – $7,0 \pm 1,6$ днів). Через один рік після операції два пацієнти 2 групи та один 3 групи відмічали наявність рідкого стугу 1 раз на добу. Збільшення кількості епізодів рідкого стільця до трьох разів на добу або подібне епізодичне проявлення в інших пацієнтів, скоріше за все, не було пов'язано з операцією, а було пов'язано із порушенням дієти.

Взагалі поява діарейного синдрому після деривації сечі кишковими сегментами може бути пояснене кількома факторами. Перш за все, резекція значної частини пре термінального клубового кишківника може призвести до зменшення всмоктування жовчних солей і жиру. У здорової людини жовчні солі виробляються в печінці та частково зберігаються в жовчному міхурі, після чого виділяються у дванадцятипалу кишку після їжі. Однак коли більша кількість жовчних солей потрапляє в товсту кишку, вони можуть діяти як подразники слизової, спричиняючи діарею. Крім того, резекція більшої частини тонкої кишки може призвести до стеатореї, тобто порушення всмоктування жирів. Видалення ілеоцекального клапана також може підвищити ризик набридливої діареї, оскільки це може спричинити надмірний бактеріальний ріст у клубовій кишці та знизити її здатність до всмоктування жовчних солей і жиру, що відповідає за спричинення діареї. У пацієнтів із неврогенною дисфункцією кишківника ці проблеми зазвичай виникають частіше. Для лікування нестерпної діареї після відведення сечі часто використовують препарати, що зв'язують жовчні кислоти, підвищують споживання харчових волокон та можуть призначати інгібітори моторики шлунково-кишкового тракту. Важливо уникати обмежень у споживанні рідини, оскільки пацієнти з відведенням сечі мають підвищений ризик дегідратації (Squiers, A. N. & Twitchell, K., 2017).

Оцінка порушення кислотно-лужної рівноваги проводили шляхом визначення концентрації гідрокарбонату HCO_3^- у плазмі, визначеному в крові, що набрана без контакту з повітрям. Клінічно значущі зміни спостерігали у пацієнтів 2 та 3 групи, що потребувало проведення корекції лікування в ранньому післяопераційному періоді (післяопераційна концентрація HCO_3^- у 2 групі складала $19,0 \pm 1,6$ ммоль/л; в 3 групі – $20,0 \pm 1,6$ ммоль/л). Ці зміни були скореговані під час знаходження пацієнтів у стаціонарі та більше не виявлялись через 1 рік після операції (концентрація HCO_3^- у 2 групі – $23,0 \pm 1,4$ ммоль/л; в 3 групі – $24,0 \pm 1,6$ ммоль/л). Пацієнти 1 групи не демонстрували змін в кислотно-лужній рівновазі ні в ранньому післяопераційному періоді, ні через рік (концентрація HCO_3^- одразу після операції – $23,0 \pm 1,4$ ммоль/л, через 1 рік – $24,0 \pm 1,4$ ммоль/л).

Гіперхлоремічний метаболічний ацидоз є типовим для пацієнтів, що пройшли відведення сечі за допомогою клубових та/або товстих кишкових сегментів. У процесі перетравлення в кишківнику натрій видаляється замість водню, а бікарбонат – замість хлориду. Крім того, аміак, амоній, водень і хлорид, які також знаходяться у кишківнику, піддаються реабсорбції. Таким чином, присутність клубових та/або товстих кишкових сегментів у системі відведення сечі завжди викликає хронічне кислотне навантаження. Насправді важливість цього метаболічного ускладнення для пацієнта залежить від його індивідуальних особливостей (наявність супутніх захворювань) та використаного кишкового сегмента. Варто зазначити, що порушення ниркової функції підвищує ризик розвитку метаболічного ацидозу. Порівняно з клубовими резервуарами, сегменти товстої кишки, схоже, більш схильні до цих метаболічних змін. Згідно з літературними даних гіперхлоремічний метаболічний ацидоз майже завжди має субклінічний характер, але протягом медіанного спостереження від 1 року відзначалося, що 10% пацієнтів з кондуїтом клубової кишки мали клінічно важливий метаболічний ацидоз (Kamidono, S. Et al., 1985), що не зустрічалось у нашому дослідженні. У важких випадках

це може призвести до м'язової слабкості та демінералізації кісток. Частота метаболічного ацидозу при відведенні континенту та ортотопічній заміні сечового міхура варіюється від 26% до 45% в проспективних серіях. Для діагностики метаболічного ацидозу часто визначається рівень бікарбонату венозної крові менш як 21 ммоль/л (Bakke, A. Et al., 2007). Лікування цього стану може охоплювати пероральний прийом бікарбонату натрію або цитрату натрію, але метеоризм може ускладнити цю терапію. В окремих випадках можуть бути застосовані неклінічні засоби, які сприяють зменшенню навантаження на організм, такі як ніотинова кислота або хлорпромазин (Koch, M. O. & McDougal, W. S., 1985).

Супутні порушення рівноваги електролітів можуть включати гіпокаліємію, гіпокальціємію та гіпомагніємію. Гіпокаліємія може виникати через втрату калію через кишковий шлях або через його недостатню реабсорбцію нирками. Важливо враховувати можливість дефіциту калію в організмі пацієнтів із відведенням сечі через кишкові сегменти, оскільки корекція ацидозу може ще більше збільшити втрату калію. Оскільки серед всіх електролітних порушень дефіцит калію мав найбільшу частоту виникнення у наших пацієнтів, саме показник концентрації калію (K^+) був взятий за основу вивчення тих самих електролітних порушень.

В 1 групі концентрація калію в сироватці одразу після операції мала тенденцію до зниження, але ніколи не виходила за межі нижнього показання норми (Губський Ю.І., 200), ($3,3 \pm 0,1$ ммоль/л) та не було відхилень через рік після операції ($4,0 \pm 0,6$ ммоль/л). Серед пацієнтів з ортотопічною деривацією сечі найбільш виражені зміни спостерігались у пацієнтів 2 групи, де показники гіпокаліємії могли досягати $2,6 \pm 0,3$ ммоль/л одразу після операції, що було приводом для призначення замісної терапії розчином КСЛ 7,5%. Пацієнти 3 групи також демонстрували зниження K^+ в сироватці крові після операції ($3,0 \pm 0,2$ ммоль/л), але ці показники були менш вираженими та пацієнти скоріше піддавались медикаментозній корекції. Через 1 рік після операції спостерігалась задовільна кон-

центрація K^+ в сироватці крові після проведення консервативних заходів у 2 та 3 групі та склала $3,8 \pm 0,6$ ммоль/л та $4,3 \pm 0,9$ ммоль/л, відповідно.

Ймовірно, дефіцит калію більш актуальний у пацієнтів з відведенням довгого сегмента клубової та товстої кишки, що підтверджено даними літератури (Clark S., 1974; Golimbu, M., & Morales, P., 1973, 1975; Klein, E. A., Montie, J. E., Montague, D. K., Kay, R., & Straffon, R. A., 1986). Гіпокаліємія може проявлятися м'язовою слабкістю, і було описано випадки, коли це сприймалося як синдром Гісна-Барре (Valtier, B., Mion, G., Pham, L. H. & Brochard, L., 1989).

Гіпокальціємія при відведенні сечі виникає через втрату кальцію нирками та його мобілізацію з кістки, що спричиняється хронічним метаболічним ацидозом. Додаткове прийняття кальцію може бути ефективним методом лікування. Гіпомагніємія, хоча й рідко виникає, може бути наслідком втрати магнію нирками або недостатнього його надходження з їжею.

В цілому, метаболічні та дієтичні наслідки використання сегментів кишківника для реконструкції сечовивідних шляхів не є настільки серйозними, щоб відмовлятися від їх застосування. В таблиці 2 наведено загальний огляд очікуваних метаболічних порушень, що характерні для кожного сегменту кишківника.

У пацієнтів із кишковим відведенням сечі спостерігається збільшена частота утворення каменів у нирках. Протягом 20 років спостереження до 20% хворих з кондуїтами клубової кишки можуть розвиватись конкременти в нирках (Roth, J. D., & Koch, M. O., 2018). В нашому дослідженні конкременти нирок зустрічались у двох пацієнтів 1 групи, в одного з них через 7 місяців після операції було проведено ударно-хвильову дистанційну літотрипсію, другий пацієнт приймав цитратні суміші до повної регресії конкрементів. У другій групі був 1 пацієнт з мікролітами нирок, який знаходиться на спостереженні. У 3 групі не було зареєстровано випадків сечокам'яної хвороби.

Наявність гіперхлоремічного метаболічного ацидозу сприяє утворенню кальцієво-фосфатних або кальцієво-оксалатних каменів.

Таблиця 2. Короткий опис метаболічних порушень відведення сечі за допомогою кишкових сегментів (Holmes, D. G., Thrasher, J. B., Park, G. Y., Kueker, D. C., & Weigel, J. W., 2002)

Відділ ШКТ	NaCl	K ⁺	HCO ₃ ⁻	pH
Шлунок	–	↓	↓	↑
Порожня кишка	↓	↑	↓	↓
Клубова кишка чи товста кишка	–	↓	↑	↓

*ШКТ – шлунково-кишковий тракт;

* – концентрація електролітів або pH залишаються незмінними; © – зменшуються, ∇ – збільшуються

Сеча з підвищеним рівнем фосфатів, сульфатів і магнію та зниженим рівнем цитрату є схильною до утворення каменів (Chang, S. S., & Koch, M. O., 2000). Наявність сторонніх матеріалів, таких як шви та скоби, може також сприяти утворенню каменів. Крім того, кишковий слиз може стати осередком кальцифікації та хронічної інфекції. Роч-конкременти виявляються у близько 10% пацієнтів з дери-вацією сечі, і деякі дослідження наводять дані про ризик виникнення конкрементів до 25% випадків у деяких спостереженнях. Ймовірно, розкриті скоби в цих методах відповідальні за ці високі показники (KDOQI, 2007; Van der Aa, F., 2011). Кількість конкрементів в орто-топічних неоміхурах, зазвичай, менша. Хро-нічна колонізація або інфекція сечовивідних шляхів, особливо бактеріями, які виробляють уреазу, може спричинити утворення струвїт-них або карбонатно-апатитних каменів у киш-кових резервуарах малого об'єму, нирках та у сечовивідних шляхах (Van der Aa, F., 2011).

Нормальна швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у дорослих зазвичай становить від 90 до 130 мл/хв (KDOQI, 2007). Після досяг-нення 40-річного віку цей показник поступо-во зменшується на приблизно 1 мл/хв/1,73 м² щорічно. Порушення функції нирок після від-ведення сечі можуть бути спричинені такими факторами, як обструкція сечоводів (напри-клад, стеноз сечовідно-кишкового анастомо-зу), рецидивна сечова інфекція та утворення сечового каменю. Вплив відведення сечі на функцію нирок поки не вивчений належним чином (Bakke, A., 2007). Дослідження пока-зали, що після відведення сечі ШКФ може знизитися на 15–25% протягом 11 років. Важ-ливо вчасно виявляти та проводити лікуван-

ня станів, що приводять до погіршення стану верхніх сечовивідних шляхів. Також важливо мати інформацію про рівень функції нирок до дери-вації сечі, оскільки це може вплинути на подальші тактичні рішення. Рекомендується проводити тривалий моніторинг функції ни-рок після будь-якої форми відведення сечі, щонайменше раз на рік. Сироватковий креа-тинін не завжди є достатньо чутливим показ-ником для оцінки функції нирок. Використан-ня ультразвукового скринінгу нирок разом з виміром рівня креатиніну у сироватці крові може бути ефективним методом для оцінки стану верхніх сечовивідних шляхів. У випад-ку сумнівів може бути виконана динамічна ре-носцинтиграфія для визначення ШКФ (Van der Aa, F., 2011).

Так, в нашому дослідженні відмічали зни-ження клубочкової фільтрації через 1 рік після операції у всіх досліджувальних групах, хоча клінічно значущим цей показник був лише в 1 групі (ШКФ до операції – 93,0±4,1 мл/хв, че-рез 1 рік після операції – 35,0±6,9 мл/хв), що може бути зумовлено потраплянням мікроорга-нізмів з зовнішнього середовища до порожни-ни верхніх сечових шляхів через коротку петлю кишкового сегмента за Bricker. 3 пацієнтів 2 та 3 груп, останні демонстрували найкращі показ-ники клубочкової фільтрації (108,0±13,4 мл/хв до операції та 93,0±14,5 мл/хв через 1 рік у пацієнтів 3 групи проти 95,0±3,8 мл/хв до опе-рації та 84,0±12,8 мл/хв через 1 рік у пацієн-тів 2 групи), що може свідчити про оптималь-ний баланс між забраним об'ємом кишкового трансплантата та сформованим об'ємом сечо-вого міхура.

Таким чином, в нашому дослідженні було виявлено вірогідні зміни між всіма трьома гру-

пами по таким показникам, як: об'єм штучного сечового міхура (інтраопераційно та через 6 місяців), щільність сечі через 12 міс після операції, ШКФ після операції. Різниця показників діарейного синдрому мала ймовірність лише між 1 та 2 групою, показник НСО₃ – між 1 та 2 групою, а також між 1 та 3 групою. Показник ШКФ через 12 місяців після операції виявився вірогідним між 1 та 2 групою, а також між 1 та 3 групою. Інші показники (щільність сечі до операції, концентрація НСО₃ – через 12 місяців п/о та концентрація калію) виявились не вірогідними.

Висновки

В сучасній урологічній практиці досить часто застосовується відведення сечі, що призводить до метаболічних змін у пацієнтів. Вибір сегмента кишки для відведення впливає на ступінь цих метаболічних наслідків, залежно від довжини сегмента. У здухвинних кондуїтах метаболічні зміни мінімізуються, але навіть у цієї групи пацієнтів може відбуватися зниження рівня бікарбонату та епізоди важкого ацидозу, що потребує постійного спостереження за пацієнтами з відведенням сечі не лише з погляду онкологічних показників, але й з метаболічної погляду. Загалом, ці пацієнти перебувають у досить задовільному стані, а виявлені відхилення, як правило, вимагають обмежених медичних втручань або можуть бути навіть без них. В будь-якому випадку, виявлені метаболічні зміни у пацієнтів з різними видами ілео-

неоцистоластики не є настільки серйозними, щоб відмовлятися від їх використання.

Модифікація виконання інтракорпорального лапароскопічного формування ортотопічного неоцисту за методикою відділення 4 урології ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова НАМН України» не призвело до виникнення неконтрольованих метаболічних розладів у ранньому та пізньому післяопераційних періодах у хворих на МІРСМ і може бути рекомендований до більш широкого впровадження у клінічну практику урологічних та хірургічних відділень медичних закладів України.

Фінансування

Дослідження не отримувало фінансування з зовнішніх джерел.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів у контексті даного дослідження.

Згода на публікацію

Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ORCID та внесок авторів

[0000-0003-0919-2099](https://orcid.org/0000-0003-0919-2099) (A, B, D, E, F)

Shamraeva Daria

[0000-0003-3782-0902](https://orcid.org/0000-0003-3782-0902) (A, C, E, F) Voziannon Sergiy

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

ЛІТЕРАТУРА

Bakke, A., Jensen, K. M., Jonsson, O., Jónsson, E., Månsson, W., Paananen, I., Schultz, A., Thind, P., & Tuhkanen, K. (2007). The rationale behind recommendations for follow-up after urinary diversion: an evidence-based approach. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 41(4), 261–269. <https://doi.org/10.1080/00365590600991284>

Barone, B., Napolitano, L., Reccia, P., Calace, F. P., De Luca, L., Olivetta, M., Stizzo, M., Rubinacci, A., Della Rosa, G., Lecce, A., Romano, L., Sciorio, C., Spirito, L., Mattiello, G., Vastarella, M. G., Papi, S., Calogero, A., Varlese, F., Tataru, O. S., Ferro, M., ... Amicuzi, U. (2024). Advances in Urinary Diversion: From Cutaneous Ureterostomy to Orthotopic Neobladder Reconstruction-A Comprehensive Review. *Journal of personalized medicine*, 14(4), 392. <https://doi.org/10.3390/jpm14040392>

Chang, S. S., & Koch, M. O. (2000). The metabolic complications of urinary diversion. *Urologic oncology*, 5(2), 60–70. [https://doi.org/10.1016/s1078-1439\(99\)00023-x](https://doi.org/10.1016/s1078-1439(99)00023-x)

Clark S. S. (1974). Electrolyte disturbance associated with jejunal conduit. *The Journal of urology*, 112(1), 42–47. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)59638-x](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)59638-x)

Duras, A., Cesar Kocijan, V., Rade, A., Lipovec, R., Ostroški, I., Radišić Biljak, V., & Šimundić, A. M. (2022). Serum and urine osmolality: 8 hours, 24 hours and 1-month sample stability. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 82(4), 283–289. <https://doi.org/10.1080/00365513.2022.2079094>

Gerharz E. W. (2008). Re: Hautmann RE, Abol-Enein H, Hafez K, et al: Urinary diversion. Urology 69(suppl): 17-49, 2007. Urology, 72(1), 231–232. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.11.156>

Golimbu, M., & Morales, P. (1973). Electrolyte disturbances in jejunal urinary diversion. Urology, 1(5), 432–438. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(73\)90374-9](https://doi.org/10.1016/0090-4295(73)90374-9)

Golimbu, M., & Morales, P. (1975). Jejunal conduits: technique and complications. The Journal of urology, 113(6), 787–795. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)59581-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)59581-6)

Holmes, D. G., Thrasher, J. B., Park, G. Y., Kueker, D. C., & Weigel, J. W. (2002). Long-term complications related to the modified Indiana pouch. Urology, 60(4), 603–606. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01945-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01945-3)

Joniau, S., Benijts, J., Van Kampen, M., De Waele, M., Ooms, J., Van Cleynenbreugel, B., & Van Poppel, H. (2005). Clinical experience with the N-shaped ileal neobladder: assessment of complications, voiding patterns, and quality of life in our series of 58 patients. European urology, 47(5), 666–673. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.12.006>

Kakizoe T. (2020). Orthotopic neobladder after cystectomy for bladder cancer. Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and biological sciences, 96(7), 255–265. <https://doi.org/10.2183/pjab.96.019>

Kamidono, S.; Oda, Y.; Ogawa, T.; Arakawa, S.; Hazama, M.; Hamami, G.; Matsumoto, O.; Umezu, K.; Ishigami, J.; Hara, S. 1985: Clinical study of urinary diversion 2. review of 41 ileocolic conduit cases their complications and long term 6 9 years follow up Nishinohon Journal of Urology 47(2): 415-420

KDOQI (2007). KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 49(2 Suppl 2), S12–S154. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.12.005>

Klein, E. A., Montie, J. E., Montague, D. K., Kay, R., & Straffon, R. A. (1986). Jejunal conduit urinary diversion. The Journal of urology, 135(2), 244–246. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)45598-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)45598-4)

Koch, M. O., & McDougal, W. S. (1985). Nicotinic acid: treatment for the hyperchloremic acidosis following urinary diversion through intestinal segments. The Journal of urology, 134(1), 162–164. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)47048-0](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)47048-0)

Roth, J. D., & Koch, M. O. (2018). Metabolic and Nutritional Consequences of Urinary Diversion Using Intestinal Segments to Reconstruct the Urinary Tract. The Urologic clinics of North America, 45(1), 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2017.09.007>

Squiers, A. N., & Twitchell, K. (2017). Metabolic and Electrolyte Abnormalities Related to Use of Bowel in Urologic Reconstruction. The Nursing clinics of North America, 52(2), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.01.005>

Valtier, B., Mion, G., Pham, L. H., & Brochard, L. (1989). Severe hypokalaemic paralysis from an unusual cause mimicking the Guillain-Barré syndrome. Intensive care medicine, 15(8), 534–535. <https://doi.org/10.1007/BF00273568>

Van der Aa, F., Joniau, S., Van Den Branden, M., & Van Poppel, H. (2011). Metabolic changes after urinary diversion. Advances in urology, 2011, 764325. <https://doi.org/10.1155/2011/764325>

Візір, В. А., Садо́мов, А. С., Шо́лох, С. Г., Гончаров, О. В., & Насо́ненко, О. В. (2019). Основи діагностики, лікування та профілактики захворювань кістково-м'язової системи та сполучної тканини. Модуль 2. Ч. 1.

Губський Ю.І. Біологічна хімія: Підручник.– Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000 с. 425—432

Metabolic changes in bladder cancer patients after urinary tract reconstruction using intestinal segments

Shamraeva Daria, Voizianon Sergiy

SI "Academician O.F.Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine",
Kyiv, Ukraine

Address for correspondence

Shamraeva Daria

E-mail: dariashamraeva@gmail.com

Abstract: The goal is to evaluate the occurrence of short-term and long-term metabolic changes in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) after radical cystectomy (RCE) followed by orthotopic derivation of urine from segments of the small intestine or the formation of an ileal conduit with a "wet stoma" exit. During 2018-2020, the SI "Academician O.F. Voizianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine" conducted examinations and treatments 22 patients diagnosed with

MIBC at clinical stages T2aN0M0–T3bN0M0. In all cases, radical cystectomy and lymphadenectomy were performed using the laparoscopic method, but 8 (36.4%) patients had previously undergone open resection of the urinary bladder in other medical institutions. In five patients (22.7%), urine derivation was performed by the method of creating an ileal conduit according to Bricker. Eight (36.4%) patients underwent ileoneocystoplasty according to Studer; in nine (40.9%) patients, an orthotopic neocyst was performed according to a modification of the 4 department of SI "Academician O.F.Vozianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine", which consists in creating an orthotopic artificial bladder from a pre-resected segment of the ileum and anastomosing it with the proximal part of the urethra and the distal segments of the ureters, which differs from the commonly known method of ileoneocystoplasty according to Studer in that, firstly, in the course of its implementation, the possibility of an instrumental intestinal suture is foreseen in the case of endoscopic variants of radical cystoprostatectomy, and the length of the necessary ileal fragment was reduced to 50 cm. Second, a complete detubularization of the conventionally divided into right, middle and left segments of the intestine fragment: asymmetrically during its middle 5 cm with the formation of a cervical flap, and symmetrically – along the contramesenteric edge on the entire other length. Third, the medial edges of the right and left intestinal segments were first fixed to the upper edge of the middle segment. Fourth, after the creation of the eye of the neck of the future "neovesica", the upper and middle thirds of the lateral edge of the right and left intestinal segments were fastened together. Fifth, the original neck of the new intestinal bladder was formed by making vertical incisions of the pre-created eye of the reservoir neck at 12 and 6 o'clock of the conventional dial to expand its diameter to 1.0–1.5 cm, then step-by-step eversion and tubularization of the formed semicircles were performed on the urethral catheter by applying 3–5 knotted Vicryl 3.0 sutures and performing a neck duplication maneuver with two knotted sero-muscular sutures placed one above the other parallel to the axis of the neck with a step between the puncture and the puncture of the needle of 4 mm. Sixth, after the formation of the vesico-urethral anastomosis, the free edges of the cervical flap and the lower thirds of the lateral edge of the right and left intestinal segments were sutured, the oral and aboral intestinal openings were sealed, a cystostomy drainage was installed through the latter, and a reversible peritonization maneuver was performed. To compare the results of the study based on postoperative metabolic changes, all patients were divided into three groups: 1st group (5 patients) – with urine derivation according to Bricker, 2nd group (8 patients) – with ileoneocystoplasty according to Studer, 3rd group (9 patients) – which urine derivation was carried out orthotopically in a modification of the clinic (neocyst). To evaluate the advantages of our proposed method of creating an artificial bladder, the following indicators were evaluated: bladder volume, kidney concentration function (urine density), diarrhea after surgery, hypokalemia, the appearance of kidney stones, and kidney function was also evaluated according to the glomerular filtration rate (GFR). After the operation, the volume of the bladder or conduit changed depending on the group: it increased in patients of groups 2 and 3 (during the operation: group 2 – 380,0±1,4 ml, group 3 – 170,0±24,2 ml, after 6 months: 420,0±81,4 ml and 310,0±62,5 ml, respectively), but decreased in patients of group 1 (during surgery: 30,0±3,4 ml, after 6 months – 13,0±2,2 ml). Urine density indicators before the operation were within the normal range in all groups: 1st group – 1020,0±3,8; 2nd group – 1016,0±2,9; 3rd group – 1019,0±3,9. No changes in the concentration function were observed even after the operation according to Bricker (1015,0±5,0) one year after the operation. On the other hand, when performing orthotopic ileoneocystoplasty, an increase in the concentration function of the kidneys was noted (group 2 – 1050,0±7,3, group 3 – 1035,0±17,0). Diarrhea was observed in all patients after the start of feeding, but its duration was different. In patients with orthotopic methods, the duration of diarrhea was longer (group 1 – 3,0±1,2 days and was not observed 12 months after surgery, group 2 – 10,0±3,9 days, group 3 – 7,0±1,6 days). One year after the operation, two patients of group 2 and one of group 3 noted the presence of liquid stool once a day. In some patients of groups 2 and 3, a violation of the acid-alkaline balance was noted, which required correction: p/o HCO₃ – in group 2 – 19,0±1,6 mmol/l; in group 3 – 20,0±1,6 mmol/l. 1 year after surgery HCO₃ – in group 2 – 23,0±1,4 mmol/l; in group 3 – 24,0±1,6 mmol/l. Group 1 patients did not show

changes in acid-base balance either in the early postoperative period or after one year (HCO_3^- – immediately after surgery – $23,0 \pm 1,4$ mmol/l, after 1 year – $24,0 \pm 1,4$ mmol/l). In group 1, the concentration of K^+ in serum immediately after surgery tended to decrease, but never exceeded the lower limit of normal ($3,3 \pm 0,1$ mmol/l) and there were no deviations one year after surgery ($4,0 \pm 0,6$ mmol/l). Among patients with orthotopic urine diversion, the most pronounced changes were observed in patients of group 2, where hypokalemia could reach $2,6 \pm 0,2$ mmol/l immediately after surgery. Group 3 patients also showed a decrease in serum K^+ after surgery ($3,0 \pm 0,2$ mmol/l), but these indicators were less pronounced and the patients were more likely to undergo medical correction. 1 year after the operation, a satisfactory concentration of K^+ in blood serum was observed after conservative measures in groups 2 and 3 and amounted to $3,8 \pm 0,6$ mmol/l and $4,3 \pm 0,9$ mmol/l, respectively. Kidney calculi were found in two patients of group 1, one of them underwent remote shock wave lithotripsy 7 months after the operation, the second patient took citrate mixtures until the calculi completely regressed. In the second group there was 1 patient with kidney microliths who is under observation. No cases of urolithiasis were registered in group 3. A general decrease in GFR was found in all groups, but was more pronounced in patients of group 1 (GFR before surgery – $93,0 \pm 4,1$ ml/min, 1 year after surgery – $35,0 \pm 6,9$ ml/min). Of the patients in groups 2 and 3, the latter demonstrated the lowest rates of glomerular filtration reduction ($108,0 \pm 13,4$ ml/min before surgery and $93,0 \pm 14,5$ ml/min after 1 year in patients of group 3 versus $95,0 \pm 3,8$ ml/min before surgery and $84,0 \pm 12,8$ ml/min after 1 year in patients of group 2). Modification of performing intracorporeal laparoscopic formation of an orthotopic neocyst according to the methodology of the 4th Department of Urology of the SI "Academician O.F.Vozianov Institute of Urology National Academy of Sciences of Ukraine" did not lead to the occurrence of uncontrolled metabolic disorders in the early and late postoperative periods in patients with MIBC and can be recommended for wider implementation in the clinical practice of urological and surgical departments of medical institutions of Ukraine.

Key words: [Acidosis](#), [Cystectomy](#), [Ileal Conduit](#), [Urinary Bladder Neoplasms](#), [Urinary Diversion](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.831-005.1-071-08:615.82[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.98-108](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.98-108)

Received: March 10, 2023

Accepted: April 03, 2024

Methods of Evidence-based medicine for patients after stroke with early Spasticity

Homola AlonaNational Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute named after Igor Sikorsky",
Department of Biosafety and Human Health, 227 Physical Therapy, PhD student, Ukraine, Kyiv**Address for correspondence:**

Homola Alona

E-mail: alhzgv@gmail.com

***Abstract:** acute cerebrovascular accident is the main cause of disability. Stroke has different clinical characteristics and consequences that require individual rehabilitation examination and approach. Adverse neurological disorders are accompanied by motor, cognitive, and psycho-emotional consequences. Over the past 20 years, the treatment of acute cerebrovascular accidents has significantly increased the recovery rates of patients. This is due to the progress of international clinical protocols, randomized evidence-based medicine, adequate medication, step-by-step and individualized physical therapy, and occupational therapy strategies for patients. One of the most important contributions to rehabilitation for stroke patients is made by evidence-based medicine. The literature review highlights current evidence and critical appraisal to confirm the effectiveness of evidence-based medicine in rehabilitation interventions to improve movement control, activity, participation, and functioning. The benefits of rehabilitation interventions on spasticity after stroke in the early period have been proven. However, even after medical and rehabilitation, the restoration of motor function remains insufficient to achieve the patient's request, due to inconsistent application of evidence-based medicine. The purpose of the literature review is to analyze the effectiveness of evidence-based medicine in rehabilitation interventions for people after early stroke with spasticity to improve quality of life and motor function. Materials and methods. In this review, we analyzed rehabilitation interventions and evidence-based medicine in physical therapy. We substantiated the materials of the Canadian Clinician's Guide to Stroke Rehabilitation for 2020. The review includes scientific publications in English. Articles and research by scientists published over the past 15 years. A computer search was conducted through the PubMed database. We considered 63 publications that were evaluated according to the following criteria: reliability, validity, and measurability. The changes that have occurred during the research have been analyzed. Conclusions. Spasticity in the late period after acute cerebrovascular accident has significant negative consequential difficulties that patients are unable to cope with on their own. We have found that rehabilitation measures and physical therapy techniques improve the motor functions of patients with spasticity in the early period, provided that the recommendations of evidence-based medicine are followed. The timely use of methods, tools, and an individualized approach to each patient gives positive results. After all, the purpose of physical therapy is not to convince patients that the consequences of stroke are not subject to rehabilitation, but to help and teach patients to be independent and improve the quality of life of people with spasticity in the early or late period. It was also determined that the topic of recovery of patients with late-onset spasticity after stroke is not sufficiently covered. To date, more than half of people after stroke remain limited in everyday activities and have negative consequences – motor disorders, and activity limitations that*

significantly affect the quality of life and independence. Further research is needed to determine whether it is possible to reduce late-onset spasticity and improve the motor function of patients after stroke with the possibility of further use of the affected limb.

Key words: [Review](#), [Arm](#), [Stroke Rehabilitation](#), [Meta-Analysis](#), [Recovery of Function](#).

Introduction

According to the 2020 press release, the global prevalence of stroke is about 16 million cases per year. The annual number of strokes in Ukraine is more than 110 thousand. The mortality rate is 2-3 times higher than in other countries. After suffering a stroke, 20-40% of the working-age population is disabled. Only 10-20% of people return to work. The incidence of acute cerebrovascular accidents is 1.5 to 2 times higher than the global average. For 2021, the statistics do not differ much from the previous year.

According to the Ministry of Health for 2022, more than 100 thousand Ukrainians become victims of acute cerebrovascular accidents every year. One-third of them are young people under the age of 65.

The Ministry of Health and the National Health Service of Ukraine have jointly substantiated the quantity, quality, and structure of medical services in rehabilitation centers and physical and rehabilitation medicine departments, with which they have signed an agreement to provide quality medical services to patients under the Medical Care for Acute Cerebral Stroke package.

Negative consequences and symptoms of stroke that occur in the acute and early period: aphasia, dysphagia, visual impairment; paralysis, spasticity, loss of sensation in the affected limbs, impaired coordination, ignoring one side of the body, fatigue, paresthesia, pain, and discomfort in the affected limbs, impaired urodynamics and bowel movements. The specific localization of the lesion will be determined by the signs and symptoms that patients manifest after a stroke (Yani et al., 2017).

Upon admission to inpatient rehabilitation, a multidisciplinary team examines the patient on the first day. The team includes a neurologist, a doctor of physical and rehabilitation medicine, a physical therapist, and an occupational therapist. If necessary, it is possible to involve a speech therapist, psychologist, and consultations with other prima-

ry and secondary care physicians (Homola et al., 2021).

Depending on the results of the physical therapy and occupational therapy assessment, patients and caregivers are informed of the request and short- and long-term goals are planned. The care provided to stroke patients in the early period can be maximal, intermediate, or minimal in terms of functional performance. The growing dynamics of patients during rehabilitation activities can influence the change of goals, from simple to complex.

In the acute and early period after stroke, physical therapy and occupational therapy are aimed at restoring motor control and motor function of the affected limbs. In the later period, however, the multidisciplinary goals often focus on compensation and independent participation and activities. The rehabilitation team collaborates with the patient and his or her family to achieve the goals. Therefore, there should be consistency in the use of physical therapy and occupational therapy.

In the early period, physical therapy has the following goals: mobilization, verticalization, improvement of coordination and balance, and restoration of walking skills. The use of therapeutic exercises to strengthen the support capacity of the lower extremities and back muscles. Occupational therapy has the following goals: dressing independently, taking care of one's body, hair, and oral cavity, eating, and using therapeutic exercises.

If you do not follow the recommendations in the early period and ignore evidence-based medicine, there are consequences that negatively affect rehabilitation in the later period. Therefore, we must value patients' time and avoid methods that are not effective and not aimed at maximizing patients recovery after a stroke. After all, spasticity manifests itself in the early period, when it is easier to stop the process and reduce the possibility of its development. Because in a later period, it is more difficult to reduce muscle spasticity, increase the range of motion and return the affected limb to the patient.

Spasticity, pain, stiffness, limited range of motion in the affected limbs, and edema are common problems in patients with late-onset stroke. These consequences affect patients quality of life and require long-term care and rehabilitation interventions (Hotter et al., 2018). There is a small number of studies on the restoration of motor function of the arm in the shoulder, elbow, and wrist joints in people after stroke for the possibility of further use in everyday life and habitual activities.

The choice of individual rehabilitation methods in the acute, early, and late periods is significantly different for patients with muscle spasticity. Therefore, it is important to scientifically separate the recommendations of the periods for patients after stroke, individually aimed at the symptoms of the results of primary and intermediate examinations.

Spasticity is a motor disorder caused by damage to the upper motor neuron. It depends on the rate of enhancement of the tonic muscle stretch reflex, which occurs as a result of excessive excitation of the stretch reflex. It is usually common in patients after a stroke with hemiplegia of unilateral limb involvement (McLellan, 1981).

In 2005, the scientist Pandyan reported that spasticity is a violation of sensorimotor control, manifested as a result of damage to the upper motor neurons, and appears as a periodic or constant persistent involuntary muscle activation (Pandyan et al., 2005).

Spasticity reduces the range of motion in the joints and muscles, pain, discomfort, stiffness, contractures in the affected limbs, and loss of spatial and temperature sensitivity. Coordination and balance deteriorate, there is a lack of confidence in walking, and there is a high risk of falling. Mood changes, poor sleep. Muscle spasticity causes limitations in daily life activities and reduces the ability to achieve the goal in rehabilitation activities (Esquenazi et al., 2023).

Spasticity provokes the formation of contractures, and contractures can increase the symptoms of spasticity in patients (O'Dwyer et al., 1996). The results of clinical trials indicate that the pain syndrome can appear within 1 week and last up to 16 months (Allison et al., 2016). Analyzing the data, more than half of patients after a stroke complain of shoulder pain and continue to report symptoms of pain 16 months later (Lindgren et al., 2007).

Patients after stroke should undergo treatment and rehabilitation measures to identify functional disorders and maintain the general condition of the body, with the consequences of cardiovascular disease, diabetes, poor nutrition, and rethinking bad habits (Maalouf et al., 2023). Detection of functional dysfunctions at early stages makes it possible to further treat and control the consequences of stroke (Kuo and Hu, 2018).

The pattern of spasticity of the affected lower limb has tension under the knee tendons, which limits the range of motion in the knee joint; plantar flexion, and eversion of the ankle joint, which limits the support capacity and full use of the foot. Patterns of spasticity of the upper affected limb: scapular dysfunction, shoulder adduction, internal rotation, arm bent at the elbow with forearm pronation, and flexion of the wrist joint (Wagner, Davids and Hardin, 2016).

Aim

A review of studies and analysis of the effectiveness of evidence-based medicine for the recovery of patients with the consequences of acute cerebrovascular accident in the early period with spasticity was conducted.

Materials and Methods

Analysis and synthesis of modern methods of evidence-based medicine and scientific literature studies used for patients after stroke with spasticity.

In the practice of occupational therapists, after the initial examination of patients with spasticity, negative manifestations are detected: limitation of the range of motion in the affected limbs, pain, which provokes difficulties with dressing, and hygiene procedures and affects the quality of self-care (Bethoux, 2015). In the practice of physical therapists, spasticity impedes free movement and affects the speed of walking on different surfaces. It increases the risk of falling, and impairs balance and coordination (Diaz-Arribas et al., 2020).

Diagnostics and examination are aimed at identifying functional consequences, and rehabilitation measures are focused on the patient's request, not on reducing spasticity (Thompson et al., 2005). Rehabilitation measures after a stroke should take into account the functional limitations and the patient's request to ensure that spastic limbs can be used.

Ashworth scale (Ashworth, 1964) or Modified Ashworth Scale (Bohannon and Smith, 1987) is used to assess spasticity in patients after stroke and other neurological conditions accompanied by increased muscle tone. Both scales are rated from 0 to 4 points. Where 0 points mean no increase in muscle tone, 4 points mean the affected arm or leg is stiff in a bent or extended position. A +1 point was added to the modified Ashworth scale, which is assessed as the presence of resistance of less than half of the range of motion, and the passive resistance scale (Platz et al., 2008) is also used in neurology departments, as well as in physical and rehabilitation medicine departments.

The values of the modified Ashworth scale were more significant in the examination of affected arms than legs (Meseguer-Henarejos et al., 2018).

There are triggers of spasticity that increase muscle spasticity: pressure ulcers, pain, discomfort; uncomfortable clothes; lying or sitting in one position for a long time; ingrown toenails, damaged skin; constipation or full bladder; fatigue; infections; stress (Kheder and Nair, 2012).

The main rehabilitation goals of people after a stroke are to increase the level of independence in self-care and overall quality of life and, improve the functional capabilities of patients with spasticity (Park et al., 2023; Langton-Frost et al., 2023).

They offer many types of rehabilitation interventions that are adapted specifically to the patient's request (Richards and Cramer, 2023; Batool et al., 2022; Edelstein et al., 2023).

Physical therapy has a significant impact on the motor functions of people after a stroke. Exercise improves coordination and balance, and increases range of motion and muscle strength in the affected limbs. The purpose of physical therapy for spasticity is examination, counseling, and training; selection and use of auxiliary aids. Classes are aimed at improving coordination and balance, restoring the ability to walk with or without aids. Therapeutic exercises to increase the range of functional activity, performing daily activities (O'Brien et al., 2023). Ergotherapeutic goals: examination, counseling, training. Recommendations for patients with spasticity are aimed at resuming daily activities (dressing independently and caring for their bodies) and the possibility of cooking with the use

of aids (Feng et al 2023; Shen et al., 2023; McAndrew et al., 2000).

Adaptation or recommendation of ergotherapy equipment to adapt the environment to the needs of patients: installation of handrails in the bathroom or toilet; specialized utensils for cooking or eating (Simming et al., 2023).

Speech and language therapists help patients restore their ability to communicate effectively. They select alternative means of communication and conduct classes to overcome dysphagia and aphasia with the help of special interventions (Richards and Cramer, 2023).

Speech therapists contribute to the improvement of speech and language skills in patients after a stroke and eliminate possible difficulties in eating or drinking liquids. Provide counseling and training in oral care (de Sire et al., 2020).

The selection of rehabilitation measures is based on the individual needs and capabilities of patients after a stroke. Physical therapy and occupational therapy are integral components that accelerate and facilitate the recovery of affected motor functions, promote independence, and improve the quality of life of stroke patients (Kayola et al., 2023).

Review and discussion

The scientific analysis is aimed at early rehabilitation measures applied within seven days of the onset of acute cerebrovascular accident: gradual mobilization, classes with speech and swallowing disorders, and restoration of the affected arm (Bernhardt et al., 2017). A pilot test was also conducted in a public hospital. Early mobilization was used within 24 to 48 hours of the onset of acute cerebrovascular accident (Poletto et al., 2015). The study is important in the early periods of rehabilitation for patients. It emphasizes the potential for recovery of functions in the critical period. However, it is not used if the patient is not in a stable condition. Contraindications: high blood pressure and body temperature, fever, pneumonia, vomiting, diarrhea.

Scientists have conducted an effective randomized control trial, and a possible option for the early period is a modified wheelchair support. It is used to reduce shoulder pain and support the arm in its normal anatomical position (Pan et al. 2018).

Three randomized control trials for stroke patients with shoulder hemiplegia were found. The

effectiveness of the use of orthopedic dressings and bandages for the upper limb in the early period has been proven. It is used to support the affected arm, reducing the risk of shoulder dislocation during walking skills. They have disadvantages if used for a long time: contractures are formed, which encourage the development of synergy of the flexor muscles, and also prevents patients from using the affected arm if there are positive indicators for the restoration of motor function (Ada et al., 2017; Hartwig et al., 2012; van Bladel et al., 2017).

Splinting in a neutral position on the radiocarpal joint of the affected limb for 4 weeks does not improve motor function (Lannin et al., 2007). A systematic review on the use of splints was analyzed and proved to not affect the motor function of the upper limb of patients after acute cerebrovascular accidents (Lannin and Herbert, 2003). The use of splints is not recommended, as it is a passive method that has insufficient evidence and impact on recovery. Prolonged wearing of splints provokes contractures and, in the presence of spastic muscles, increases the level of spasticity. Orthoses should not be used as a substitute for therapeutic exercises. Especially if the examination shows positive results for restoring the motor function of the arm (Management of Stroke Rehabilitation Working Group, 2010).

The analyzed cross-sectional studies of ankle orthoses show that the device has a positive effect on gait speed (Bleyenheuft et al., 2008; Thijssen et al., 2007; Wang et al., 2007; Pohl and Mehrholz 2006). An ankle orthosis is used for patients with a request and rehabilitation goal to improve gait speed. Prolonged wearing of the orthosis has irreversible functional processes: limitation of the range of motion, stiffness, and creation of myogenic contractures. Therefore, repeated assessments and follow-ups by qualified specialists are recommended for patients with ankle orthoses.

The goal of physical therapy and occupational therapy for patients after stroke is to restore movement functions, independence in daily life, and independence in movement. Individualized therapeutic exercises are selected in combination with treadmill gait training and the use of aids. In addition, during and after rehabilitation activities, caregivers and patients are provided with advice and recommendations for continuing the home

rehabilitation program, warnings about possible consequences, and contraindications (Zech et al., 2010).

As a result of the study of acute cerebrovascular accidents, patients are faced with over-extension of the affected knee joint when moving and walking. This significantly affects possible knee pain, reduces speed, and worsens gait asymmetry. Over-extension of the knee joint occurs as a result of weakness of the lower leg muscles, and hamstrings, stiffness of the plantar flexors, and impaired sensation in the hip, lower leg, knee, or foot. Rehabilitation tools should not be used routinely to fix and immobilize the knee joint. The best that a physical therapist can offer a patient is the selection of therapeutic methods to stimulate and stabilize the knee during the support phase (Macko et al., 2001).

After analyzing eight randomized control trials in which researchers evaluated inpatient rehabilitation, traditional and standardized exercises in combination with Kinesio taping for stroke patients with hemiplegia of the shoulder. Seven studies with positive effects: relieving hemiplegic pain, improving functional outcomes of the arm, and reducing the development of possible shoulder subluxation (Huang et al., 2017; Huang et al., 2016; Chatterjee et al., 2016; Griffin and Bernhardt, 2006; Pandian et al., 2013; Pillastrini et al., 2016; Santos et al., 2017; Hochsprung et al., 2017).

Kinesiotaping is widely used in rehabilitation practice for orthopedic patients. The literature is mixed on the improvement of range of motion and the effect on spastic muscles in patients after stroke. There is little evidence and benefits of the long-term effectiveness of taping on the affected limb. Additional careful study and substantiation of the therapeutic mechanisms of kinesiological taping would be useful in further research with neurological patients.

Application of mirror therapy. The patient is seated at a table, and a specialized mirror is placed in the middle of the person's body to block the view of the affected arm. Mirror therapy is similar to the action of visual feedback, during which the movement of the healthy arm is perceived as the movement of the affected arm. This creates the illusion that the two hands are performing the same task. It is believed that this therapy has an effect on

neuroplastic changes, and may help to increase the excitability of the ipsilateral motor cortex, which is responsible for the affected area (Deconinck et al., 2015).

The scientific article substantiates that the mirror therapy method has been successful in relieving neuropathic pain (Wittkopf and Johnson, 2017).

Two randomized control trials were found to reduce regional pain syndrome with mirror therapy (Cacchio et al., 2009). One study compared mirror therapy with mindfulness practice (Cacchio et al., 2009).

In summary, mirror therapy can be useful for patients after a stroke to improve motor function. However, it does not affect reducing spasticity in muscle activity.

In research on the biofeedback method, electrodes are attached to the surface of the affected muscles of individuals to obtain information and capture the electrical capabilities of the motor unit. The signals with the result are transmitted through audio or visual feedback, which transforms the information received using a computer. Evidence suggests that this method has no effect on the motor function of the hand and does not train accuracy and coordination. However, the literature has mixed data on increasing the range of motion in the joints of the affected arm and the effect on spastic muscles in patients after stroke (Page and Lockwood, 2003).

Patients after stroke with impaired spatial and temperature sensitivity usually have reduced muscle strength, do not control, and do not use the affected limb in everyday activities, which complicates further recovery (Taub, 1980). Therefore, CIMT therapy is designed to maximize the use of the affected limb (Fritz et al., 2005). The peculiarity of the method is the limitation of the healthy arm when efforts are directed to the maximum use of the affected arm in the implementation of the planned tasks (Taub et al., 1999). Instructions for the use of CIMT therapy, the patient should have active movements, bending the hand by about 20 degrees, and extending the fingers by at least 10 degrees. The patient should have minimal sensory and cognitive impairment. The duration of the method is individually selected for each patient. The data were analyzed (Taub and Morris, 2001), with a positive result for patients in the acute period after stroke. The article also presents evidence

that CIMT therapy has harmful effects (Dromerice et al., 2009). This method did not yield the expected results, but it can be used in the acute and sub-acute periods for patients after stroke.

PNF is proprioceptive neuromuscular facilitation. The technique is used to restore lost motor functions, affect the range of motion, improve endurance, and increase muscle strength. It is used after injuries, after surgery, and after disorders or damage to the central nervous system (Hindle et al., 2012). The PNF method focuses on a neuro-functional approach that combines examination, activation of neuromuscular control, stimulation of motor learning, and the proper use of motor control using various movement patterns. This method combines functional mobility patterns using inhibition, facilitation, strengthening, and relaxation of the muscular system (Etnyre and Abraham, 1986; Alaca et al., 2015).

One of the techniques used is rhythm rotation, when the affected limb is slowly taken out of the spasticity pattern, the physical therapist or occupational therapist performs until the joint is felt to be restricted. When the muscles relax, the affected limb is moved to another range, and the technique is continued.

In a systematic review of the use of PNF, it is an effective method of recovery for patients with late-onset stroke. It has an effective effect on balance, coordination, and gait speed. Improves motor function and activity through proprioceptive, skin, and auditory signals. It can be one of the methods of recovery for neurological patients (Nguyen et al., 2022).

The proprioceptive neuromuscular facilitation technique is justified by the effectiveness of improving the elasticity of spastic muscles after stroke, improving balance in dynamics. Studies, it has shown positive results on passive and active range of motion (Farinatti et al., 2011).

Conclusions

In this literature review, we highlight effective evidence, the latest recommendations, and research in the field of physical rehabilitation to help restore independence and motor activity after acute cerebrovascular accident in patients with spasticity. At the moment, there are enough evidence-based medicine methods to stabilize the condition and restore motor functions of patients after stroke in the

acute and early period. The use of evidence-based interventions helps to reduce the consequences of disability and significantly improves the ability to restore independence, activity, and participation of patients after a spastic stroke. However, not enough information is available on methods that reduce the outcomes and complications that occur in patients with late-onset spasticity that meet the criteria for the clinical effectiveness of the methods listed in this review, so we need to continue research and promote effective solutions.

The next scientific publication will be devoted to the examination of physical therapy and occupational therapy of patients after acute cerebrovascular accidents.

Acknowledgments

Armed Forces of Ukraine, our support as long as our hearts beat! Military medics, men and women, you are guardian angels! We remember every warrior who laid down his life. We are grateful to everyone who fights for the freedom and indepen-

dence of our country Ukraine. Forever and ever: Glory to Ukraine! Glory to the heroes!

We are grateful to the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal for the support of young and experienced scientists.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interests

There is no potential conflict of interest in any form.

Consent to publication

The author has agreed to publish this manuscript.

ORCID ID and authors contribution:

[0000-0001-7431-1889](https://orcid.org/0000-0001-7431-1889) (A, B, C, D, E, F) Homola Alona

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 article

REFERENCES

- Ada, L., Foongchomcheay, A., Langhammer, B., Preston, E., Stanton, R., Robinson, J., Paul, S., & Canning, C. (2017). Lap-tray and triangular sling are no more effective than a hemi-sling in preventing shoulder subluxation in those at risk early after stroke: a randomized trial. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 53(1), 41–48. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.16.04209-X>
- Alaca, N., Atalay, A., & Güven, Z. (2015). Comparison of the long-term effectiveness of progressive neuromuscular facilitation and continuous passive motion therapies after total knee arthroplasty. *Journal of physical therapy science*, 27(11), 3377–3380. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.3377>
- Allison, R., Shenton, L., Bamforth, K., Kilbride, C., & Richards, D. (2016). Incidence, Time Course and Predictors of Impairments Relating to Caring for the Profoundly Affected arm After Stroke: A Systematic Review. *Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy*, 21(4), 210–227. <https://doi.org/10.1002/pri.1634>
- ASHWORTH B. (1964). PRELIMINARY TRIAL OF CARISOPRODOL IN MULTIPLE SCLEROSIS. *The Practitioner*, 192, 540–542. https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-0-387-79948-3_1792
- Batool, A.; Kashif, A.; Nawaz, M.H.; Khan, A.A.; Iqbal, N.; Shahid, M.K. (2022). Global Overview of SARS-CoV-2 Induced COVID-19 in 2020: Biological Characterization, Epidemiology with Social, Economic and Environmental Implications. *RADS J. Biol. Res. Appl. Sci.*, 13, 83–122. <https://jbas.juw.edu.pk/index.php/JBAS/article/view/391>
- Bernhardt, J., Godecke, E., Johnson, L., & Langhorne, P. (2017). Early rehabilitation after stroke. *Current opinion in neurology*, 30(1), 48–54. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000404>
- Bethoux F. (2015). Spasticity Management After Stroke. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 26(4), 625–639. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2015.07.003>
- Bleyenheuft, C., Caty, G., Lejeune, T., & Detrembleur, C. (2008). Assessment of the Chignon dynamic ankle-foot orthosis using instrumented gait analysis in hemiparetic adults. *Annales de readaptation et de medecine physique : revue scientifique de la Societe francaise de reeducation fonctionnelle de readaptation et de medecine physique*, 51(3), 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.annrmp.2007.12.005>
- Bohannon, R. W., & Smith, M. B. (1987). Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical therapy*, 67(2), 206–207. <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>
- Cacchio, A., De Blasis, E., De Blasis, V., Santilli, V., & Spacca, G. (2009). Mirror therapy in complex regional pain syndrome type 1 of the upper limb in stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair*, 23(8), 792–799. <https://doi.org/10.1177/1545968309335977>

Cacchio, A., De Blasis, E., Necozone, S., di Orio, F., & Santilli, V. (2009). Mirror therapy for chronic complex regional pain syndrome type 1 and stroke. *The New England journal of medicine*, 361(6), 634–636. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0902799>

Chatterjee, S., Hayner, K. A., Arumugam, N., Goyal, M., Midha, D., Arora, A., Sharma, S., & Kumar, S. P. (2016). The California Tri-pull Taping Method in the Treatment of Shoulder Subluxation After Stroke: A Randomized Clinical Trial. *North American journal of medical sciences*, 8(4), 175–182. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.179933>

de Sire, A., Baricich, A., Ferrillo, M., Migliario, M., Cisari, C., & Invernizzi, M. (2020). Buccal hemineglect: is it useful to evaluate the differences between the two halves of the oral cavity for the multidisciplinary rehabilitative management of right brain stroke survivors? A cross-sectional study. *Topics in stroke rehabilitation*, 27(3), 208–214. <https://doi.org/10.1080/10749357.2019.1673592>

Deconinck, F. J., Smorenburg, A. R., Benham, A., Ledebt, A., Feltham, M. G., & Savelsbergh, G. J. (2015). Reflections on mirror therapy: a systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabilitation and neural repair*, 29(4), 349–361. <https://doi.org/10.1177/1545968314546134>

Díaz-Arribas, M. J., Martín-Casas, P., Cano-de-la-Cuerda, R., & Plaza-Manzano, G. (2020). Effectiveness of the Bobath concept in the treatment of stroke: a systematic review. *Disability and rehabilitation*, 42(12), 1636–1649. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1590865>

Edelstein, J., Kinney, A. R., Keeney, T., Hoffman, A., Graham, J. E., & Malcolm, M. P. (2023). Identification of Disability Subgroups for Patients After Ischemic Stroke. *Physical therapy*, 103(3), pzad001. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzad001>

Esquenazi, A., Zorowitz, R. D., Ashford, S., Maisonobe, P., Page, S., & Jacinto, J. (2023). Clinical presentation of patients with lower limb spasticity undergoing routine treatment with botulinum toxin: baseline findings from an international observational study. *Journal of rehabilitation medicine*, 55, jrm4257. <https://doi.org/10.2340/jrm.v55.4257>

Etnyre, B. R., & Abraham, L. D. (1986). H-reflex changes during static stretching and two variations of proprioceptive neuromuscular facilitation techniques. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 63(2), 174–179. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(86\)90010-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(86)90010-6)

Farinatti, P. T., Brandão, C., Soares, P. P., & Duarte, A. F. (2011). Acute effects of stretching exercise on the heart rate variability in subjects with low flexibility levels. *Journal of strength and conditioning research*, 25(6), 1579–1585. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181e06ce1>

Feng, F., Luo, X. C., Chen, Y. J., Li, J. J., Kang, H., & Yan, B. H. (2023). Effects of Tai Chi Yunshou on upper-limb function and balance in stroke survivors: A systematic review and meta-analysis. *Complementary therapies in clinical practice*, 51, 101741. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2023.101741>

Griffin, A., & Bernhardt, J. (2006). Strapping the hemiplegic shoulder prevents development of pain during rehabilitation: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, 20(4), 287–295. <https://doi.org/10.1191/0269215505cr941oa>

Hartwig, M., Gelbrich, G., & Griewing, B. (2012). Functional orthosis in shoulder joint subluxation after ischaemic brain stroke to avoid post-hemiplegic shoulder-hand syndrome: a randomized clinical trial. *Clinical rehabilitation*, 26(9), 807–816. <https://doi.org/10.1177/0269215511432355>

Hindle, K. B., Whitcomb, T. J., Briggs, W. O., & Hong, J. (2012). Proprioceptive Neuromuscular Facilitation (PNF): Its Mechanisms and Effects on Range of Motion and Muscular Function. *Journal of human kinetics*, 31, 105–113. <https://doi.org/10.2478/v10078-012-0011-y>

Hochsprung, A., Domínguez-Matito, A., López-Hervás, A., Herrera-Monge, P., Moron-Martin, S., Ariza-Martínez, C., Granja-Dominguez, A., & Heredia-Rizo, A. M. (2017). Short- and medium-term effect of kinesio taping or electrical stimulation in hemiplegic shoulder pain prevention: A randomized controlled pilot trial. *NeuroRehabilitation*, 41(4), 801–810. <https://doi.org/10.3233/NRE-172190>

Homola A., Prokopovych Ye., Antonova-Rafi Y. (2021) Physical therapy for patients after stroke. *Scientific and practical journal. Art of medicine*, 1(17), 18 – 26. <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/589>

Hotter, B., Padberg, I., Liebenau, A., Knispel, P., Heel, S., Steube, D., Wissel, J., Wellwood, I., & Meisel, A. (2018). Identifying unmet needs in long-term stroke care using in-depth assessment and the Post-Stroke Checklist – The Managing Aftercare for Stroke (MAS-I) study. *European stroke journal*, 3(3), 237–245. <https://doi.org/10.1177/2396987318771174>

Huang, Y. C., Chang, K. H., Liou, T. H., Cheng, C. W., Lin, L. F., & Huang, S. W. (2017). Effects of Kinesio taping for stroke patients with hemiplegic shoulder pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of rehabilitation medicine*, 49(3), 208–215. <https://doi.org/10.2340/16501977-2197>

Huang, Y. C., Leong, C. P., Wang, L., Wang, L. Y., Yang, Y. C., Chuang, C. Y., & Hsin, Y. J. (2016). Effect of kinesiology taping on hemiplegic shoulder pain and functional outcomes in subacute stroke patients: a randomized controlled study. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 52(6), 774–781. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575012/>

Kayola, G., Mataa, M. M., Asukile, M., Chishimba, L., Chomba, M., Mortel, D., Nutakki, A., Zimba, S., & Saylor, D. (2023). Stroke Rehabilitation in Low- and Middle-Income Countries: Challenges and Opportunities. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 102(2S Suppl 1), S24–S32. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002128>

- Kheder, A., & Nair, K. P. (2012). Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Practical neurology*, 12(5), 289–298. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2011-000155>
- Kuo C.L., Hu G.C. (2018) Poststroke spasticity: a review of epidemiology, pathophysiology, and treatment. *International journal Gerontol*, 12, 280–284. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873959818300073>
- Langton-Frost, N., Orient, S., Adeyemo, J., Bahouth, M. N., Daley, K., Ye, B., Lavezza, A., & Pruski, A. (2023). Development and Implementation of a New Model of Care for Patients With Stroke, Acute Hospital Rehabilitation Intensive Services: Leveraging a Multidisciplinary Rehabilitation Team. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 102(2S Suppl 1), S13–S18. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002132>
- Lannin, N. A., & Herbert, R. D. (2003). Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodologic critique of published research. *Clinical rehabilitation*, 17(8), 807–816. <https://doi.org/10.1191/0269215503cr682oa>
- Lannin, N. A., Cusick, A., McCluskey, A., & Herbert, R. D. (2007). Effects of splinting on wrist contracture after stroke: a randomized controlled trial. *Stroke*, 38(1), 111–116. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000251722.77088.12>
- Lindgren, I., Jönsson, A. C., Norrving, B., & Lindgren, A. (2007). Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke*, 38(2), 343–348. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000254598.16739.4e>
- Maalouf, E., Hallit, S., Salameh, P., & Hosseini, H. (2023). Eating Behaviors, Lifestyle, and Ischemic Stroke: A Lebanese Case-Control Study. *International journal of environmental research and public health*, 20(2), 1487. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021487>
- Macko, R. F., Smith, G. V., Dobrovolsky, C. L., Sorkin, J. D., Goldberg, A. P., & Silver, K. H. (2001). Treadmill training improves fitness reserve in chronic stroke patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 82(7), 879–884. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.23853>
- Management of Stroke Rehabilitation Working Group (2010). VA/DOD Clinical practice guideline for the management of stroke rehabilitation. *Journal of rehabilitation research and development*, 47(9), 1–43.
- McAndrew E. McDermott S. Vitzakovitch S. Warunek M, Holm M.B. (2000). Therapist and Patient Perceptions of the Occupational Therapy Goal-Setting Process. *Physical and Occupational Therapy in Geriatrics* 17, 55–63. https://www.researchgate.net/publication/232051110_Therapist_and_Patient_Perceptions_of_the_Occupational_Therapy_Goal-Setting_ProcessA_Pilot_Study
- McLellan D. L. (1981). Spasticity: disorder motor control. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 44(10), 961. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC491190/>
- Meseguer-Henarejos, A. B., Sánchez-Meca, J., López-Pina, J. A., & Carles-Hernández, R. (2018). Inter- and intra-rater reliability of the Modified Ashworth Scale: a systematic review and meta-analysis. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 54(4), 576–590. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04796-7>
- Nguyen, P. T., Chou, L. W., & Hsieh, Y. L. (2022). Proprioceptive Neuromuscular Facilitation-Based Physical Therapy on the Improvement of Balance and Gait in Patients with Chronic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(6), 882. <https://doi.org/10.3390/life12060882>
- O'Brien, S. R., Barry, M., Davidson, E., Porzi, L., Spink, M., & Weatherbee, D. (2023). Physical therapist clinical reasoning in home care for walking assistive device prescription: A description of practice. *Physiotherapy theory and practice*, 39(1), 80–88. <https://doi.org/10.1080/09593985.2021.1996495>
- O'Dwyer, N. J., Ada, L., & Neilson, P. D. (1996). Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain : a journal of neurology*, 119 (Pt 5), 1737–1749. <https://doi.org/10.1093/brain/119.5.1737>
- Page, T., & Lockwood, C. (2003). Prevention and management of shoulder pain in the hemiplegic patient. *JBH library of systematic reviews*, 1(4), 1–28. <https://doi.org/10.1124/01938924-200301040-00001>
- Pan, R., Zhou, M., Cai, H., Guo, Y., Zhan, L., Li, M., Yang, Z., Zhu, L., Zhan, J., & Chen, H. (2018). A randomized controlled trial of a modified wheelchair arm-support to reduce shoulder pain in stroke patients. *Clinical rehabilitation*, 32(1), 37–47. <https://doi.org/10.1177/0269215517714830>
- Pandian, J. D., Kaur, P., Arora, R., Vishwambaran, D. K., Toor, G., Mathangi, S., Vijaya, P., Uppal, A., Kaur, T., & Arima, H. (2013). Shoulder taping reduces injury and pain in stroke patients: randomized controlled trial. *Neurology*, 80(6), 528–532. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318281550e>
- Pandyan, A. D., Gregoric, M., Barnes, M. P., Wood, D., Van Wijck, F., Burridge, J., Hermens, H., & Johnson, G. R. (2005). Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disability and rehabilitation*, 27(1-2), 2–6. <https://doi.org/10.1080/09638280400014576>
- Park, J.E. (2023). Identifying Nursing Interventions Captured in Patients with Stroke by Korean Nursing Students: Nursing Interventions Classification Study. *J. Korean Gerontol. Nurs.*, 25, 69–75. <https://jkgkn.org/upload/pdf/jkgkn-25-1-69.pdf>
- Pillastrini, P., Rocchi, G., Deserri, D., Foschi, P., Mardegan, M., Naldi, M. T., Villafañe, J. H., & Bertozzi, L. (2016). Effectiveness of neuromuscular taping on painful hemiplegic shoulder: a randomised clinical trial. *Disability and rehabilitation*, 38(16), 1603–1609. <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1107631>

Platz, T., Vuadens, P., Eickhof, C., Arnold, P., Van Kaick, S., & Heise, K. (2008). REPAS, a summary rating scale for resistance to passive movement: item selection, reliability and validity. *Disability and rehabilitation*, 30(1), 44–53. <https://doi.org/10.1080/09638280701191743>

Pohl, M., & Mehrholz, J. (2006). Immediate effects of an individually designed functional ankle-foot orthosis on stance and gait in hemiparetic patients. *Clinical rehabilitation*, 20(4), 324–330. <https://doi.org/10.1191/0269215506cr951oa>

Poletto, S. R., Rebello, L. C., Valença, M. J., Rossato, D., Almeida, A. G., Brondani, R., Chaves, M. L., Nasi, L. A., & Martins, S. C. (2015). Early mobilization in ischemic stroke: a pilot randomized trial of safety and feasibility in a public hospital in Brazil. *Cerebrovascular diseases extra*, 5(1), 31–40. <https://doi.org/10.1159/000381417>

Richards, L. G., & Cramer, S. C. (2023). Therapies Targeting Stroke Recovery. *Stroke*, 54(1), 265–269. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.041729>

Santos, G. L., Souza, M. B., Desloovere, K., & Russo, T. L. (2017). Elastic Tape Improved Shoulder Joint Position Sense in Chronic Hemiparetic Subjects: A Randomized Sham-Controlled Crossover Study. *PLoS one*, 12(1), e0170368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170368>

Shen, J., Gu, X., Yao, Y., Li, L., Shi, M., Li, H., Sun, Y., Bai, H., Li, Y., & Fu, J. (2023). Effects of Virtual Reality-Based Exercise on Balance in Patients With Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 102(4), 316–322. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000002096>

Simming, A., Caprio, T. V., & Lam, K. (2023). Older Adults Receiving Rehabilitation Services Are More Likely to Get Bathing and Toileting Equipment Installed. *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association*, 77(1), 7701345010. <https://doi.org/10.5014/ajot.2023.050084>

Thijssen, D. H., Paulus, R., van Uden, C. J., Kooloos, J. G., & Hopman, M. T. (2007). Decreased energy cost and improved gait pattern using a new orthosis in persons with long-term stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 88(2), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.11.014>

Thompson, A. J., Jarrett, L., Lockley, L., Marsden, J., & Stevenson, V. L. (2005). Clinical management of spasticity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 76(4), 459–463. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.035972>

van Bladel, A., Lambrecht, G., Oostra, K. M., Vanderstraeten, G., & Cambier, D. (2017). A randomized controlled trial on the immediate and long-term effects of arm slings on shoulder subluxation in stroke patients. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 53(3), 400–409. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04368-4>

Wagner, L. V., Davids, J. R., & Hardin, J. W. (2016). Selective Control of the Upper Extremity Scale: validation of a clinical assessment tool for children with hemiplegic cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*, 58(6), 612–617. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12949>

Wang, R. Y., Lin, P. Y., Lee, C. C., & Yang, Y. R. (2007). Gait and balance performance improvements attributable to ankle-foot orthosis in subjects with hemiparesis. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 86(7), 556–562. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e31806dd0d3>

Wittkopf, P. G., & Johnson, M. I. (2017). Mirror therapy: A potential intervention for pain management. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), 63(11), 1000–1005. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.11.1000>

Yani, S., Wibisono, H., & Prabowo, E. (2017). Intervention of Bobath Method and Neuro Muscular Taping (Nmt) in Post-Stroke Patients Against Disorders Intervention of Bobath Method and Neuro Muscular Taping (Nmt) in Post-Stroke Patients Towards Balance Disorders. *Physiotherapy Faculty of Health Sciences UPN "Veteran" Jakarta*, 3(3), 187–193 file:///C:/Users/38097/Downloads/bari,+10-16+Intervensi+metode+bobath+dan+neuro+muscular+taping+(nmt)+Pada+penderita+pasca+stroke+terhadap+gangguan+Keseimbangan.pdf

Zech, A., Hübscher, M., Vogt, L., Banzer, W., Hänsel, F., & Pfeifer, K. (2010). Balance training for neuromuscular control and performance enhancement: a systematic review. *Journal of athletic training*, 45(4), 392–403. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-45.4.392>

Методи доказової медицини для пацієнтів після інсульту зі спастичністю раннього періоду

Гомола Альона

Аспірант, кафедра біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського", Київ, Україна

Address for correspondence:

Homola Alona

E-mail: alhzgv@gmail.com

Анотація: гостре порушення мозкового кровообігу головна причина інвалідизації. Інсульт має різні клінічні характеристики та наслідки, що вимагають індивідуального реабілітаційного обстеження та підходу. Неприятливі неврологічні розлади супроводжуються руховими, когнітивними та психо-емоційними наслідками. За останні 20-ть років лікування гострого порушення мозкового кровообігу значно зросло у показниках відновлення пацієнтів. Завдяки прогресу міжнародним клінічним протоколам, рандомізованим методам доказової медицини, адекватного медикаментозного лікування, поетапної та індивідуальної стратегії з фізичної терапії, ерготерапії для пацієнтів. Один із найважливіших внесків у реабілітацію для пацієнтів після інсульту мають методи доказової медицини. У літературному огляді висвітлені сучасні дані та критична оцінка, щодо підтвердження ефективності методів доказової медицини в реабілітаційних заходах, для покращення контролю рухів, активності, участі та діяльності. Доведена, користь реабілітаційних втручання на спастичність після інсульту у ранньому періоді. Але навіть, після медикаментозної та медичної реабілітації, відновлення рухової функції залишається не достатнім для досягнення запиту пацієнта, за рахунок не послідовності застосування методів доказової медицини. Опис літератури має на меті, відобразити ефективність впливу методів доказової медицини на реабілітаційні втручання осіб після інсульту раннього періоду зі спастичністю, за для підвищення якості життєдіяльності та поліпшення рухових функцій в уражених кінцівках. Матеріали та методи. У огляді ми проаналізували реабілітаційні втручання та методи доказової медицини з фізичної терапії. Обґрунтували матеріали Канадського довідника клініциста з реабілітації пацієнтів після інсульту за 2020 рік. В огляд увійшли наукові публікації англійською мовою. Статті та дослідження науковців опубліковані за останні 15 років. Комп'ютерний пошук здійснювався через базу даних PubMed. Розглянуто 63 публікації, які оцінювались за критеріями: надійність, валідність, вимірюваність. Проаналізовані зміни, що відбувались на протязі здійснених наукових досліджень. Висновки. Спастичність у пізньому періоді після гострого порушення мозкового кровообігу, має значні негативні наслідкові труднощі, з якими пацієнти не мають змоги впоратись самостійно. Ми виявили, що реабілітаційні заходи та методи з фізичної терапії поліпшують рухові функції пацієнтів зі спастичністю у ранньому періоді, за умови дотримання рекомендацій доказової медицини. Вчасне використання методів, засобів та індивідуальний підхід до кожного пацієнта дають позитивні результати. Адже, мета фізичної терапії не переконати пацієнтів в тому що наслідки після інсульту не підлягають реабілітації, а допомогти та навчити пацієнтів самостійності та підвищити якість життєдіяльності осіб зі спастичністю у ранньому чи пізньому періоді. Також визначили, що не достатньо розкрита тема відновлення пацієнтів після інсульту зі спастичністю у пізньому періоді. На сьогоднішній день більша половина осіб після інсульту залишаються обмеженими у побутових діях та мають негативні наслідки – рухові порушення, обмеження активності що значно впливають на якість життя та незалежність. Необхідне подальше дослідження, щоб виявити, чи можливо зменшити спастичність у пізньому періоді та поліпшити рухову функцію пацієнтів після інсульту з можливістю подальшого користування ураженою кінцівкою.

Ключові слова: огляд, рука, реабілітація після інсульту, мета-аналіз, відновлення функції



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.43:616-002.33-06-02-092:577.175.6]-055.2
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.109-118](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.109-118)

Received: February 02, 2024

Accepted: May 05, 2024

Modern view on the etiology and pathogenesis of hyperandrogenic conditions in women of reproductive age against the background of normal levels of male steroid hormones

Sukhovska Mariia¹, Beniuk Vasily², Kovaliuk Tatiana², Oleshko Viktor²

¹Student of Bogomolets National Medical University, Faculty of Medicine No. 2, VI year, group 8216, Kiev, Ukraine

²Department of Obstetrics and gynecology No. 3. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Oleshko Viktor

Phone number: 099-04-31-650

E-mail: docolv@gmail.com

Abstract: the article presents current literature data on the etiology and pathogenesis of hyperandrogenic conditions in women of reproductive age against the background of normal levels of male sex hormones. Most often, hyperandrogenic conditions occur due to excessive production of androgens by the ovaries or adrenal glands with increased sensitivity of sebaceous and hair follicle receptors to androgens. One of the main tools for clinical confirmation of hyperandrogenic conditions is the Ferriman-Gallway scale. Activation of androgen receptors, which are localized in the basal and glandular cells of the sebaceous glands, leads to the development of acne and other hirsute manifestations. These processes are most often realized by increasing the activity of 5 α -reductase, an enzyme that converts testosterone to dihydrotestosterone and is a direct stimulator of sebum synthesis. Treatment of hyperandrogenic conditions is carried out jointly by obstetricians and Gynecologists and dermatologists. Today, the leading link in therapy is combined oral contraceptives, which block the production of 5 α -reductase. One of the most effective agents is ciproterone acetate, which is a synthetic hydroxyprogesterone with antiandrogenic and antigonadotropic activity. Flutamide, which is a nonsteroidal selective androgen receptor blocker, is also widely used in the treatment of hyperandrogenic conditions. Thus, the review indicates the absence of a single view on the etiology and pathogenesis of hyperandrogenic conditions against the background of normal levels of sex hormones, and also indicates the absence of a single algorithm for correcting clinical manifestations.

Key words: [Acne](#), [Hyperandrogenism](#), [Hormones](#), [Hirsutism](#), [Polycystic Ovary Syndrome](#), [Flutamide](#), drosperinone, ciproterone acetate.

Introduction

Hyperandrogenic conditions are one of the most common endocrinopathies in women of reproductive age. This condition is observed in approximately 10–20% of women, while approximately

80% of cases are polycystic ovary syndrome and are associated with impaired reproductive function, pregnancy complications, metabolic disorders, risk of endometrial cancer, and other conditions (Azziz et al., 2016; Inoue et al., 2014; Tan et al., 2021).

Aim

To investigate the main links of the pathogenesis of hyperandrogenic conditions in women of reproductive age against the background of normal levels of male sex hormones.

Materials and methods

Analysis of modern literary sources indexed in Scopus, Web of Science.

Review and discussion

Hyperandrogenism is an endocrine disease associated with increased synthesis or activity of male sex hormones in a woman's body. Direct manifestations of hyperandrogenism include dermatopathies and polycystic ovaries. The main dermatological manifestations of hyperandrogenism include acne, hirsutism, androgenic alopecia and seborrhea (Inoue et al., 2014; Sung, Oh, Chung and Lee, 2014; Azziz et al., 2016; Tan et al., 2021). Hirsutism is defined as excessive hair growth in women in androgen-dependent areas (according to the male type) – the inner surface of the thighs, abdomen, around the nipples, neck, upper lip, chin, temples. In addition to an increase in the levels of male sex hormones, a possible reason for the development of this condition may be the increased sensitivity of receptors of sebaceous glands and hair follicles to androgens, as well as increased conversion of testosterone into more active forms (Inoue et al., 2014; Azziz et al., Bissonnette et al., 2015; 2016; Liu et al., 2015; Tan et al., 2021). In the vast majority of cases, an increase in the level of male sex hormones or adrenal hormones can be determined in the laboratory, but very often in the clinical practice of an obstetrician-gynecologist, there are cases when the clinical manifestation of hyperandrogenism is present, but the increase in androgen levels is not confirmed in the laboratory (Inoue et al., 2014; Azziz et al., 2016; Kim et al., 2017).

The ability to visually confirm the presence of an increased amount of hair is often used as a clinical diagnostic criterion for hyperandrogenic conditions. The degree of hirsutism, its expressiveness and coverage of body areas in modern clinical practice is determined using the modified Ferriman-Gallway scale. To determine the hirsut number, hair growth is evaluated on 9 androgen-sensitive areas of the woman's body, each of them is evaluated on a point scale. If the total number of

points exceeds 8, the clinician has the right to diagnose "hirsutism" (Inoue et al., 2014; Liu et al., 2015; Soares-Jr, Sá and Baracat, 2019).

Acne and alopecia are other common androgenic skin changes that may occur without hirsutism in some women with hyperandrogenism. Hyperandrogenism can manifest itself as an isolated clinical symptom (for example, acne or hirsutism), but a combination of symptoms in various combinations is more often observed (Yildizhan, Gokce, Yildizhan and Cim, 2015; Azziz et al., 2016; Ceruti et al., 2018;).

Today, polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder among the female population starting from puberty to late reproductive age. Classic manifestations of PCOS are menstrual cycle disorders (anovulation), hyperandrogenism, and polycystic ovarian changes. There are four phenotypes of PCOS: phenotype A, B, C and D. Phenotype A, or classical, is characterized by the presence of hyperandrogenism, anovulation and polycystic ovarian changes. Phenotype B or incomplete classic is diagnosed with hyperandrogenism and anovulation. Hyperandrogenism and polycystic ovaries are characteristic of the C or ovulatory phenotype. Phenotype D or non-androgenic – anovulation and polycystic ovarian changes. In patients with PCOS, hyperandrogenism is a frequent finding, which is diagnosed with the help of clinical and laboratory studies (Камінський, Татарчук, Дубоссарська, Ю.О. і Дубоссарська З. М., 2016; Azziz et al., 2016; Резниченко Н. Ю. і Резниченко Г. И., 2017).

There are many reasons for the development of acne in PCOS against the background of normal androgen levels. A number of modern researchers had many opinions regarding the mechanisms of development of this condition. Separate studies confirm the increased activity of enzymes in sebaceous gland cells. Others are inclined to the opinion that the development of this condition is influenced by increased transcriptional activity of the androgen receptor (AR), which is caused by coregulators of the androgen receptor, polymorphisms in the androgen receptor gene (Bissonnette et al., 2015; Azziz et al., 2016; Demirkan, Sayın and Gündüz, 2019).

That is why, in order to understand the mechanisms of the development of hyperandrogenic con-

ditions against the background of a normal level of sex steroids in the blood serum, it is first necessary to consider the structure of the androgen receptor, its localization and possible factors that can lead to the occurrence of this condition (Bissonnette et al., 2015; Clayton et al., 2019; Demirkan et al., 2019).

Today, it is known that the effect of androgens on the skin is mainly mediated through the androgen receptor, a ligand-dependent nuclear transcription factor and a member of the steroid hormone nuclear receptor superfamily. Androgen receptor includes three main functional domains: N-terminal domain of transcription regulation, DNA-binding domain and ligand-binding domain. The N-terminal domain is the most variable, while the DNA-binding domain is the most conserved region among different members of the steroid hormone nuclear receptor family. The DNA-binding domain of all nuclear receptors of steroid hormones consists of two zinc fingers that recognize specific consensus DNA sequences (Kim et al., 2017; Clayton et al., 2019; Demirkan et al., 2019).

Zinc fingers contribute to the direct binding of androgen receptor DNA to the promoter and enhancer regions of androgen-regulated genes. As a result of the activation of the functions of the N-terminal and ligand-binding domains, the transcription of these genes is stimulated or suppressed. Considering the fact that the DNA-binding domain is highly conserved among the family of nuclear receptors of steroid hormones, it has been proven that the binding of selective androgen response elements enables specific activation of AR (Zimmerman, Eijkemans, Coelingh Bennink, Blankenstein and Fauser, 2014).

Thus, for further understanding of the mechanism of acne development in PCOS, it is necessary to get acquainted with the localization of the androgen receptor in human skin. When conducting research, the purpose of which was to find out the localization of the androgen receptor, an immunohistochemical method was used using a polyclonal antibody against the human androgen receptor. According to the results of the study, during which a biopsy of a skin area with and without acne was performed, respectively, it was established that the distribution of the receptor was similar in men and women. Androgen receptor is found in basal and glandular cells of sebaceous glands, in the outer

root layer of hair follicles and in apocrine sweat glands. The presence of the androgen receptor in different types of skin cells reflects the multiple direct effects that androgens can have on these sites (Bergler-Czop, 2014; Buzney, Sheu and Reynolds, 2014; Liu et al., 2015; Azziz et al., 2016; Costa et al., 2018; Clayton et al., 2019; Chappell et al., 2021).

Increased activity of enzymes in the cells of the sebaceous glands can lead to the development of acne in PCOS against the background of normal levels of androgen hormones. In view of this, it is necessary to consider the role of increased activity of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (3β -HSD) and 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (17β -HSD) enzymes (Azmahani et al., 2014; Ceruti et al., 2018).

Dehydroepiandrosterone is converted into androstenedione under the action of the 3β -HSD enzyme. This transformation can also occur in the sebaceous gland, where 3β -HSD type I isozyme is detected, the activity of which is greatest in the skin. While the reverse conversion of androstenedione to testosterone is catalyzed by 17β -HSD in human skin. There are 11 isoenzymes of 17β -HSD, which differ depending on the localization in tissues and the ability to reduce or oxidize hormones. At the same time, it is known about the expression of 17β -HSD types 2, 5 and 11 in human sebaceous glands (Azmahani et al., 2014; Ceruti et al., 2018).

Many studies confirm the role of increased 5α -reductase activity in the development of acne in PCOS against the background of normal androgen levels (Azmahani et al., 2014; Yildizhan et al., 2015; Ceruti et al., 2018;). 5α -reductase is a series of enzymes that transform testosterone into dihydrotestosterone, which is a direct stimulator of sebum synthesis. So far, three distinct isoforms of 5α -reductase have been identified. Of interest is the type I isoenzyme, which consists of 259 amino acids, has an optimal pH and is localized in the sebaceous glands. Some researchers also claim that variations in sleep patterns, free testosterone, and 5α -reductase type I activity are associated with changes in sebum secretion in women (Bläuer et al., 1991; Bakry, Samaka, Shoeib, and Maher, 2014; Liu et al., 2015; Ju et al., 2017).

Since specific inhibition of 5α -reductase type I may represent a new therapeutic approach to

acne treatment, it is important to understand the localization of this isoenzyme and its isoforms.

The isoenzyme of 5 α -reductase type I, which catalyzes the conversion of testosterone into dihydrotestosterone in peripheral tissues through a NADPH-dependent reaction, is expressed mainly in the skin (Bläuer et al., 1991; Azmahani et al., 2014; Bakry et al., 2014; Ju et al., 2017).

The expression of 5 α -reductase type I is constantly observed in the brain, liver, and sebaceous glands, while 5 α -reductase type II is mainly found in the urogenital tract, genital skin, and liver. Type III 5 α -reductase has testosterone reductase activity. There are certain publications that talk about its role in the occurrence of hormone-refractory prostate cancer (Soares-Jr et al., 2019). Immunohistochemical studies indicate that the localization of the 5 α -reductase type I enzyme is mainly in nuclear or perinuclear membranes (Soares-Jr et al., 2019; Chappell et al., 2021;). Separate studies have reported that proteins fused to the N-terminus of eGFP indicate that all members of the 5 α -reductase family reside in the endoplasmic reticulum (Soares-Jr et al., 2019).

According to other studies, women with PCOS have significantly higher ratios of 5 α THF/THF (5 α -reduced tetrahydrocortisol to 5 β -reduced tetrahydrocortisol) and An/Et (androsterone/etiocholanolone) levels, which according to group analysis indicates that it is in increased activity of 5 α -reductase was observed in women with PCOS (Yildizhan et al., 2015).

Therefore, as a result of the transformation of testosterone under the action of 5 α -reductase, a more active dihydrotestosterone (DT) is formed, which has a greater affinity for the receptor. The created DT-receptor complex is more stable and, as a result, more stable. This is also because the cells of the sebaceous glands have all the necessary enzymes to convert testosterone. After that, the androgen-receptor complex interacts with DNA in the nuclei of sebaceous cells, regulating genes involved in cell growth and lipid production (Azmahani et al., 2014; Ceruti et al., 2018). It is well known that androgens stimulate the work of sebaceous glands and increase the mitotic rate of sebocytes, including those on the human face (Yildizhan et al., 2015; Hafsi and Badri, 2017; Clayton et al., 2019;).

There is no doubt that the local biosynthesis and metabolism of androgens in human sebaceous glands can play a key role in the synthesis and secretion of sebum. Immunohistochemical analysis of human skin samples proved that various enzymes that produce and metabolize androgens are functionally localized in sebocytes, in turn accumulate lipid droplets, and changes in the expression of 17 β -HSD in immortalized human sebocytes (SZ95) affect the expression of factors related to associated with sebogenesis (Ju et al., 2017; Clayton et al., 2019;).

In addition, sebocyte culture provides new insight into the involvement of DT in the production of inflammatory cytokines in acne. According to the results of the study, during which the possible participation of DT in the production of inflammatory cytokines in cultured sebocytes was tested by immunohistochemistry and PCR methods, an increase in the regulation of IL-6 and TNF- α was observed in the immunohistochemical study and an increase in the amplification of RNA for IL-6 and TNF- α after the addition of DT compared to control. This study shows that DT can participate not only in the production of sebum, but also in the production of pro-inflammatory cytokines in acne (Lakshmi, 2013; Liu et al., 2015; Yildizhan et al., 2015; Piszczatoski and Powell, 2021).

Modern studies prove that PPAR cofactors (receptors activated by peroxisome proliferators) and their ligands are involved in the induction of the full androgenic effect of sebaceous glands. PPARs regulate numerous lipid metabolism genes in mitochondria, peroxisomes, and microsomes in the cytoplasm of sebocytes. Indeed, dihydrotestosterone has previously been demonstrated to interact with PPAR ligands in inducing rat sebocyte-like prepubertal cell differentiation and lipid synthesis. PPAR α is the most important PPAR that regulates lipid synthesis and inflammation (Barrault et al., 2015; Lizneva, Gavrilova-Jordan, Walker and Azziz, 2016).

There is information in separate literary sources that a more active AR can cause a hyperandrogenic phenotype in the absence of markedly increased androgens, since the biological activity of androgens depends not only on their level in blood serum, but also on the activity of AR receptors (Azmahani et al., 2014; Ceruti et al., 2018). To-

day, it is known about one more AR coregulator that modulates the effect of androgens – the androgen-dependent lncRNA CTBP1-AS (C-terminal binding protein 1-antisense), whose expression is inversely correlated with the expression of CTBP1 (Lizneva et al., 2016; Papadakis et al., 2021). It was established that in patients with PCOS there is a significant increase in the expression of CTBP1-AS compared to healthy control women. (Barrault et al., 2015; Lizneva et al., 2016; Papadakis et al., 2021).

The transcriptional activity of AR is affected not only by coregulators, but also by polymorphisms in its gene. The human androgen receptor contains a highly polymorphic polyglutamine tract, which is encoded by CAG repeats in exon 1 of the AR gene. It has been reported that CAG repeats in the range from 11 to 38 are inversely correlated with AR activity (Fu et al., 2014). A recent study found a higher frequency of short CAG alleles in women with PCOS compared to healthy women (Fu et al., 2014).

Functional studies demonstrate an inverse correlation between CAG repeat length and AR activity. It has been established that shorter CAG repeats have a higher sensitivity of receptors to the androgenic response (Fu et al., 2014; Zimmerman et al., 2014; Peng et al., 2016;). Thus, shorter CAG alleles in exon 1 of the AR gene increase susceptibility to PCOS by increasing AR activity (Zimmerman et al., 2014; Fu et al., 2014; Peng et al., 2016;). In addition, clinical studies have also shown that CAG repeat polymorphisms may lead to an increased risk of many diseases due to abnormal androgen sensitivity (Zimmerman et al., 2014; Fu et al., 2014; Peng et al., 2016).

A study of the risk of developing acne, which studied the relationship between the CAG and GGN polymorphisms of the AR genes, included 238 patients and 207 healthy individuals. The length of the AR gene repeats was determined by GeneScan analysis. Males with CAG<23 and females with CAG<24 had a significant risk compared to males with CAG≥23 and females with CAG≥24. In men, GGN repeats considered independently of CAG repeats have no significant effect on acne risk, but when combined with CAG repeats, acne patients showed a significantly higher frequency of CAG<23/GGN≤23 haplotypes com-

pared to controls. The results of the study convincingly demonstrate that shorter CAG repeat length and specific AR haplotypes are associated with the risk of developing acne and thus may serve as a susceptibility marker (Fu et al., 2014; Lizneva et al., 2016; Peng et al., 2016).

Treatment of acne with polycystic ovary syndrome is carried out by obstetrician-gynecologists together with dermatovenerologist doctors. At present, the issue of treatment with the help of modern combined oral contraceptives (COC) and antiandrogen drugs, which are androgen receptor blockers and 5α-reductase inhibitors, is widely discussed (Zimmerman et al., 2014; Barrault et al., 2015; Liu et al., 2015; Luque-Ramirez, Nattero-Chavez, Ortiz Flores, and Escobar-Morreale, 2018).

In order to treat acne, antiandrogen drugs are used, which include pure and non-steroidal ones. Pure antiandrogen drugs are represented by the antiandrogen-progestin series: chlormadinone acetate (XMA), cyproterone acetate (CPA), while nonsteroidal antiandrogens are represented by drugs that lack antigonadotropic progestogenic, estrogenic, and glucocorticoid activity and act mainly at the level of androgen receptors: finasteride, spironolactone, ketoconazole (Legro et al., 2013; Barrault et al., 2015; Vitek, Alur and Hoeger, 2015; Zaenglein et al., 2016).

Currently, CPA is the most widely used antiandrogen, which is a synthetic hydroxyprogesterone with antiandrogenic and antigonadotropic activity. Its antigonadotropic activity is due to the substitutional binding of structures of cell receptors of androgens. In clinical practice, a drug containing 35 μg of ethinyl estradiol (EE) in combination with 2 mg of CPA is widely used (Zhang et al., 2013). It has been proven that the combination of EE/CPA is effective in the treatment of acne against the background of a laboratory-confirmed normal level of androgens (Barrault et al., 2015; Zaenglein et al., 2016).

Drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 20 mcg is also effectively used in the treatment of moderate acne. Drospirenone has both antiandrogenic and antimineralocorticoid properties and is a derivative of spironolactone. This drug is indicated for the treatment of moderate acne in women who are not planning pregnancy. Comparative studies have

shown that the combination of EE/CPA has the greatest antiandrogenic effect in the treatment of acne compared to drospirenone and indicates a statistically significant improvement in the treatment of acne in the case of COC use compared to placebo until the end of 3 cycles (Qi et al., 2015). Spironolactone is an aldosterone receptor antagonist and has pronounced potent antiandrogen activity, which is realized by reducing testosterone production and competitive inhibition of testosterone and dihydrotestosterone binding to androgen receptors in the skin. Also, the properties of spironolactone include the ability to inhibit 5-alpha-reductase and increase the level of globulin, which binds steroid hormones (Zimmerman et al., 2014; Barrault et al., 2015).

However, despite its positive effects, spironolactone as an antiandrogen is not FDA approved for the treatment of acne (Qi et al., 2015).

Flutamide is a non-steroidal selective androgen receptor blocker that has been successfully used in the treatment of acne in low doses, but is also not FDA approved for use in this condition (Wu, Wei and Jiang, 2017). In studies, flutamide at a dose of 250 mg twice daily combined with a triphasic COC reduced acne by 80% compared to spironolactone at a dose of 50 mg, which reduced acne by only 50% after 3 months of therapy (Peng et al., 2014; Qi et al., 2015).

It should be noted that the use of flutamide can be associated with idiosyncratic fatal hepatotoxicity, which, most likely, depends on the dose and age. That is why careful monitoring of liver function indicators is necessary during the entire period of use. In view of the above, it was concluded that the use of flutamide for the treatment of acne is still not recommended, except in cases where the benefit justifies the risk (Peng et al., 2014; Qi et al., 2015).

On the other hand, many patients with acne, which is a consequence of PCOS, do not take COCs due to contraindications for use: smoking, migraines, as well as due to personal beliefs. In such a situation, oral treatment with isotretinoin may be the option of choice. The mechanism of action of isotretinoin consists in reducing the secretion of sebum, inhibiting the proliferation of bacteria and cells, and inducing differentiation and apoptosis in various types of cells. It is also able to show anti-inflammatory properties (Acmaç et al.,

2014; Qi et al., 2015; Davey, Grossmann and M., 2016; Zhang et al., 2021).

There is more and more evidence that the suppression of sebum secretion occurs due to apoptosis of sebocytes. In view of this, the teratogenicity of isotretinoin is also considered as an apoptotic effect of the retinoid on neural crest cells. Isotretinoin has been shown to increase the expression of p53, FoxO1 and FoxO3 and all transcription factors that promote apoptosis. Recent studies indicate that FoxO1 and FoxO3 are p53 target genes for isotretinoin (Acmaç et al., 2014; Qi et al., 2015; Davey et al., 2016;).

Research in recent years demonstrates the ability of isotretinoin to inhibit the oxidative activity of 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase (3 α -HSD) and retinol dehydrogenase-4 (RoDH-4). Since 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase is a generally accepted key enzyme in the biosynthesis of androgens, this explains the decrease in testosterone levels when taking this drug (Acmaç et al., 2014; Qi et al., 2015).

Among the newest drugs for the treatment of acne in men and women, a local androgen receptor inhibitor – clascoterone, is successfully prescribed today, the use of which was approved as a local remedy in August 2020. Clascoterone has a higher affinity for androgen receptors than DT and exhibits greater activity when binding to them (Zhang et al., 2013; Qi et al., 2015; Podfigurna, Meczekalski, Petraglia and Luisi, 2020).

From a clinical point of view, the treatment of hirsutism is a more complex and time-consuming task compared to the treatment of acne, which is largely determined by the physiological cycle of hair growth (Inoue et al., 2014; Vitek et al., 2015; Menshawy et al., 2019). Currently, the treatment of hirsutism is based on a dual approach: pharmacological therapy to reduce androgen secretion and/or androgen action and removal of already existing "extra" hair (Qi et al., 2015). Usually, the clinical effect of the prescribed drugs has to be expected for several months, so the initial evaluation of the therapeutic effect of the prescribed therapy should be carried out no earlier than 6 months after its start (Zhang et al., 2013; Qi et al., 2015).

Today, the drugs of choice for the treatment of hirsutism are low-dose COCs containing a neutral (low androgenic) progestin, such as desogestrel or

gestodene, or an antiandrogen such as cyproterone acetate, chlormadinone acetate, or the spironolactone derivative drospirenone. These drugs are able to ensure adequate normalization of the testosterone level and, as a result, improve the condition of androgen-dependent areas of the skin (Liu et al., 2015; Qi et al., 2015; Zaenglein et al., 2016; Morgante, Cappelli, Troia and De Leo, 2020).

Treatment for PCOS must be tailored to each woman's specific goals, reproductive interests, and specific set of symptoms. That is why a multidisciplinary approach is recommended (Ceruti et al., 2018). COCs containing chlormadinone acetate or drospirenone are recommended as first-line treatment, because this progestin has a more favorable effect on the lipid profile, insulin resistance, and hyperandrogenism (Камінський та ін., 2016; Zaenglein et al., 2016; Резниченко Н. Ю. і Резниченко Г. И., 2017; Morgante et al., 2020).

For women diagnosed with folate cycle gene polymorphisms and clinical manifestations of PCOS, the drug of choice may be a COC with an active form of folates – ethinyl estradiol and drospirenone in combination with calcium levomefolate (Hacivelioglu et al., 2013; Zaenglein et al., 2016; Scaglione et al., 2017). Metformin is recommended for women with PCOS who suffer from type 2 diabetes in case of ineffectiveness of diet or lifestyle correction, or in case of impaired glucose tolerance, including as second-line therapy in case of contraindications to taking COCs (Zhang et al., 2013; Liu et al., 2015; Zhang et al., 2021).

Conclusions

Thus, direct manifestations of hyperandrogenism include dermatopathies (acne, hirsutism, and androgenic alopecia) and polycystic ovary syndrome. Hyperandrogenic conditions in women of

reproductive age can in most cases be determined in the laboratory, as there is an increase in the level of male sex hormones or adrenal hormones. However, quite often in clinical practice there are cases when laboratory indicators remain unchanged, although the manifestation of hyperandrogenism is present. There are several mechanisms that confirm this condition: increased activity of enzymes in cells of sebaceous glands, increased transcriptional activity of the androgen receptor, which is influenced by coregulators of androgen receptors or polymorphisms in the gene of androgen receptors. In women with various manifestations of hyperandrogenism, it is necessary to take an individual approach to the implementation of therapeutic measures, since often the treatment is carried out jointly with a dermatovenerologist in the case of acne or requires a double approach when hirsutism is confirmed.

Financing

This study did not receive external funding

Conflict of interest

The authors certify that there is no conflict of interest.

Consent to publication

All authors have read the text of the manuscript and have given their consent for its publication.

ORCID ID and authors contribution

[0009-0001-1545-7762](https://orcid.org/0009-0001-1545-7762) (A,B,D) Sukhovska Mariia

[0000-0002-5984-3307](https://orcid.org/0000-0002-5984-3307) (E,F) Beniuk Vasily

[0000-0001-9339-881X](https://orcid.org/0000-0001-9339-881X) (E,F) Kovaliuk Tatiana

[0000-0003-2493-2892](https://orcid.org/0000-0003-2493-2892) (D,E) Oleshko Viktor

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 article

REFERENCE

Камінський, В. В., Татарчук, Т. Ф., Дубоссарська, Ю. О., & Дубоссарська, З. М. (2016). Національний консенсус щодо ведення пацієнок із гіперандрогенією (2016). Репродуктивна ендокринологія, 4(30), 19-31.

Резниченко, Н. Ю., & Резниченко, Г. И. (2017). Дерматологічні маркери гіперандрогенії та можливості їх корекції. Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія, 1, 173-178.

Acımaz, G. Ö. K. H. A. N., Cınar, L., Acımaz, B., Aksoy, H., Kafadar, Y. T., Madendag, Y. U. S. U. F., ... & Muderris, I. (2019). The effects of oral isotretinoin in women with acne and polycystic ovary syndrome. BioMed research international, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2513067>.

Azmahani, A., Nakamura, Y., Felizola, S. J., Ozawa, Y., Ise, K., Inoue, T., & Sasano, H. (2014). Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 144, 268-279.

- Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S., Legro, R. S., & Yildiz, B. O. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-18.
- Bakry, O. A., Samaka, R. M., Shoeib, M. A. M., & Maher, A. (2014). Immunolocalization of androgen receptor and estrogen receptors in skin tags. *Ultrastructural Pathology*, 38(5), 344-357.
- Barrault, C., Garnier, J., Pedretti, N., Cordier-Dirikoc, S., Ratineau, E., Deguercy, A., & Bernard, F. X. (2015). Androgens induce sebaceous differentiation in sebocyte cells expressing a stable functional androgen receptor. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 152, 34-44.
- Bergler-Czop, B. (2014). The aetiopathogenesis of acne vulgaris—what's new?. *International journal of cosmetic science*, 36(3), 187-194.
- Bissonnette, R., Risch, J. E., McElwee, K. J., Marchessault, P., Bolduc, C., Nigen, S., & Maari, C. (2015). Changes in serum free testosterone, sleep patterns, and 5-alpha-reductase type I activity influence changes in sebum excretion in female subjects. *Skin Research and Technology*, 21(1), 47-53.
- Bläuer, M., Vaalasti, A., Pauli, S. L., Ylikomi, T., Joensuu, T., & Tuohimaa, P. (1991). Location of androgen receptor in human skin. *Journal of investigative dermatology*, 97(2), 264-268.
- Buzney, E., Sheu, J., Buzney, C., & Reynolds, R. V. (2014). Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part II. Treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(5), 859-e1.
- Ceruti, J. M., Leirós, G. J., & Balañá, M. E. (2018). Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Molecular and cellular endocrinology*, 465, 122-133.
- Chappell, N. R., Zhou, B., Hosseinzadeh, P., Schutt, A., Gibbons, W. E., & Blesson, C. S. (2021). Hyperandrogenemia alters mitochondrial structure and function in the oocytes of obese mouse with polycystic ovary syndrome. *F&S Science*, 2(1), 101-112.
- Clayton, R. W., Göbel, K., Niessen, C. M., Paus, R., Van Steensel, M. A., & Lim, X. (2019). Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *British Journal of Dermatology*, 181(4), 677-690.
- Costa, C. S., Bagatin, E., Martimbianco, A. L. C., da Silva, E. M., Lúcio, M. M., Magin, P., & Riera, R. (2018). Oral isotretinoin for acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Davey, R. A., & Grossmann, M. (2016). Androgen receptor structure, function and biology: from bench to bedside. *The clinical biochemist reviews*, 37(1), 3.
- Demirkan, S., Sayın, D. B., & Gündüz, Ö. (2019). CAG polymorphism in the androgen receptor gene in women may be associated with nodulocystic acne. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 36(2), 173-176.
- Fu, L. Y., Dai, L. M., Li, X. G., Zhang, K., & Bai, Y. (2014). Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with polycystic ovary syndrome risk: a systematic review and meta-analysis update. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 172, 56-61.
- Hacivelioglu, S., Gungor, A. N. C., Gencer, M., Uysal, A., Hizli, D., Koc, E., & Cosar, E. (2013). Acne severity and the Global Acne Grading System in polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 123(1), 33-36.
- Hafsi, W., & Badri, T. (2017). Hirsutism.
- Inoue, T., Miki, Y., Kakuo, S., Hachiya, A., Kitahara, T., Aiba, S., ... & Sasano, H. (2014). Expression of steroidogenic enzymes in human sebaceous glands. *J Endocrinol*, 222(3), 301-312.
- Ju, Q., Tao, T., Hu, T., Karadağ, A. S., Al-Khuzaei, S., & Chen, W. (2017). Sex hormones and acne. *Clinics in dermatology*, 35(2), 130-137.
- Kim, H., Moon, S. Y., Sohn, M. Y., & Lee, W. J. (2017). Insulin-like growth factor-1 increases the expression of inflammatory biomarkers and sebum production in cultured sebocytes. *Annals of Dermatology*, 29(1), 20-25.
- Lakshmi, C. (2013). Hormone therapy in acne. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*, 79, 322.
- Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, M. H., Pasquali, R., & Welt, C. K. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4565-4592.
- Liu, Z., Hao, C., Song, D., Zhang, N., Bao, H., & Qu, Q. (2015). Androgen receptor coregulator CTBP1-AS is associated with polycystic ovary syndrome in Chinese women: a preliminary study. *Reproductive Sciences*, 22(7), 829-837.
- Lizneva, D., Gavrilova-Jordan, L., Walker, W., & Azziz, R. (2016). Androgen excess: Investigations and management. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 37, 98-118.
- Luque-Ramirez, M., Nattero-Chavez, L., Ortiz Flores, A. E., & Escobar-Morreale, H. F. (2018). Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 24(2), 225-241.
- Menshaw, A., Ismail, A., Abdel-Maboud, M., El-Din, A. A., Elgebaly, A., Gadelkarim, M., ... & Abbas, A. M. (2019). Effect of chlormadinone acetate versus drospirenone-containing oral contraceptives on the endocrinal features of women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 48(9), 763-770.

Morgante, G., Cappelli, V., Troia, L., & De Leo, V. (2020). Evaluation of different antiandrogenic progestins on clinical and biochemical variables in polycystic ovary syndrome. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 25(3), 176-181.

Nabi, M., Andrabi, S. M., Rasool, S. U. A., Ashraf, S., Majid, I., & Amin, S. (2022). Androgen receptor coregulator long noncoding RNA CTBP1-AS is associated with polycystic ovary syndrome in Kashmiri women. *Endocrine*, 1-9.

Papadakis, G., Kandaraki, E. A., Garidou, A., Koutsaki, M., Papalou, O., Diamanti-Kandarakis, E., & Peppas, M. (2021). Tailoring treatment for PCOS phenotypes. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 16(1), 9-18.

Peng, C. Y., Xie, H. J., Guo, Z. F., Nie, Y. L., Chen, J., Zhou, J. M., & Yin, J. (2014). The association between androgen receptor gene CAG polymorphism and polycystic ovary syndrome: a case-control study and meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 31, 1211-1219.

Peng, Z., Sun, Y., Lv, X., Zhang, H., Liu, C., & Dai, S. (2016). Interleukin-6 levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 11(2), e0148531.

Piszczatoski, C. R., & Powell, J. (2021). Topical clascoterone: The first novel agent for acne vulgaris in 40 years. *Clinical Therapeutics*, 43(10), 1638-1644.

Podfigurna, A., Meczekalski, B., Petraglia, F., & Luisi, S. (2020). Clinical, hormonal and metabolic parameters in women with PCOS with different combined oral contraceptives (containing chlormadinone acetate versus drospirenone). *Journal of endocrinological investigation*, 43, 483-492.

Qi, Q., Zhang, H., Yu, M., Wang, X., Wang, Z., Xu, L., ... & Mu, H. (2015). Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua yi xue yi Chuan xue za zhi= Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi= Chinese Journal of Medical Genetics*, 32(3), 400-404.

Scaglione, A., Montemiglio, L. C., Parisi, G., Asteriti, I. A., Bruni, R., Cerutti, G., ... & Vallone, B. (2017). Subcellular localization of the five members of the human steroid 5 α -reductase family. *Biochimie open*, 4, 99-106.

Soares-Jr, J. M., Sá, M. F. S. D., & Baracat, E. C. (2019). New criteria for the clinical diagnosis of hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and the risk of overdiagnosis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 41, 361-362.

Sung, Y. A., Oh, J. Y., Chung, H., & Lee, H. (2014). Hyperandrogenemia is implicated in both the metabolic and reproductive morbidities of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 101(3), 840-845.

Tan, J., Alexis, A., Baldwin, H., Beisert, S., Bettoli, V., Del Rosso, J., ... & Layton, A. M. (2021). The personalised acne care pathway—recommendations to guide longitudinal management from the personalising acne: consensus of experts. *JAAD international*, 5, 101-111.

Vitek, W., Alur, S., & Hoeger, K. M. (2015). Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 103(3), 605-611.

Wu, C., Wei, K., & Jiang, Z. (2017). 5 α -reductase activity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 15, 1-9.

Yildizhan, R., Gokce, A. I., Yildizhan, B., & Cim, N. (2015). Comparison of the effects of chlormadinone acetate versus drospirenone containing oral contraceptives on metabolic and hormonal parameters in women with PCOS for a period of two-year follow-up. *Gynecological Endocrinology*, 31(5), 396-400.

Zaenglein, A. L., Pathy, A. L., Schlosser, B. J., Alikhan, A., Baldwin, H. E., Berson, D. S., ... & Bhushan, R. (2016). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 74(5), 945-973.

Zhang, C., Chinnappan, M., Prestwood, C. A., Edwards, M., Artami, M., Thompson, B. M., ... & Harris-Tryon, T. A. (2021). Interleukins 4 and 13 drive lipid abnormalities in skin cells through regulation of sex steroid hormone synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(38), e2100749118.

Zhang, T., Liang, W., Fang, M., Yu, J., Ni, Y., & Li, Z. (2013). Association of the CAG repeat polymorphisms in androgen receptor gene with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gene*, 524(2), 161-167.

Zimmerman, Y., Eijkemans, M. J. C., Coelingh Bennink, H. J. T., Blankenstein, M. A., & Fauser, B. C. J. M. (2014). The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 20(1), 76-105.

Сучасний погляд на етіологію та патогенез гіперандрогенних станів у жінок репродуктивного віку на фоні нормальних рівнів чоловічих статевих гормонів

Суховерська Марія¹, Бенюк Василь², Ковалюк Тетяна², Олешко Віктор²

¹Здобувачка вищої освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, медичного факультету № 2, VI курс, група 8216, м. Київ, Україна

²Кафедра акушерства і гінекології № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Viktor Oleshko

E-mail: docolv@gmail.com

Анотація: в роботі наведено сучасні літературні дані щодо етіології та патогенезу розвитку гіперандрогенних станів у жінок репродуктивного віку на фоні нормальних рівнів чоловічих статевих гормонів. Частіше за все, гіперандрогенні стани виникають внаслідок надмірної продукції андрогенів яєчниками або наднирниками при підвищенні чутливості рецепторів сальних і волосяних фолікулів до андрогенів. Одним з основних інструментів для клінічного підтвердження гіперандрогенних станів є шкала Феррімана-Галлвея. Активація андрогенових рецепторів, які локалізуються у базальних і залозистих клітинах сальних залоз призводить до розвитку акне та інших гірсутних проявів. Дані процеси частіше за все реалізуються за рахунок підвищення активності 5 α -редуктази, ферменту, який перетворює тестостерон у дигідротестостерон і є безпосереднім стимулятором синтезу шкірного сала. Лікування гіперандрогенних станів проводиться сумісно акушерами-гінекологами та дерматологами. На сьогодні, провідною ланкою терапії є комбіновані оральні контрацептиви, які блокують вироблення 5 α -редуктази. Одним з найбільш ефективних засобів є ципротерону ацетат який є синтетичним гідроксипрогестероном з антиандрогенною та антигонадо트로пною активністю. Також в терапії гіперандрогенних станів широко застосовується флутамід, який є нестероїдним селективним блокаторм рецепторів андрогенів. Таким чином, проведений огляд свідчить про відсутність єдиного погляду на етіологію та патогенез розвитку гіперандрогенних станів на фоні нормальних рівнів статевих гормонів, а також засвідчує відсутність єдиного алгоритму щодо корекції клінічних проявів.

Ключові слова: акне, гіперандрогенія, гормони, гірсутизм, дросперинон, синдром полікістозних яєчників, флутамід, ципротерону ацетат.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 618.56-092.6:616.98:578.834COVID19]**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.119-126](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.119-126)**

Received: January 18, 2024

Accepted: May 15, 2024

Патоморфологічні зміни плаценти при коронавірусній хворобі (COVID 19) у вагітних на 33-40 тижнях гестації

Савчук Тетяна, Гичка Сергій

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Т. Шевченка, 13; 01601, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Savchuk Tetiana

E-mail: t.savchuk@nmu.ua; aritagloriosa@gmail.com

***Анотація:** результати останніх досліджень свідчать, що COVID-19 у вагітних до 35 тижня гестації є фактором ризику внутрішньоутробного інфікування та антенатальної асфіксії плода. Тому метою нашого дослідження було визначити патоморфологічні зміни плаценти при коронавірусній хворобі (COVID-19) у вагітних на 33-40 тижнях гестації для встановлення механізмів формування порушень плацентарної функції до 35 тижня вагітності. Матеріал дослідження – 37 плацент живонароджених немовлят жінок з клінічними проявами коронавірусної хвороби при даній вагітності, підтвердженої позитивним ПЛР тестом (визначення РНК SARS-CoV-2). Плаценти були отримані після поінформованої згоди у відділенні патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України у період з листопада 2020 по грудень 2021 року. Плаценти жінок з гестозами вагітних до групи дослідження не включалися. Матеріал був розподілений на групи в залежності від терміну захворювання: I група – COVID-19 на 33-34, II група – COVID-19 на 35-40 тижні гестації. 36 немовлят народилися з високими балами (8-9) за шкалою Апгар та негативним ПЛР-тестом, незважаючи на те, що у 3 вагітних був важкий перебіг хвороби з пневмонією. Одна дитина була оцінена за шкалою Апгар 3-4 бали та мала позитивний ПЛР тест, клінічні прояви у матері були середньо-важкі. Застосовувалися методи дослідження: макроскопічний, органометричний, мікроскопічний з фарбуванням гістологічними барвниками – гематоксиліном та еозином (ГЕ). Імуногістохімічний метод застосовували з використанням моноклональних антитіл до CD34 та гладком'язового актину для визначення стану ендотелію артерій та м'язового шару. Патоморфологічні зміни в плацентах живонароджених при COVID-19 в обох групах характеризувалися ексудативним запаленням (плацентит) вираженість якого оцінювалася кількістю плюсів (від 1 до 5). Інтенсивність запальних змін зменшувалася зі збільшенням тривалості постковідного інтервала (проміжок часу від діагностування COVID-19 у вагітної до пологів). Ураження коронавірусом (SARS-CoV-2) напівстовбурових ворсин (I група) призводило до дисоційованого дозрівання плаценти, що характеризувалося локальною гіпоплазією термінальних ворсин, середня кількість яких в одному полі зору при збільшенні 400 у I групі склала 20,35 [11; 29], проти 25,0 [21; 29] у II групі, ($p_{1-2}=0,001$); що відмічалось у 58,8% (95%ДІ: 33,5%-81,9%); $p_{1-2}=0,005$. У роботі визначено механізм порушення формування хоріона при COVID-19 у вагітних на 33-40 тижнях гестації. На нашу думку COVID-19 до 35 тижня у вагітної призводить до ураження коронавірусом SARS-CoV-2 зрілих проміжних ворсин хоріона та неможливості формування від останніх термінальних ворсин, що є причиною виникнення плацентарної дисфункції (дисоційованого дозрівання плаценти). Це підтверджувалося достатньою кількістю*

термінальних ворсин в плацентах при COVID-19 після 35 тижня вагітності. В обох групах народження немовлят з високими балами за шкалою Апгар забезпечувалося компенсаторними механізмами плаценти та вогнищевістю запальних змін. Враховуючі вірогідність виникнення локальної гіпоплазії термінальних ворсин при COVID-19 у вагітної до 35 тижня клініцистам слід пам'ятати, що цей період є критичним по формуванню плаценти та по перинатальним втратам. Подальшого дослідження потребують плаценти при COVID-19 у I та II триместрах вагітності.

Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вагітність, плацента, ворсини хоріона.

Вступ

S-білок (Spike Protein) оболонки коронавірусу (SARS-CoV-2), збудника нової коронавірусної хвороби (COVID-19), зв'язується з рецептором (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) клітин багатьох органів. Зниженням рівня активності та концентрації ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (ACE2) у плаценті пояснюють бар'єрну функцію плаценти (Edlow et al., 2020). Незважаючи на це, існує вірогідність внутрішньоутробного інфікування та антенатальної загибелі плода при COVID-19 у вагітної (Gao et al., 2021; Jackson-Gibson et al., 2023; Sharps et al., 2020; Smithgall et al., 2020). Результати останніх досліджень свідчать, що COVID-19 до 35 тижня вагітності є фактором ризику внутрішньоутробної асфіксії плода, а після цього терміну жодного випадку антенатальної асфіксії не було виявлено (Савчук, 2023). Це спонукало нас провести патоморфологічне дослідження плаценти у термінах 33-40 тижнів гестації.

Мета

Визначити патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у вагітних на 33-40 тижнях гестації для встановлення механізмів формування порушень плацентарної функції до 35 тижня вагітності.

Матеріали і методи

Матеріал дослідження – 37 плацент живонароджених немовлят, жінок з клінічними проявами коронавірусної хвороби при даній вагітності, підтвердженої позитивним ПЛР тестом (визначення РНК SARS-CoV-2). Плаценти були отримані після поінформованої згоди у відділенні патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України у період з листопада 2020 по грудень 2021 років. Пла-

центи жінок з гестозами вагітних до групи дослідження не включалися.

Матеріал був розподілений на групи в залежності від терміну захворювання: I група – COVID-19 на 33-34 тижні, II група – COVID-19 на 35-40 тижні гестації. 36 немовлят народилися з високими балами (8-9) за шкалою Апгар та негативним ПЛР-тестом, незважаючи на те, що у 3 вагітних був важкий перебіг хвороби з пневмонією. Одна дитина була оцінена за шкалою Апгар 3-4 бали та мала позитивний ПЛР тест, клінічні прояви у матері були середньо-важкі. Перебіг коронавірусної хвороби у 19 вагітних був оцінений як легкий та середнє важкий у 15 жінок. Застосовувалися методи дослідження: макроскопічний, органометричний, мікроскопічний з фарбуванням гістологічними барвниками – гематоксиліном та еозином (ГЕ). Імуногістохімічний метод застосовували з використанням моноклональних антитіл до CD34 та гладком'язового актину для визначення стану ендотелію артеріол та м'язового шару. Ступінь вираженості прояву запальних змін оцінювалася від (+) до (+++++) в залежності від вираженості запального інфільтрату (кількість лейкоцитів та лімфоцитів в одному полі зору). Статистичний метод дослідження проводили з використанням пакету програм STATISTICA 8.0 (StatSoft, USA), серійний номер STA862D175437Q та MedStat серійний номер 85684586. Для оцінки різниці між порівнюваними середніми значеннями двох незалежних сукупностей при малих вибірках застосовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test). Рангові дані наведені у форматі медіана з нижнім та верхнім квантилями (Me [Q1; Q3]). Відмін-

ності вважали статистично значущими, якщо значення ймовірності було більше або рівне 95% ($p \leq 0,05$).

Результати

Досліджувалися плаценти при COVID-19 у матері на 33-40 тижнях гестації. При органоетричному дослідженні не було виявлено достовірної різниці у масі плацент ($p=0,43$), у I групі цей показник склав 592 [420; 800] та у II – 563 [390; 780].

При мікроскопічному дослідженні плацент I та II груп (таб. 1; рис. 1) виявлено хоріоамніоніт: $n=17$ (100% (95% ДІ: 89,4%-100%)) та $n=19$ (95% (95% ДІ: 80,3%-100%)); базальний децидуїт: $n=17$ (100% (95% ДІ: 89,4%-100%)) та $n=20$ (100% (95% ДІ: 90,9%-100%)), відповідно. Причому вираженість прояву запального процесу переважала у II групі. Ступінь вираженості прояву хоріоамніоніту у I групі оцінювалася (+) у 47% (95% ДІ: 22,9%-72%); (++) та (+++) по 23,5% (95% ДІ: 6,1%-47,8%); (++++) – 5,9% (95% ДІ: 0,0%-23,2%) проти (+) 45% (95% ДІ: 23,1%-68%); (++) 25% (95% ДІ: 8,2%-47,2%); (+++) та (++++) по 10% (95% ДІ: 0,8%-27,8%) та (+++++) – 5% (95% ДІ: 0,0%-17,9%) у II групі. Вираженість проявів базального децидуїту у I групі оцінювалася (+) у 17,6% (95% ДІ: 3,1%-40,6%); (++) – 47% (95% ДІ: 22,9%-72%); (+++) – 29,4% (95% ДІ: 9,7%-54,5%); (++++) – 5,9% (95% ДІ: 0,0%-23,2%) проти (+) 25% (95% ДІ: 8,2%-47,2%); (++) 35% (95% ДІ: 15,1%-58,1%); (+++) – 20% (95% ДІ: 5,2%-41,3%); (++++) – 15% (95% ДІ: 2,7%-34,9%) та (+++++) – 5% (95% ДІ: 0,0%-17,9%) у II групі. Причому достовірної різниці між групами не визначалося (таб. 2). У плацентах II групи виявлявся некроз ендотелію судин: $n=20$ (100% (95% ДІ: 90,9%-100%)), про що свідчило зниження експресії CD34 в ендотелії судин (рис. 1.В) у порівнянні з експресією CD34 в ендотелії у плацентах I групи (рис. 1.Г), де аналогічні некротичні зміни виявилися лише у 2 спостереженнях (11,8% (95% ДІ: 0,9%-32,6%)), $p_{1-2}=0,0001$; та у порівнянні з контролем (рис. 1.Д). Плаценти обох груп характеризувалися вогнищевими інфарктами з облітерацією міжворсинчастого простору фібриноїдом, збільшенням кілько-

сті синцитіальних вузликів; а також проліферативними змінами гладком'язових волокон у стінках артеріол стовбурових та напівстовбурових ворсин (рис 1.Е) зі звуженням просвіту в порівнянні до контрольної групи (рис. 1.Ж). Тромбози капілярів термінальних ворсин виявлялися у $n=5$ спостереженнях I групи – 29,4% (95% ДІ: 9,7%-54,5%) та $n=11$ випадках II – 55% (95% ДІ: 32%-76,9%); але достовірної різниці між групами не спостерігалось: $p_{1-2}=0,18$. У 10 спостереженнях I групи: 58,8% (95% ДІ: 33,5%-81,9%) спостерігалось дисоційоване дозрівання ворсин хоріона у вигляді вогнищевої гіпоплазії термінальних ворсин (рис. 1.А), яка не зустрічалася у плацентах II групи (рис. 1.Б); $p_{1-2}=0,005$. У I групі кількість термінальних ворсин в одному полі зору при збільшенні 400 склала 20,35 [11; 29], у II групі – 25,0 [21; 29]; $p_{1-2}=0,001$ (рис. 1.А, Б).

Обговорення

Дослідження плацент при COVID-19 у матері на 33-40 тижнях гестації обґрунтовано попередніми свідченнями науковців, які зазначали, що коронавірусна хвороба у матері до 35 тижня гестації є фактором ризику формування плацентарної недостатності та перинатальних втрат, тоді як захворювання на COVID-19 після цього терміну не призводило до антенатальної загибелі плода. У наших спостереженнях діти народилися з високими балами за шкалою Апгар та негативним ПЛР тестом, крім одного немовля (3 бали, ПЛР +). Групи були розподілені для порівняння структурних змін плаценти при COVID-19 у вагітних з 33 до 34 тижнів гестації (I група) та після 35 (II група). Слід відзначити, що у I групі постковідний інтервал (проміжок часу від діагностування COVID-19 до пологів) (Savchuk et al., 2021) був тривалішим: 5-6 тижнів, проти 1-4 тижні у II групі, чим пояснюється наявність проявів (переважання ексудативних або проліферативних змін) в залежності від фази запального процесу (Guchka et al., 2022). Коронавірус (SARS-CoV-2), потрапляючи у клітину пошкоджує ендотелій, що свідчить про наявність альтерації та ініціювання гострої фази захворювання, що проявлялося некро-

Таблиця 1. Патоморфологічні зміни плаценти при COVID-19 у матері на 33-40 тижнях вагітності

Групи	I (n=17)	II (n=20)	P (Mann-Whitney U-test)
Хоріоамніоніт	n=17 100% (95% ДІ: 89,4%-100%)	n=19 95% (95% ДІ: 80,3%-100%)	–
Інтервілузит	n=3 17,6% (95% ДІ: 3,1%-40,6%)	n=3 15% (95% ДІ: 2,7%-34,9%)	–
Вілузит	n=1 5,9% (95% ДІ: 0,0%-23,2%)	n=1 5% (95% ДІ: 0,0%-19,7%)	–
Базальний децидуїт	n=17 100% (95% ДІ: 89,4%-100%)	n=20 100% (95% ДІ: 90,9%-100%)	–
Облітерація просвіту артеріол	n=0 0,0% (95% ДІ: 0,0%-10,6%)	n=0 0,0% (95% ДІ: 0,0%-9,1%)	–
Проліферативні зміни в стінці артеріол	n=17 100% (95% ДІ: 89,4%-100%)	n=20 100% (95% ДІ: 90,9%-100%)	–
Некроз ендотелію артеріол	n=2 11,8% (95% ДІ: 0,9%-32,6%)	n=20* 100% (95% ДІ: 90,9%-100%)	$p_{1-2} < 0,01$
Тромбози капілярів термінальних ворсин	n=5 29,4% (95% ДІ: 9,7%-54,5%)	n=11 55% (95% ДІ: 32%-76,9%)	$p_{1-2}=0,18$
Збільшення кількості синцитіальних вузликів	n=17 100% (95% ДІ: 89,4%-100%)	n=20 100% (95% ДІ: 90,9%-100%)	–
Ангіоматоз термінальних ворсин	n=14 82,4% (95% ДІ: 59,4%-96,9%)	n=13 65% (95% ДІ: 41,9%-84,9%)	–
Інфаркти, облітерація міжворсинчастого простору	n=17 100% (95% ДІ: 89,4%-100%)	n=20 100% (95% ДІ: 90,9%-100%)	–
Гіпоплазія термінальних ворсин	n=10* 58,8% (95% ДІ: 33,5%-81,9%)	n=0 0,0% (95% ДІ: 0,0%-9,1%)	$p_{1-2}=0,005$

Примітка: * $p < 0,05$ (Mann-Whitney U Test) – статистична значущість відмінностей між групами; $p_{1-2}=0,005$ (гіпоплазія термінальних ворсин), $p_{1-2} < 0,01$ (некроз ендотелію), $p_{1-2}=0,18$ (тромбози капілярів).

тичними змінами у ендотелії судин (II група (100% (95% ДІ: 90,9%-100%)) проти I (11,8% (95% ДІ: 0,9%-32,6%)); $p_{1-2} < 0,01$. Зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу

відбувалося відновлення некротизованого ендотелію (рис. 1.Г). Прояви ексудативного запалення – плацентиту, виявлялися у плацентах обох груп. У II групі 16 випадків

Таблиця 2. Вираженість проявів хоріоамніоніта (ХА) та базального децидуїта (БД) у плаценті при COVID-19 у матері на 33-40 тижнях вагітності

	Ознаки	Вираженість проявів				
		+	++	+++	++++	+++++
Група I	ХА	n=8 47% (95%) ДІ: 22,9%-72%)	n=4 23,5% (95%) ДІ: 6,1%-47,8%)	n=4 23,5% (95%) ДІ: 6,1%-47,8%)	n=1 5,9% (95%) ДІ: 0,0%-23,2%)	n=0% (95%) ДІ: 0,0%-10,6%)
	БД	n=3 17,6% (95%) ДІ: 3,1%-40,6%)	n=8 47% (95%) ДІ: 22,9%-72%)	n=5 29,4% (95%) ДІ: 9,7%-54,5%)	n=1 5,9% (95%) ДІ: 0,0%-23,2%)	n=0 n=0% (95%) ДІ: 0,0%-10,6%)
	ХА	n=9 45% (95%) ДІ: 23,1%-68%)	n=5 25% (95%) ДІ: 8,2%-47,2%)	n=2 10% (95%) ДІ: 0,8%-27,8%)	n=2 10% (95%) ДІ: 0,8%-27,8%)	n=1 5% (95%) ДІ: 0,0%-17,9%)
	БД	n=5 25% (95%) ДІ: 8,2%-47,2%)	n=7 35% (95%) ДІ: 15,1%-58,1%)	n=4 20% (95%) ДІ: 5,2%-41,3%)	n=3 15% (95%) ДІ: 2,7%-34,9%)	n=1 5% (95%) ДІ: 0,0%-17,9%)
		$p_{1-2}=0,78$	$p_{1-2}=0,58$	$p_{1-2}=0,61$	$p_{1-2}=0,49$	$p_{1-2}=0,6$

Примітка: $p < 0,05$; (Mann-Whitney U Test) – статистична значущість відмінностей між групами

мали вираженість проявів від (+) до (+++) та 4 спостереження від (+++++) до (++++). I група: 16 випадків від (+) до (+++) та 1 спостереження – (++++). Вираженість запальних проявів згасала зі збільшенням тривалості постковідного інтервалу, між групами що досліджувалися різниця не була достовірною. Плацента у на 33-35 тижнях гестації набувала подальшого дозрівання, що проявлялося формуванням термінальних ворсин, джерелом росту яких є напівстовбурові ворсини. Ураження останніх (некроз ендотелію, тромбоз, проліферативні зміни гладком'язових волокон зі звуженням просвіту (Савчук, 2023; Guchka et al., 2022;], фібриноїдний некроз стромы, облітерація міжворсинчастого просвіту) призводило до дисоційованого дозрівання плаценти (локальна гіпоплазія термінальних ворсин) у I групі; $p_{1-2}=0,005$; тому кількість термінальних ворсин була менше ніж у II групі та склала 20,35 [11; 29];

$p_{1-2}=0,001$. У плацентах II групи термінальні ворсини вже є сформованими (середня кількість – 25 [21; 29]) та забезпечують адекватний плодово-плацентарний кровообіг. В обох групах наявні компенсаторні зміни у вигляді ангиоматозу термінальних ворсин, збільшення кількості синцитіальних вузликів.

Висновки

У роботі визначено механізм порушення формування хоріона при COVID-19 у вагітних на 33-40 тижнях гестації. На нашу думку COVID-19 до 35 тижня у вагітної призводить до ураження коронавірусом SARS-CoV-2 зрілих проміжних ворсин хоріона та неможливості формування від останніх термінальних ворсин, що є причиною виникнення плацентарної дисфункції (дисоційованого дозрівання плаценти). Це підтверджувалося достатньою кількістю термінальних ворсин в плацентах при COVID-19 після 35 тижня вагітності. В обох групах народження не-

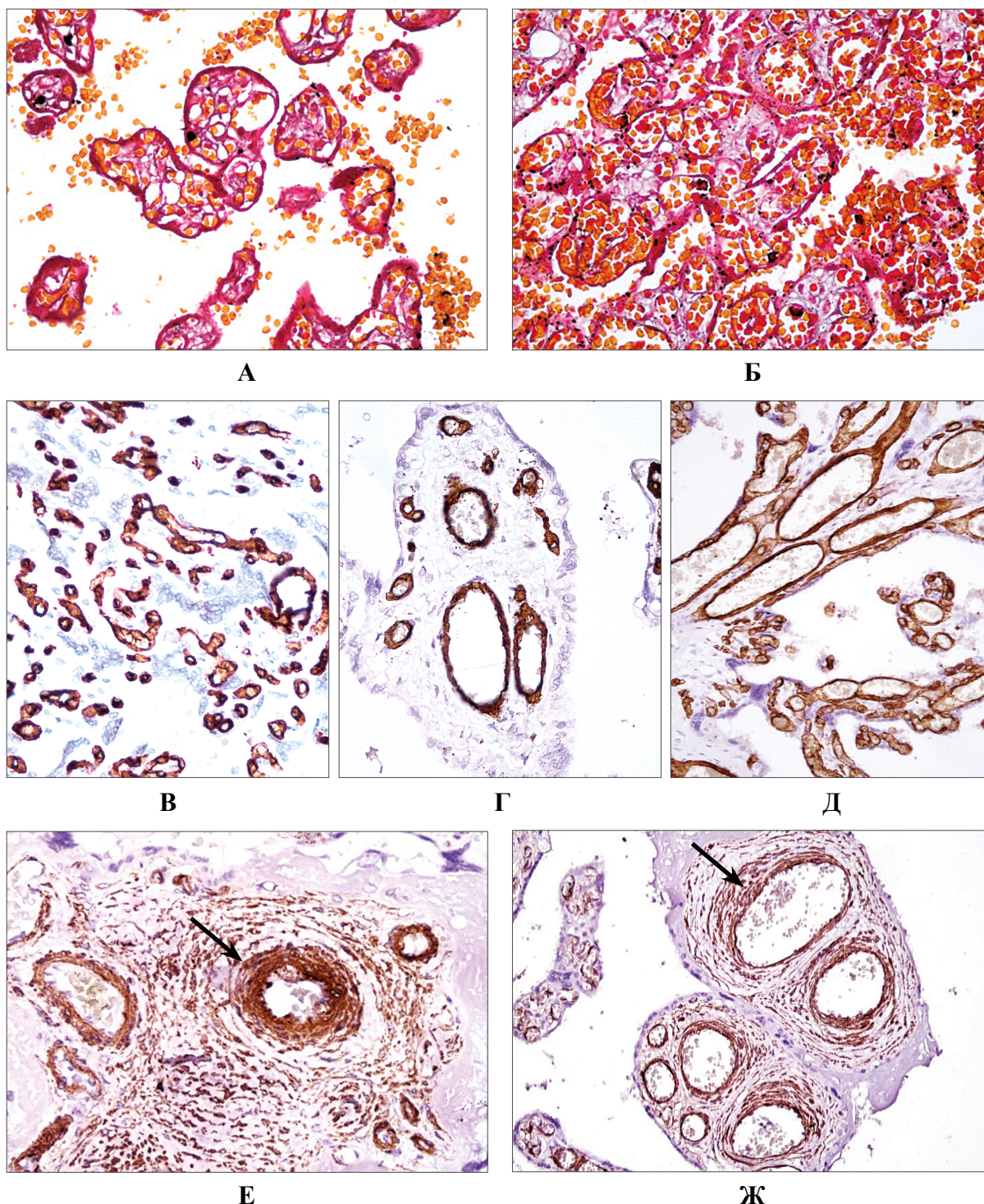


Рис. 1. Структурні зміни плацент при COVID-19 у матері. А, Б – термінальні ворсини плаценти на 40 тижнях гестації; А – COVID-19 у матері на 33 тижні, Б – COVID-19 у матері на 38 тижні, $\times 400$, ГЕ. В – експресія моноклональних антитіл до CD34 в ендотелії судин ворсин хоріона при COVID-19 у матері на 38 тижні гестації, $\times 400$. Г – експресія моноклональних антитіл до CD34 в ендотелії судин ворсин хоріона при COVID-19 у матері на 33 тижні гестації, $\times 400$. Д – експресія моноклональних антитіл до CD34 в ендотелії судин ворсин хоріона контрольної групи, $\times 400$. Е – експресія гладком'язового актину у стінці артеріоли напівстовбурової ворсини хоріона при COVID-19 у матері на 38 тижні гестації (стрілка), $\times 400$. Ж – експресія гладком'язового актину у стінці артеріол напівстовбурової ворсини хоріона не ураженої COVID-19 (плацента 2018 р.), $\times 400$.

мовлять з високими балами за шкалою Апгар забезпечувалося компенсаторними механізмами плаценти та вогнищевістю запальних змін. Враховуючі вірогідність виникнення локальної гіпоплазії термінальних ворсин при COVID-19 у вагітної до 35 тижня клініцистам слід пам'ятати, що цей період є критичним по формуванню плаценти та по перинатальним втратам. Подальшого дослідження потребують плаценти при COVID-19 у I та II триместрах вагітності.

Подяки

Завідувачу відділення патологічної анатомії НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України Жежері В.М. та лікарям: Чистяковій М.Б., Савостіковій Н.Л., Виставних О.В.

Фінансування

Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-7218-0253](https://orcid.org/0000-0002-7218-0253) (A, B, C, D, E, F) Savchuk Tetiana

[0000-0002-6821-0085](https://orcid.org/0000-0002-6821-0085) (A, E, F) Gychka Sergiy

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 article

ЛІТЕРАТУРА

Савчук, Т. В. (2023). Патоморфологічні зміни плаценти при антенатальній асфіксії плода, асоційовані з коронавірусною хворобою (COVID-19) у вагітних. *Reproductive Health of Woman*, 66(3), 44-51. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283322>

Edlow, A. G., Li, J. Z., Ai-ris, Y. C., Atyeo, C., James, K. E., Boatman, A. A., ... & Alter, G. (2020). Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. *JAMA network open*, 3(12), e2030455-e2030455. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455. PMID: 33351086; PMCID: PMC7756241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33351086/>

Gao, L., Ren, J., Xu, L., Ke, X., Xiong, L., Tian, X., ... & Yuan, J. (2021). Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. *Diagnostic Pathology*, 16, 1-11. PMID: 33441152; PMCID: PMC7806280.

Gychka, S. G., Brelidze, T. I., Kuchyn, I. L., Savchuk, T. V., Nikolaienko, S. I., Zhezhera, V. M., ... & Suzuki, Y. J. (2022). Placental vascular remodeling in pregnant women with COVID-19. *PloS one*, 17(7), e0268591. PMID: 35905056; PMCID: PMC9337689.

Jackson-Gibson, M., Diseko, M., Caniglia, E. C., Mayondi, G., Mabuta, J., Luckett, R., ... & Shapiro, R. L. (2023). Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Maternal Mortality and Infant Birth Outcomes in Botswana by Human Immunodeficiency Virus Status. *Obstetrics and gynecology*, 141(1), 135. PMID: 36701614; PMCID: PMC10462386.

Savchuk, T. V., Gychka, S. H., & Leshchenko, I. V. (2021). Pathomorphological changes of the placenta in coronavirus disease (COVID-19). *Pathologia*, 128-135. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.2.231461>

Sharps, M. C., Hayes, D. J., Lee, S., Zou, Z., Brady, C. A., Almoghrabi, Y., ... & Heazell, A. E. (2020). A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Placenta*, 101, 13-29. PMID: 32911234; PMCID: PMC7443324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32911234/>

Smithgall, M. C., Liu-Jarin, X., Hamele-Bena, D., Cimic, A., Mourad, M., Debelenko, L., & Chen, X. (2020). Third-trimester placentas of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-positive women: histomorphology, including viral immunohistochemistry and in-situ hybridization. *Histopathology*, 77(6), 994-999. PMID: 32692408; PMCID: PMC7405484. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692408/>

Pathomorphological changes of the placenta during coronavirus disease (COVID 19) in pregnant women at 33-40 weeks of gestation

Savchuk Tetiana, Gychka Sergiy

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Savchuk Tetiana,

E-mail: t.savchuk@nmu.ua; aritagloriosa@gmail.com

Abstract: *the results of recent studies indicate that COVID-19 in pregnant women up to the 35th week of gestation is a risk factor for intrauterine infection and antenatal asphyxia of the fetus. Therefore, the aim of our research was to determine the pathomorphological changes of the placenta during the coronavirus disease (COVID-19) in pregnant women at 33-40 weeks of gestation in order to establish the mechanisms of formation of placental function disorders up to the 35th week of pregnancy. The material of the study is 37 placentas of live-born babies of women with clinical manifestations of coronavirus disease during this pregnancy, confirmed by a positive PCR test (determination of SARS-CoV-2 RNA). Placentas were obtained after informed consent at the Department of Pathological Anatomy of the National Specialized Children's Hospital "Ohmatdyt" of Ukraine in the period from November 2020 to December 2021. Placentas of women with gestosis of pregnant women were not included in the study group. The material was divided into groups depending on the duration of the disease: Group I – COVID-19 at 33-34 weeks, Group II – COVID-19 at 35-40 weeks of gestation. 36 infants were born with high Apgar scores (8-9) and a negative PCR test, despite the fact that 3 pregnant women had a severe course of the disease with pneumonia. One child was assessed on the Apgar scale of 3-4 points and had a positive PCR test, the mother's clinical manifestations were moderate-severe. Research methods were used: macroscopic, organometric, microscopic with staining with histological dyes – hematoxylin and eosin (H&E). The immunohistochemical method was used using monoclonal antibodies to CD34 and smooth muscle actin to determine the condition of the endothelium of arterioles and the muscle layer. Pathomorphological changes in the placentas of live births with COVID-19 in both groups were characterized by exudative inflammation (placentitis), the severity of which was assessed by the number of pluses (from 1 to 5). The intensity of inflammatory changes decreased with the increase in the duration of the post-COVID interval (the time interval from the diagnosis of COVID-19 in a pregnant woman to delivery). Infection with a coronavirus (SARS-CoV-2) and damage to the intermediate villi led to dissociated villous maturation disorders in the placenta, which was characterized by local hypoplasia of terminal villi; the average number of which in one field of view at a magnification of 400 in group I was 20.35 [11; 29], against 25.0 [21; 29] in the II group, $p_{1-2} = 0.001$, which was noted in 58.8% (95% CI: 33.5%-81.9%), $p_{1-2} = 0.005$.*

In the work, the mechanism of disruption of chorion formation during COVID-19 in pregnant women at 33-40 weeks of gestation is determined. In our opinion, before the 35th week of pregnancy, COVID-19 causes the SARS-CoV-2 coronavirus to damage the mature intermediate villi of the chorion and the impossibility of formation from the last terminal villi, which is the cause of placental dysfunction (distal villous immaturity delay). This was confirmed by a sufficient number of terminal villi in placentas with COVID-19 after the 35th week of pregnancy. In both groups, the birth of babies with high Apgar scores was ensured by compensatory mechanisms of the placenta and focal inflammatory changes. Taking into account the probability of occurrence of local hypoplasia of terminal villi with COVID-19 in a pregnant woman up to 35 weeks, clinicians should remember that this period is critical for the formation of the placenta and for perinatal losses. Placentas with COVID-19 in the 1st and 2nd trimesters of pregnancy require further investigation.

Key words: [COVID-19](#), [SARS-CoV-2](#), [Pregnancy](#), [Placenta](#), [Chorionic Villi](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 613.888.151:303.621.34]:614.253.4 (477.411)(HMY)

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.127-135](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.127-135)

Received: January 10, 2024

Accepted: June 01, 2024

Аналіз вподобань студентів Національного медичного університету імені О.О. Богомольця до різних методів контрацепції та оцінка їх ефективності і зручності

Бойченко Ольга¹, Молоштан Софія¹, Зайченко Ганна², Гнатюк Валерія²

¹Студент медичного факультету № 1 НМУ імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна

²Кафедра фармакології НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Boichenko Olha

E-mail: bchnk.olha@gmail.com

Анотація: охорона репродуктивного здоров'я визнана однією з пріоритетних галузей охорони здоров'я відповідно до Резолюції Всесвітньої Асамблеї Організації Об'єднаних Націй, яка включає в себе комплекс профілактичних заходів та послуг, що спрямовані на благополуччя родин. Важливим методом планування сім'ї та збереження репродуктивного потенціалу населення шляхом попередження абортів і пов'язаних з ними ускладнень є контрацепція. Крім того, за даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, щодня реєструється більше 1 мільйону інфекцій, що передаються статевим шляхом, більшість з яких є асимптомними, проте можуть стати фактором розвитку як чоловічого, так і жіночого безпліддя. Контрацепція є загальновідомим фактором попередження ранньої вагітності, мертвонародженості та ускладнень, що пов'язані з захворюваннями, які передаються статевим шляхом. Саме тому, забезпечення репродуктивне здоров'я молоді є запорукою розвитку майбутнього здорового покоління. Метою роботи є вивчення обізнаності та ставлення здобувачів освіти різних спеціальностей та курсів Національного Медичного Університету імені О.О. Богомольця щодо методів контрацепції. Об'єктами дослідження були найпопулярніші методи і засоби контрацепції та відношення студентів НМУ імені О.О. Богомольця до них. Шляхом анонімного анкетування було досліджено ставлення студентства до таких методів контрацепції як: бар'єрний, перерваний статевий акт, метод «безпечних днів», фармакологічна контрацепція. Серед засобів фармакологічної корекції було оцінено ставлення респондентів до оральних контрацептивів, внутрішньоматкових систем, засобів посткоїтальної контрацепції, контрацептивних пластирів, імплантів та ін'єкцій. Респондентам було запропоновано оцінити ефективність і зручність наведених методів. За результатами анкетування визначено, що серед запропонованих методів респонденти найчастіше віддавали перевагу засобам бар'єрної контрацепції. Окрім того, було здійснено порівняння отриманих даних з результатами аналогічних іноземних досліджень, яке продемонструвало що студенти НМУ імені О.О. Богомольця мають упереджене ставлення та низький рівень довіри до деяких методів, які відповідно до протоколів Центру з контролю та профілактики захворювань США є високоефективними. Результати проведеного опитування обґрунтовують необхідність поширення інформації щодо доказових методів та нових засобів контрацепції їх переваг при застосуванні у студентської молоді.

Ключові слова: контрацепція, репродуктивне здоров'я, інформованість, статеве виховання.

Вступ

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) репродуктивне здоров'я – це стан фізичного, розумового і соціального благополуччя. Основними його характеристиками є здатність до: зачаття і виношування дітей, ведення статевого життя без ризику захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), успішної вагітності, пологів, виживання та здоров'я дитини, добробут матері, можливості планування наступних та попередження небажаних вагітностей (www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-04.8). За даними Центру Громадського здоров'я МОЗ України, показник штучного переривання вагітності на 1000 жінок репродуктивного віку в 2-3 рази більше ніж середнє значення в розвинутих країнах світу (www.phc.org.ua/news/scho-vartoznati-pro-reproduktivne-zdorovya). Однією із причин порушення репродуктивного захворювання є ЗПСШ, оскільки вони часто призводять до безпліддя, передчасного переривання вагітності і внутрішньоутробної патології. Крім того, в останні десятиріччя стрімко збільшується кількість розлучень в родинах після народження дитини, що становить 173163, або 3,6 на 1000 осіб (Маганова Т. В та ін., 2021). Таким чином, зростає кількість неповних сімей або родин, де один з батьків не є біологічним родичем дитині.

Збереження репродуктивного здоров'я є надзвичайно важливим завданням сучасної медицини. Контрацепція є ефективним методом забезпечення захисту від ЗПСШ та попередження небажаної вагітності. Наразі існує чимала кількість доступних, ефективних і безпечних протизаплідних лікарських засобів, що відповідають існуючим вимогам. Однак, дослідження Фонду народонаселення ООН демонструють, що 257 мільйонів жінок, які бажають уникнути вагітності, не використовують контрацептиви, побоюючись можливих побічних ефектів та довгострокового впливу на фертильність (www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-04.8). Саме тому поширення інформації про різноманітні засоби контрацепції та їх безпеку є пріоритетним напрямком статевих виховання, сексуальної освіти,

розширення знань суспільства про важливість використання контрацепції та різноманіття сучасних методів запобігання вагітності.

Обізнаність молоді в питаннях контрацепції є значущим фактором забезпечення репродуктивного здоров'я. Рівень усвідомленості студентства про можливі ризики відсутності контрацепції, важливість її застосування та заходи планування родини прямо корелює з показниками кількості небажаних вагітностей та захворюваності на ЗПСШ серед молоді (www.phc.org.ua/news/scho-vartoznati-pro-reproduktivne-zdorovya). На кафедрі фармакології НМУ імені О.О. Богомольця під час вивчення теми «Гормональні препарати» та «Лікарські засоби, що впливають на репродуктивну систему» студенти вивчають фармакологічні властивості гормональних і негормональних контрацептивів, детально розглядають особливості різних лікарських форм (таблетки, пластирі, імпланти, сперміциди топічної дії та ін.). Кожного року тема контрацепції розглядається на засіданнях студентського наукового гуртка кафедри, де обговорюються нові контрацептивні засоби та їх механізми дії, головні та плейотропні ефекти останніх. А отже і розуміння того наскільки саме студенти НМУ імені О.О. Богомольця є обізнаними щодо засобів контрацепції є важливим та актуальним.

Мета

Провести аналіз вподобань щодо методів контрацепції, що застосовують студенти НМУ імені О.О. Богомольця різних курсів та факультетів, оцінку їх ефективності та зручності.

Матеріали і методи

Дослідження проводилося методом анкетування, що є інструментом отримання первинної соціологічної інформації на основі вербальної комунікації. Опитування респондентів проводилось за допомогою Google форми (рис. 1) в період з 01.02.2024 по 14.02.2024 року, розробленої авторами та затвердженої після обговорення з фахівцями. У дослідженні приймали участь студенти НМУ імені О.О. Богомольця різних курсів та факультетів (n=200). Респондентам було запропоновано пройти анонімне опитування, яке

Загальна інформація:

1. Ваш факультет:
 M1
 M2
 M3
 ФПІЗСУ
 Медико-психологічний
 Стomatологічний
 Фармацевтичний
 Підготовки іноземних громадян
 Інше

2. Ваш курс:
 1
 2
 3
 4
 5
 Інтернатура
 Інше

3. Ваш вік:
 16-18
 19-21
 22-26
 Інший

Обізнаність молоді в питаннях контрацепції

1. Вкажіть які джерела Ви використовуєте для отримання інформації щодо методів контрацепції:
 Поради батьків
 Поради друзів
 В рамках університетських дисциплін
 Засоби масової інформації
 Інше

2. Які методи контрацепції Ви використовуєте?
 Засоби бар'єрної контрацепції (презервативи)
 Оральні контрацептиви
 Перерваний статевий акт
 Метод "безпечних днів"
 Внутрішньоматковий пристрій
 Контрацептивний пластир
 Гормональні імплантати та ін'єкції
 Засоби екстреної контрацепції
 Не використовую засоби контрацепції
 Не маю необхідності, адже не живу статевим життям

3. Чому Ви обрали саме цей метод/ці методи контрацепції?
Особиста відповідь
Застосування різних методів контрацепції, оцінка їх ефективності/зручності

4. Засоби бар'єрної контрацепції (презервативи):
 Чи використовуєте Ви цей метод контрацепції?
 Так Ні
 Наскільки ефективним Ви вважаєте даний метод контрацепції?
 Не ефективним
 Слабо ефективний
 Помірно ефективний
 Достатньо ефективний
 Високоефективний
 Наскільки зручним і комфортним Ви вважаєте наведений метод?
 Не зручний/комфортний
 Не дуже зручний/комфортний
 Зручний/комфортний
 Достатньо зручний/комфортний
 Цілоком зручний/комфортний
 Якщо Ви використовуєте презервативи, який вид Ви використовуєте?
 Латекс
 Поліуретан

5. Оральні контрацептиви:
 Чи використовуєте Ви даний метод контрацепції?
 Так Ні
 Якщо Ви ежисаєте оральні контрацептиви, вкажіть чи робите ви це за призначенням лікаря?
 Так
 Приймаю за порадою подруги
 Самоініціювання
 Наскільки ефективним Ви вважаєте даний метод контрацепції?
 Не ефективним
 Слабо ефективний
 Помірно ефективний
 Достатньо ефективний
 Високоефективний
 Наскільки зручним і комфортним Ви вважаєте наведений метод?
 Не зручний/комфортний
 Не дуже зручний/комфортний
 Зручний/комфортний
 Достатньо зручний/комфортний
 Цілоком зручний/комфортний
 Якщо Ви використовуєте внутрішньоматковий пристрій, якому типу ви надаєте перевагу?
 Гормональні
 Негормональні

8. Контрацептивний пластир
 Чи використовуєте Ви даний метод контрацепції?
 Так Ні

Цілоком зручний/комфортний
 Якщо Ви використовуєте оральні контрацептиви яким саме препаратом ви віддаєте перевагу?
 Комбіновані (естроген-гестагенні, КОК)
 Мікродози гестагенів (міні-під)
 Цестодайальні
 6. Перерваний статевий акт:
 Чи використовуєте Ви даний метод контрацепції?
 Так Ні
 Наскільки ефективним Ви вважаєте даний метод контрацепції?
 Не ефективним
 Слабо ефективний
 Помірно ефективний
 Достатньо ефективний
 Високоефективний
 Наскільки зручним і комфортним Ви вважаєте наведений метод?
 Не зручний/комфортний
 Не дуже зручний/комфортний
 Зручний/комфортний
 Достатньо зручний/комфортний
 Цілоком зручний/комфортний

7. Внутрішньоматковий спирали:
 Чи використовуєте Ви даний метод контрацепції?
 Так Ні
 Наскільки ефективним Ви вважаєте даний метод контрацепції?
 Не ефективним
 Слабо ефективний
 Помірно ефективний
 Достатньо ефективний
 Високоефективний
 Наскільки зручним і комфортним Ви вважаєте наведений метод?
 Не зручний/комфортний
 Не дуже зручний/комфортний
 Зручний/комфортний
 Достатньо зручний/комфортний
 Цілоком зручний/комфортний

9. Гормональні імплантати та ін'єкції
 Чи використовуєте Ви даний метод контрацепції?
 Так Ні
 Наскільки ефективним Ви вважаєте даний метод контрацепції?
 Не ефективним
 Слабо ефективний
 Помірно ефективний
 Достатньо ефективний
 Високоефективний
 Наскільки зручним і комфортним Ви вважаєте наведений метод?
 Не зручний/комфортний
 Не дуже зручний/комфортний
 Зручний/комфортний
 Достатньо зручний/комфортний
 Цілоком зручний/комфортний

10. Засоби екстреної контрацепції
 Чи використовуєте Ви даний метод контрацепції?
 Так Ні
 Наскільки ефективним Ви вважаєте даний метод контрацепції?
 Не ефективним
 Слабо ефективний
 Помірно ефективний
 Достатньо ефективний
 Високоефективний
 Наскільки зручним і комфортним Ви вважаєте наведений метод?
 Не зручний/комфортний
 Не дуже зручний/комфортний
 Зручний/комфортний
 Достатньо зручний/комфортний
 Цілоком зручний/комфортний

Рис. 1. Google форма «Ставлення студентів НМУ імені О.О. Богомольця щодо контрацепції»

складалося з 3 розділів. Перший розділ стосувався загальної інформації, в якій респонденти мали зазначити факультет і курс, на якому навчаються та вік.

Другий розділ був спрямований на встановлення рівня обізнаності студентів в питаннях сексуальної освіти та визначення найпопулярнішого методу контрацепції серед наведених в опитуванні. Дана частина також включала питання щодо джерел, які студенти використовують для вирішення питань сексуальної освіти, засоби контрацепції, яким надають перевагу респонденти та розгорнута відповідь для обґрунтування вибору відповідних методів. Питання третього розділу були спрямовані на з'ясування ставлення респондентів до окремих засобів контрацепції. Кожен з вищезазначених в опитуванні методів контрацепції було запропоновано оцінити на ефективність та комфортність у використанні, де останнє питання було не обов'язковим, адже певна частка опитованих ще не живе ста-

тевим життям, а отже не могли б об'єктивно оцінити даний аспект. Отримана інформація була статистично обчислена методами стандартної статистики за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel Windows 10. Під час дослідження використовували методи анкетування, аналізу, стандартизації та узагальнення.

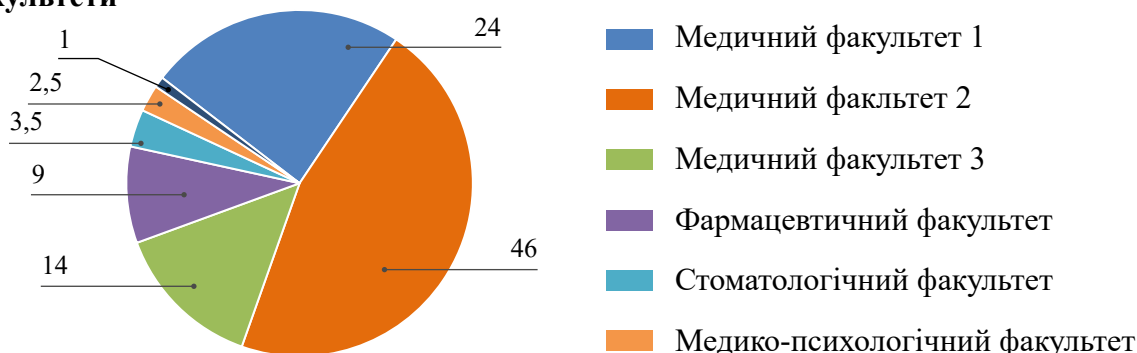
Результати

В анкетуванні прийняли участь 200 студентів НМУ імені О.О. Богомольця, які розподілилися за факультетами, курсом наступним чином (рис. 2).

Вік більшості респондентів варіює у межах 19-21 – 76,8%, 13,8 % мали вік 16-18 років, 9,4 % були віком 22-26 років.

Згідно з отриманими даними найпопулярнішим джерелом для здобуття інформації щодо методів контрацепції є засоби масової інформації – 158 респондентів (77,1%). На другому місці за популярністю поради батьків та друзів – так відповіли 26 респондентів

Факультети



Курс навчання

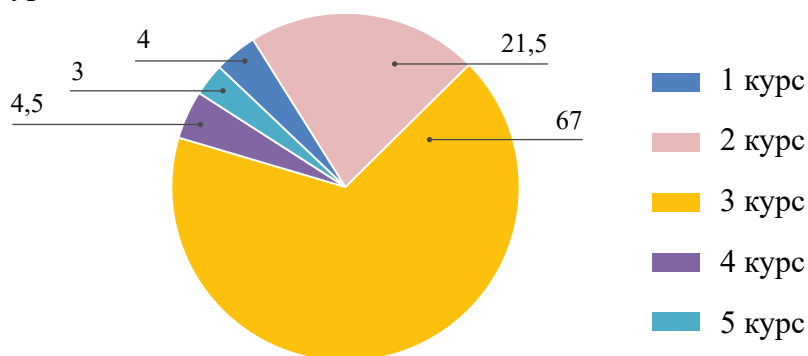


Рис. 2. Розподіл респондентів у відсотках за факультетами та курсами навчання

(6,8 %), на третьому наукові джерела та поради лікаря-гінеколога – 5 (2,4%).

При дослідженні популярності різних методів контрацепції загалом та в залежності від

року навчання і факультету були отримали наступні результати (табл. 1, табл. 2).

Наступним кроком дослідження було визначення довіри студентів до окремих методів

Таблиця 1. Найпопулярніші методи контрацепції серед студентів різних років навчання (абс. кількість)

Курси	БК*	КОК	ПСА	Метод «безпечних днів»	ВМС	КП	ГІ	ЕК	Не використовують засоби контрацепції	Не мають статевих зв'язків
Всього	140	32	24	15	1	1	6	10	6	45
1 курс	5	2								3
2 курс	35	5	3	5				2	4	8
3 курс	89	22	17	7	1	1	1	7	2	32
4 курс	7	3	4	3			5	1		
5 курс	4									2

Примітка: *БК – бар'єрна контрацепція (презерватив), КОК – комбіновані оральні контрацептиви, ПСА – перерваний статевий акт, ВМС – внутрішньоматкові системи, КП – контрацептивний пластир, ГІ – гормональні імпланти або ін'єкції, ЕК – засоби екстреної контрацепції.

** абсолютна сума усіх методів контрацепції, що була обрана студентами одного факультету або курсу може бути більша за абсолютну кількість респондентів, бо одна людина могла обирати декілька методів, які вона використовує

Таблиця 2. Найпопулярніші методи контрацепції серед студентів різних факультетів (абс. кількість)**

Факультети (кількість студентів)	БК*	КОК	ПСА	Метод «безпечних днів»	ВМС	КП	ГІ	ЕК	Не використовують засоби контрацепції	Не мають статевих зв'язків
Всього	140	32	24	15	1	1	6	10	6	45
Медичний 1 – 48	31	9	10	1				3	4	11
Медичний 2 – 92	71	14	8	9				4		20
Медичний 3 – 28	14	2	1	1	1		1	2	2	10
Медико-психологічний – 5	4	1	1							1
Фармакологічний - 18	12	2	4	2		1	5			2
ФПЛЗСУ – 2	2	2		1						
Стоматологічний – 7	6	2		1				1		1

Примітка: *БК – бар’єрна контрацепція (презерватив), КОК – комбіновані оральні контрацептиви, ПСА – перерваний статевий акт, ВМС – внутрішньоматкові системи, КП – контрацептивний пластир, ГІ – гормональні імпланти або ін’єкції, ЕК – засоби екстреної контрацепції.

** абсолютна сума усіх методів контрацепції, що була обрана студентами одного факультету або курсу може бути більша за абсолютну кількість респондентів, бо одна людина могла обирати декілька методів, які вона використовує

контрацепції за 5 бальною шкалою (рис. 4), де 5 балів – високоєфективний, цілком зручний/комфортний, 4 бали – достатньо ефективний, достатньо зручний/комфортний, 3 бали – помірно ефективний, зручний/комфортний, 2 бали – слабо ефективний, не дуже зручний/комфортний, 1 бал – неефективний, не зручний/комфортний.

Обговорення

Важливим аспектом збереження репродуктивного здоров’я є правильно підібраний метод контрацепції, який допомагає запобігти небажаній вагітності, народити бажаних дітей, регулювати перерви між вагітностями, контролювати вибір часу народження дитини в залежності від віку батьків та інших факто-

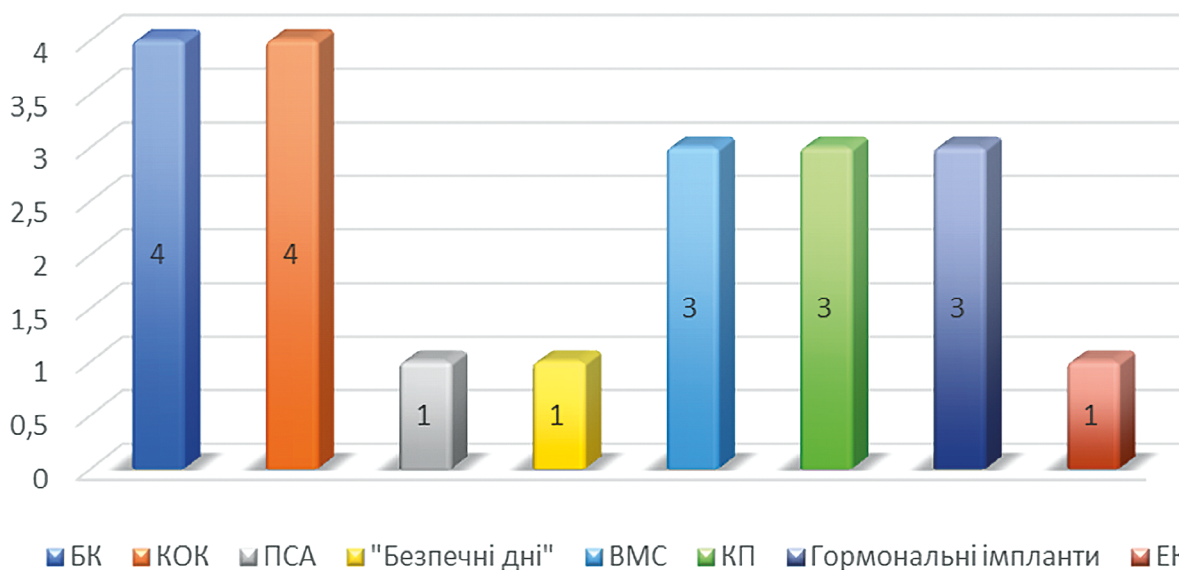


Рис. 4. Оцінка зручності та ефективності методів контрацепції

рів, визначити кількість дітей в сім'ї (www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_59_ykpm.pdf).

Формування високої обізнаності різних верств населення щодо контрацепції є актуальним завданням держави та лікарів різних спеціальностей. А отже вже починаючи із навчання у медичному університеті майбутнім лікарям і фармацевтам необхідно сформувати високий рівень знань щодо методів контрацепції, фармакологічних властивостей, особливостей застосування, можливих ризиків розвитку побічних реакцій та їх попередження.

Відповідно до результатів анкетування (табл. 1, 2) найпопулярнішим методом контрацепції серед опитуваних здобувачів освіти виявився метод бар'єрної контрацепції (БК). Презервативам віддало перевагу 140 респондентів, що становить 70% і співпадає з результатами аналогічних опитувань медичних університетів Бразилії, Турції та Сполучених Штатів Америки (Visnhieski J. S et al., 2023, Özer et al., 2022, Mann E. S B et al., 2024). На другому місці за популярністю були комбіновані оральні контрацептиви (КОК), яким надали перевагу 16,2% – 31 студент. Третє місце за популярністю серед опитаних отримав метод, який не є методом контрацепції, але, як ми бачимо, використовується сучасною молоддю – перерваний статевий акт, який обрали 14,2% (24 респонденти). Найменш популярними серед респондентів виявились такі методи як використання внутрішньоматкових систем (ВМС) – 1 студент, контрацептивний пластир (1 респондент), гормональні імпланти та ін'єкції (6 респондентів), що можна пояснити відсутністю у більшості студентів регулярно-го статевого життя.

При аналізі застосування методів контрацепції (табл. 1, 2) незалежно від року навчання та факультету найпопулярнішими були засоби бар'єрної контрацепції (презервативи). При цьому студенти 3-4 курсів також застосовують і високоефективні гормональні методи контрацепції, а саме – комбіновані оральні контрацептиви, контрацептивний пластир, гормональні імпланти та ін'єкції тощо.

Визначення найпопулярнішого методу контрацепції серед студентів різних факультетів продемонстрував наступні результати: серед студентів медичного факультету № 1 найпоширенішими методами контрацепції були засоби БК, «перерваний статевий акт» (ПСА) та гормональна контрацепція КОК – 65, 21, 19 % відповідно. Студенти медичного факультету № 2 окрім вищезазначених методів (БК – 77%, КОК – 15%, ПСА – 7%) обирали метод «безпечних днів» – 10%. По 3 % респондентів 3 медичного факультету окрім вищеперерахованих методів обирали також використання ВМС, гормональних імплантів та ін'єкцій. Медико-психологічний, фармацевтичний, стоматологічний та факультет підготовки лікарів для збройних сил України не були найчисленнішими в нашому дослідженні, тому і результати опитування серед студентів даних спеціальностей були доволі схожими. Найпопулярнішими методами було обрано засоби бар'єрної та КОК.

Дуже важливими факторами, що впливають на вибір того чи іншого методів контрацепції є розуміння ефективності та довіри до певного метода. За результатами анкетування (рис. 4) достатньо ефективними та зручними (4 бали із 5) студенти вважають бар'єрну контрацепцію і КОК. Як перевагу використання презервативів вони відзначали «надійність, зручність, простоту у використанні, попередження передачі ЗПСШ». Серед недоліків було виокремлено «необхідність мотивації до використання під час кожного статевого акту та зниження еректильної чутливості».

Оральні контрацептиви впевнено лідирують серед методів планування сім'ї як найбільш розповсюджені у світі (близько 100 млн. жінок сьогодні застосовують їх постійно). КОК визнані високоефективними та безпечними засобами контрацепції за умови відсутності протипоказань та дотримання режиму прийому. Особливу цінність для лікарів та пацієнток мають лікувально-профілактичні, онкопротекторні властивості гормональних контрацептивів (www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_59_ykpm.pdf), що співпадає і з думкою студентства НМУ імені О.О. Богомольця, які серед переваг зазначили високу ефективність, усунення альгодисменореї, що найчастіше ставало причиною

призначення опитуваним даних препаратів лікарем-гінекологом, а також можливість комбінації з іншими методами контрацепції. Серед їх недоліків респондентами було відзначено можливі побічні реакції у вигляді, наприклад, набору ваги, потребу вживати препарати щодня у чітко наведений час та відсутність захисту від ЗПСШ. Крім того, у рамках розгляду даного методу контрацепції респондентам було запропоновано обрати яким саме гормональним контрацептивом вони віддають перевагу: 93,4% опитуваних схильються до КОК, а 6,6% до застосування мікродоз гестагенів; 86,6% приймають гормональні контрацептиви за призначенням лікаря-гінеколога, а 13,4% через самопризначення або за порадою друзів.

При проведенні опитування несподіваними стали результати щодо достатньо високих відсотків (табл. 1, 2) використання методів «перерваного статевих акту» – 12 % та «безпечних днів» – 7,5 %, які не відносяться до доказових методів контрацепції, мають незначні переваги та численні недоліки. Але з іншого боку позитивним було то, що ефективність та зручність цих методів студенти оцінили на 1 з 5 балів – неефективний, не зручний (рис. 4). Аргументами щодо використання цих методів були – відсутність побічних ефектів, економічність, зручність. Як недоліки респонденти зазначили наступне: «не гарантує від ЗПСШ і небажаної вагітності».

Внутрішньоматкові системи, контрацептивний пластр, гормональні імпланти та ін'єкції були оцінені респондентами на 3 з 5 балів за ефективністю та зручністю (рис. 4), що скоріш за все пов'язано із недостатньою обізнаністю щодо цих методів контрацепції, а також більш часте їх призначення лікарями-гінекологами у більш дорослому віці. В анкеті студенти серед основних мінусів вказували про «гормональний вплив внутрішньоматкових систем та імплантів». Проте центр з контролю та профілактики захворювань США, ставить ефективність контрацептивних пластрів на один рівень з оральними контрацептивами. При використанні даного методу наступало від 6 до 12 вагітностей на 100 досліджуваних (Li W. et al., 2022). Ефективність та зручність у використанні засобів для посткоїтальної кон-

трацепції також отримали невисокі оцінки від опитуваних. Така рецензія пов'язана з тим, що таблетки екстреної контрацепції не можуть бути базисним методом та мають часові обмеження з відповідним зниженням ефективності унеможливлення небажаної вагітності (Leon-Larios F. et al., 2020) про що добре інформовані студенти, починаючи з 3 курсу, після вивчення даної групи препаратів на заняттях з фармакології. Крім того, велике значення має спектр побічних реакцій після застосування контрацептивів, серед яких нудота, болі в нижній частині живота, головний біль, стомлюваність, запаморочення, напруженість молочних залоз, пронос, порушення менструального циклу (Rudzinski P. et al., 2023).

Висновки

Аналіз опитування студентів НМУ імені О.О. Богомольця щодо їх вподобань методам контрацепції виявив наступне:

1. Студенти НМУ імені О.О. Богомольця різних курсів і факультетів в цілому обізнані з питань контрацепції та їх ефективності. Разом з тим вони використовують, як високоефективні доказові методи контрацепції, так і недоказові ненадійні методи (перерваний статевий акт).

2. Найбільш поширеним методом контрацепції серед студентів є засоби бар'єрної контрацепції (з використанням латексних презервативів), що обумовлено їх доступністю, легкістю у використанні та надійним захистом від ранньої вагітності та захворювань, що передаються статевим шляхом.

3. Найбільш ефективними і зручними, за думкою студентів, засобами попередження небажаної вагітності та захворювань, що передаються статевим шляхом, є методи бар'єрної контрацепції та гормональні контрацептиви (комбіновані оральні контрацептиви).

4. Спостерігається прямий зв'язок між застосуванням певних методів контрацепції студентами та курсом навчання: чим вище курс навчання, тим більше методів ефективною контрацепції вони використовують, включаючи такі як гормональні комбіновані оральні контрацептиви, внутрішньоматкові системи, гормональні імпланти та пластри (трансдермальні системи).

Фінансування

Дане дослідження не мало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів:

[0009-0004-1071-248X](https://orcid.org/0009-0004-1071-248X) (B, C, D) Boichenko Olha

[0009-0006-3860-1444](https://orcid.org/0009-0006-3860-1444) (B, C, D) Moloshtan

Sophia

[0000-0002-3506-4800](https://orcid.org/0000-0002-3506-4800) (A, C, E, F) Zaychenko

Ganna

[0000-0002-5764-3600](https://orcid.org/0000-0002-5764-3600) (A, C, D, E) Hnatiuk

Valeriia

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 article

ЛІТЕРАТУРА

Douglass, K. M., Niino, C., Bryan, K., Kwan, L., & Sridhar, A. (2022). Contraception e-learning for medical students. *BMJ sexual & reproductive health*, 48(3), 231–232. <https://doi.org/10.1136/bmj.srh-2021-201401>

Leon-Larios, F., Gutiérrez Ales, J., Puente Martínez, M. J., Correa Rancel, M., Lahoz Pascual, I., Silva Reus, I., & Quílez Conde, J. C. (2022). Results of the National Contraception Survey Conducted by Sociedad Española de Contracepción (2020). *Journal of clinical medicine*, 11(13), 3777. <https://doi.org/10.3390/jcm11133777>

Li, W., Chen, J. Y., Terry, R. N., Tang, J., Romanyuk, A., Schwendeman, S. P., & Prausnitz, M. R. (2022). Core-shell microneedle patch for six-month controlled-release contraceptive delivery. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 347, 489–499. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.04.051>

Mann, E. S., McLennan, J. A., & Broussard, K. (2024). U.S. college students' perspectives on contraception and abortion post-Dobbs: the influence of socioeconomic privilege and gender inequity. *Frontiers in public health*, 11, 1274154. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1274154>

Özer, B., & Yaman-Sözbir, (2022). Evaluation of the impact of humor used in contraception education on the attitudes of university students towards contraceptive methods. *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*, 27(3), 247–252. <https://doi.org/10.1080/13625187.2022.2026324>

Rudzinski, P., Lopuszynska, I., Pazik, D., Adamowicz, D., Jargiello, A., Cieslik, A., Kosieradzka, K., Stanczyk, J., Meliksetian, A., & Wosinska, A. (2023). Emergency contraception - A review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 291, 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.035>

The WHO: Reproductive health strategy to accelerate progress towards the attainment of international development goals and targets www.who.int/publications/i/item/WHO-RHR-04.8

Visnhieski, J. C., Senesi, L. G., Fraga, F. S., & Amaral, V. F. D. (2023). The use of contraceptives and their nutritional impact on medical students. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 69 (suppl 1), e2023S119. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.2023S119>

Маганова, Т. В., Ткаченко, Н. О., Маганова, Т. В., & Ткаченко, Н. А. (2021). Дослідження ступеня обізнаності споживачів щодо підбору контрацептивів у процесі планування сім'ї.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Планування сім'ї» www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_59_ykpm.pdf

Центр громадського здоров'я МОЗ України: Що варто знати про репродуктивне здоров'я www.phc.org.ua/news/scho-varto-znati-pro-reproduktivne-zdorovya

Study of awareness and attitude of students of the Bogomolets national medical university to contraception

Boichenko Olha¹, Moloshtan Sophia¹, Zaychenko Ganna², Hnatiuk Valeriia²

¹Student of the Medical Faculty №1 of the Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Boichenko Olha

E-mail: bchnk.olha@gmail.com

***Abstract:** reproductive health care is recognised as one of the priority areas of health care in accordance with the United Nations World Assembly Resolution, which includes a set of preventive measures and services aimed at the well-being of families. Contraception is an important method of family planning and preserving the reproductive potential of the population by preventing abortions and related complications. In addition, according to the World Health Organisation, more than 1 million sexually transmitted infections are reported every day, most of which are asymptomatic but can be a factor in the development of both male and female infertility. Contraception is a well-known factor in preventing early pregnancy, stillbirths and complications associated with sexually transmitted diseases. That is why ensuring the reproductive health of young people is the key to the development of a healthy future generation. The aim of the study is to investigate the awareness and attitudes of students of different specialities and courses of the Bogomolets National Medical University towards contraceptive methods. The objects of the study were the most popular methods and means of contraception and the attitude of NMU students towards them. The anonymous questionnaire survey examined the attitude of students to such methods of contraception as: barrier contraceptives, interrupted intercourse, the method of "safe days", pharmacological contraception. Among the pharmacological methods, the respondents' attitudes towards oral contraceptives, intrauterine devices, postcoital contraception, contraceptive patches, implants and injections were assessed. Respondents were asked to assess the effectiveness and convenience of these methods. The survey results showed that the level of students' awareness of basic contraceptive methods was quite high. Among the proposed methods, respondents most often preferred barrier contraception. In addition, the data obtained was compared with the results of similar foreign studies, which showed that NMU students have a biased attitude and low level of trust in some methods that are highly effective according to the US Centers for Disease Control and Prevention protocols. The results of the survey substantiate the need to disseminate information about evidence-based methods and new contraceptive methods and their benefits when used among student youth.*

Keywords: [Contraception](#), [Reproductive Health](#), [Health](#), [Awareness](#), [Sex Education](#).



Copyright: © 2024 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.74-071.4:615.825]-057.36

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.136-144](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.136-144)

Received: February 05, 2024

Accepted: May 23, 2024

Обґрунтування використання інноваційних засобів фізичної терапії у військовослужбовців ЗСУ із міофасціальним больовим синдромом внаслідок довготривалого використання засобів індивідуального бронезахисту

Данько Дарина¹, Юденко Оксана²

¹Аспірант 1 курсу, кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м. Київ, Україна

²Кандидат педагогічних наук, доцент кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Danko Daryna

E-mail: genuine.beautiful@gmail.com

Анотація: на сучасному етапі розвитку системи охорони здоров'я усвідомлення патології болю як типової проблеми різних верств населення, приводить нас до розуміння того, що значне місце у його формуванні та розвитку відводиться теорії психогенного відновлення, досліджується з боку психосоматичної медицини та потребує комплексного терапевтичного втручання. Одним із основних факторів є різниця в реакції її силі, або відсутності больового синдрому через емоційну напругу, в різних частинах тіла. В умовах повномасштабного вторгнення росії великого значення набуває питання корекції та відновлення фізичного та функціонального стану опорно-рухового апарату військовослужбовців із міофасціальним больовим синдром, зокрема який виникає внаслідок довготривалого використання засобів індивідуального бронезахисту. З позицій сьогодення міофасціальний больовий синдром характеризується наявністю специфічного м'язового болю. Біль іноді іррадіює в іншу частину тіла, не співпадаючи із безпосереднім його джерелом. Для больового синдрому характерним є наявність тригерних точок – локалізованої гіперчутливої смуги в м'язі або фасції, які здатні відтворювати специфічний біль під час пальпаторного дослідження. Відповідно, це потребує застосування ефективних засобів комплексної фізичної терапії, як класичних, так і інноваційних, які дозволять максимально якісно відновити працездатність та боєздатність особового складу після виконання завдань за призначенням або вирішення щоденних професійних завдань в екстремальних умовах. Вважаємо важливим підвищення рівня теоретичної обізнаності про сучасні засоби фізичної терапії. Це сприятиме кількісному та якісному зменшенню проявів болю в процесі подолання його наслідків різної локалізації у військовослужбовців внаслідок довготривалого використання засобів індивідуального бронезахисту.

Ключові слова: військовослужбовці, міофасціальний больовий синдром, інноваційні засоби, фізична терапія, якість життя, відновлення, засоби індивідуального бронезахисту.

Вступ

Проблематика больового синдрому як суспільної проблеми давно відома, адже це спричиняє чималі економічні та суспільні збитки з огляду на фізичну та емоційну непрацездатність що нею викликана. Доведено що біль є мультисциплінарною проблемою, а отже не може розглядатись тільки з одного фізичного чи анатомічного ракурсу, суттєвим є вплив психічного стану та емоційної релевантності. Беручи до уваги результати досліджень МОЗ України за останні 5 років частка захворювань опорно-рухового апарату (ОРА) у різних верств населення можемо констатувати, що прояви болу різної локалізації зустрічаються у 8 із 10 дорослих-пацієнтів. Статистично доведено, що наразі відбувається значне «омолодження хвороб», тобто вік пацієнтів з больовими станами хребта став набагато меншим ніж 10-15 років назад (В. Осіпов, 2010; Д. Данько, 2022; О. Юденко, 2024; G. Pendlebury та ін., 2021).

Підсумовуючи, міофасціальний больовий синдром (МФБС) як патологія м'язів і фіброзних структур є проблемою, яка часто зустрічається. За новими даними у віці 25-55 років у 15-80% працездатного населення зустрічається МФБС як ускладнення при деструктивно-дегенеративних змінах тканин хребта. Варто зазначити, що на частоту прояву також впливає рід діяльності пацієнтів, таким чином у певних професіях відсоток проблеми сягає 40-90%.

МФБС в роботах фахівців-практиків описується як неспецифічний больовий синдромом, що є наслідком хронічного болу у фасції та поперечносмугастих м'язах у будь яких ділянках тіла. Також існує думка, що основна причина МФБС є формування тригерних точок (локалізованих хворобливих ущільнень у ділянці уражених м'язів) та дисфункція м'язів. З огляду на досліджену літературу можна сказати, що наявності м'язового спазму недостатньо для характеристики МФБС має бути стійкий гіпертонус та наявність тригерних точок (ТТ).

Психо-емоційний портрет даних пацієнтів включає в себе високу невротизацію та тривожність, депресивність та соціальну залежність. Зазначимо, що психологічний тиск є більш впливовим на ранні етапи перебігу

захворювання, відповідно при стійкості больового синдрому зростає психологічна ригідність та пасивний гнів.

Мета

Систематизувати та охарактеризувати знання про особливості перебігу міофасціального больового синдрому та описати засоби фізичної терапії сучасних комплексних терапевтичних програмах реабілітантів.

Матеріали та методи

Був проведений ретельний пошук та аналіз інформаційних джерел, який дозволив нам здійснити вичерпний огляд традиційних та інноваційних методів та засобів лікування осіб із міофасціальним больовим синдромом в різних локаціях. Пошук охоплював бази даних PubMed, Ovid і Google Scholar, із використанням таких ключових термінів, як «міофасціальний біль» разом із «емоційним стресом» або «м'язовим болем». Пріоритет надавався контрольованим дослідженням, а потім обсерваційним.

Враховуючи значні клінічні збіги, які спостерігається між розладами ОРА, включаючи фіброміалгію, біль у м'язих тканинах, що спричиняють дисфункцію м'язів, головний біль та напруження (навіть в стані відносного спокою), підходи до лікування, визнані ефективними для цих асоційованих синдромів, також можуть бути застосовані під час терапевтичних та реабілітаційних втручань у пацієнтів із МФБС різної локалізації. За відсутності офіційного затвердженого клінічного протоколу з позицій сьогодення, можемо зазначити, що існують певні відмінності щодо визначення ефективності та використання конкретного засобу ФТ при МФБС. Авторами щодо кожного методу ФТ та ФСР було зібрано та узагальнено відповідні інформаційні відомості та дослідження з достатнім рівнем доказів, які стали основою для надання клінічних рекомендацій фахівцям галузі «Охорона здоров'я». Можемо констатувати, що діагностичні критерії МФБС можуть відрізнятися за різними даними, тому слід бути коректними та об'єктивними, під час формулювання висновків щодо ефективності застосування різних методів ФТ та ФСР (Т. Джола, 2021; О. Юденко, 2024).

Результати

Оскільки МФБС є поширеною проблемою у людей працездатного віку, в даній статті досліджується цей синдром, зокрема його особливості, симптоми, причини та діагностика. Значна увага приділяється взаємозв'язку фізичного болю та стану психіки у хворих на цей синдром. Взаємозв'язок міофасціального больового синдрому та психічного стану досліджували такі вчені як В. Осіпов (2010), Ugli, T., Alimurodovich, K. та ін. (2023); Duarte, Felipe C. та ін. (2023). Основним проблемним питанням попередніх досліджень ми вбачаємо відсутність у них прикладів типових протоколів терапевтичного та реабілітаційного втручання. Відповідно, ми вважаємо, що розробка підходу, який ґрунтується на засадах використання методу сухої голки, масажу з IASTM та кінезіотерапії відповідатиме задачі виправлення означених нами прогалин. Це дозволить пришвидшити отримання терапевтичного ефекту лікування та зменшить витрати на одного пацієнта. Зазначимо, що створення стандартизацію протоколу діагностики що включає в себе і психологічний аспект стану пацієнта, дозволить більш якісно та ефективно впроваджувати мультидисциплінарний підхід.

Водночас розглядаються особливості фізичної терапії, яка є ефективним підходом до лікування МФБС. Описуються різні засоби та методи фізичної терапії та їх вплив на фізичний біль, на психо-емоційний стан пацієнтів. Результати дослідження допомагають краще розуміти, діагностувати та лікувати МФБС у людей працездатного віку (особливо 20-45 років), зокрема у військовослужбовців ЗСУ після виконання завдань за призначенням в екстремальних умовах.

За дослідженнями (Т. Джола; 2021) підвищення тонусу всього м'яза відбувається за рахунок ослаблення гальмівних процесів в умовах постійної патологічної диференціації. У патогенезі артеріальної гіпертензії беруть участь як локальні спинномозкові сегментарні механізми, так і надсегментарні структури, включаючи еферентні низхідні шляхи: ретикулоспинальний, руброспинальний і пірамідний.

Розвиток м'язових спазмів може також включати залучення симпатичних зв'язків з вегетативною нервовою системою через так званій вісцерально-соматичний рефлекторний механізм. У спастичних м'язах погіршується перфузія і виникає гіпоксія з вивільненням медіаторів запалення та активацією ноцицепторів. Крім того, недостатнє розслаблення м'язового каркаса може призвести до розвитку локалізованої гіпертензії. З часом локалізовані гіпертензивні зони розвивають специфічні ТТ, що містять кілька сенсibiliзованих областей, включаючи одне або більше сенсibiliзованих нервових закінчень (He, P та ін.; 2023).

Разом ці дослідження вказують на те, що синдром може також виникати внаслідок дисфункції одних сегментів міжхребцевого суглоба і гіпермобільності інших, що призводить до стимуляції больових рецепторів і вторинних рефлекторних м'язових спазмів. Це знову викликає біль, яка, в свою чергу, ще більше посилює спазми. Цей механізм перетворюється на своєрідне замкнуте коло: біль – м'язовий спазм – біль. Розривання цього кола, його ефективна, пролонгована корекція та відновлення постає актуальним питанням саме для військовослужбовців, зокрема тих хто виконує щоденно завдання за призначенням в екстремальних умовах (О. Юденко, А. Федчук; 2023). Саме там це стає запорукою збереження не лише власного життя, а також і життя та здоров'я підпорядкованого особового складу – від того наскільки військовослужбовець приймає оперативно, ефективно, точно та якісно рішення залежить дуже багато в умовах ведення бойових дій. На нашу думку, використання відновлювальних (мобільних реабілітаційних засобів), набуває першочергового значення (Д. Данько, О. Юденко, 2022). Це дозволить військовослужбовцям ЗСУ зменшувати наслідки впливу довготривалого використання бронезахисту, оптимізувати функціональний стан м'язів ОРА верхніх та нижніх кінцівок, хребта. О. Юденко (2022) наголошує на необхідності здійснення теоретичного та практичного навчання щодо застосування означених засобів здійснюється нами на сьогодні як в офф-лайн форматі під

час бойових злагоджень так і в дистанційному форматі, за індивідуальним запитом військово-службовців ЗСУ, різних підрозділів.

МФБС може проявлятися під час спортивних травм через м'язову асиметрію, дисбаланс, порушення постави, вторинні повторні травми та надмірні тренувальні навантаження. Сучасні дані підтверджують теорію про те, що МФБС виникає внаслідок надмірного навантаження на м'язи, зокрема через ексцентричне перевантаження та концентричні скорочення від субмаксимальних до максимальних. Критичним фактором МФБС є локалізована ішемія, яка призводить до тривалого вивільнення різних медіаторів запалення в м'язовій тканині внаслідок зниження рН (Fernández-de-las-Peñas, César та інші, 2023).

У сукупності ці дослідження підтверджують думку про те, що МФБС є поліетіологічним розладом, основними причинами якого є: 1) перевантаження окремих скелетних м'язів через надмірне навантаження в нефізіологічних умовах через аномальну будову скелета (різна довжина ніг, плоскостопість, деформація тазу та інші стани організму); 2) поганий баланс м'язового навантаження через специфіку пологів і порушення постави; 3) переохолодження; 4) психічні фактори (хронічний стрес, тривога, психоемоційне перевантаження з напругою м'язів).

Симптоми МФБС на думку фахівців включають: 1) біль, який описується як глибокий ниючий, пульсуючий, стискаючий, жорсткий або нагадує біль; 2) тригерні точки (невелика шишка, вузлик або вузол у м'язі, який викликає біль під час дотику, а іноді й без дотику); 3) чутливі або болючі м'язи; 4) слабкість в уражених м'язах; 5) зменшення діапазону рухів в уражених областях (наприклад, ви можете бути не в змозі повністю повернути плече) (Ugli T.A.A. та інші, 2023).

Пацієнти з МФБС часто мають супутні проблеми зі здоров'ям, що іноді є наслідками стану або супутніми проблемами що посилюються внаслідок синдрому. Найпоширенішими проявами цієї проблеми є такі ознаки як: головний біль; порушення тривалості та якості сну; поява та посилення таких станів як тривога, депресія, апатія, різкі зміни настрою,

панічні атаки, тощо; констатація відчуття втоми (іноді навіть хронічної втоми – з констатацією «я не відчуваю, що відпочив, хоча зараз немає звичного навантаження»). Військовослужбовці, що перебувають на реабілітації в центрах «Recovery» констатують, що вони тривалий час «звикають» до умов відносного спокою, тиші, знаходження в безпеці, захищеності. Тільки після того, коли вони усвідомлюють і відчувають це, реабілітаційний вплив має більш ефективний та значний результат, а військовослужбовці ЗСУ бачать об'єктивні результати динаміки впровадження індивідуальної програми реабілітації (за всіма вимірювальними тестами та шкалами), констатують показники щодо відновлення організму, вчаться самостійно оцінювати вплив застосованих засобів фізичної терапії (О. Юденко, А. Федчук, 2023; 2024).

Крім основних причин виникнення МФБС, може бути тривале перебування в незручній позі; нерегулярні фізичні навантаження, гіподинамія; фізичні або спортивні перевантаження у людей, які ведуть малорухливий спосіб життя; дегенеративно-дистрофічні зміни хребта; рефлекторне напруження при патологіях внутрішніх органів; різкі рухи (Fricton, 2016).

Крім численних клініко-функціональних проявів у пацієнтів з гострим і хронічним болем у різних частинах тіла чільне місце посідають розлади емоційно-афективної сфери, інтегративною оцінкою яких є самопочуття, настрої і психічний тонус. Ці психічні прояви певною мірою можна розглядати як основні форми психічних реакцій людини. Така інтегративна оцінка показників самопочуття, активності та настрою відображає найбільш значущі сторони психічної діяльності, які є достатньо стійкими, водночас є надійним критерієм оцінки психічного стану на момент дослідження. У процесі нормальної життєдіяльності людини між цими показниками існує певна залежність. Оптимальний стан настрою сприяє достатній активності, кожен з цих показників впливає на формування самопочуття. Однак стан здоров'я впливає на рівень активності і настроїв. Між показниками самопочуття, активності та настрою існує внутрішній

глибокий і стійкий зв'язок. Тому при зміні одного з них виникає зміна інших показників психоемоційного стану.

Психоемоційний стрес існує в рамках бойової травми. Бойове травмування з позицій сьогодення тлумачимо як «ушкодження організму, що виникають внаслідок впливу бойових дій на організм людини і призводить до істотних змін у його функціонуванні (іноді навіть на межі життя і смерті); мають чіткий прояв на фізичному, психічному та соціальному рівнях» (О. Кокун, Н. Агаєв, 2015; G. Pendlebury, F.J. Keane та інші, 2021).

Психічні розлади, як визначено DSM-IV, включають депресію, яка проявляється як розлад настрою, що характеризується постійним почуттям смутку та втратою інтересу. Це часто супроводжується такими симптомами, як депресивний настрій, зниження інтересу, зміни маси тіла, сну та активності, втома, почуття провини, труднощі зосередження та думки про самогубство. Ступінь тяжкості депресивного епізоду можна класифікувати як легкий, помірний або важкий (О. Кокун, Н. Агаєв, 2015; G. Pendlebury, F.J. Keane та інші, 2021)).

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є психологічною реакцією на надзвичайно стресову ситуацію, яка зазвичай пов'язана з прямим особистим досвідом. Часто характеризується такими симптомами, як повторне переживання травматичної події, підвищена чутливість до подразників, кошмари, безсоння, уникнення ситуацій, пов'язаних із травматичним досвідом, і підвищена напруга м'язів (Американська психіатрична асоціація, 1994). У більш важких випадках ПТСР може навіть сприяти суїцидальній поведінці (Jaksic та ін., 2015; Kusevic та ін., 2015). Одночасне виникнення депресії та тривожних розладів, таких як ПТСР, може сприяти розвитку міофасціального больового синдрому (МФБС). І навпаки, МФБС може посилити тривогу пацієнта, створюючи порочне коло (Pendlebury G., 2021).

Ці отримані травми в поєднанні з ПТСР були названі «політравмою» Департаментом у справах ветеранів (2016). Конкретне визначення таке: «два або більше пошкоджень фізичних областей або систем органів, одне з яких може бути небезпечним для життя, що

призведе до фізичних, когнітивних, психологічних або психосоціальних порушень і функціональної інвалідності».

Обговорення

На жаль, не всі протоколи лікування на сьогодні призводять до стійкого та пролонгованого результату щодо лікування МФБС. Більшість фахівців об'єднані думкою про те, що в корекційно-відновлювальних програмах варто враховувати надійні критерії та результати оцінювання за відповідними тестами та шкалами психічного стану реабілітанта на момент дослідження. Оптимальний стан настрою сприяє достатній активності, кожен з цих показників впливає на формування самопочуття. Але стан здоров'я впливає на рівень активності, настроїв пацієнта. Між показниками самопочуття, активності та настрою існує внутрішній глибокий і стійкий зв'язок. Тому фахівці відзначають, що при зміні, які відбуваються у м'язах під впливом засобів фізичної терапії сприяють зменшенню прояву больового синдрому, корегують стан психологічного дистресу, підвищують мотивацію реабілітантів до відновлення нормального рівня рухової активності через систематичні заняття, повернення та реадаптації до соціуму, до змінених внаслідок МФБС умов та часу вирішення завдань професійної діяльності. На додаток до посилення пригнічення болю, деякі пацієнти отримують користь від преформованих фізичних факторів (електрофорез, електросон), які мають сприятливий вплив на фізіологічне відновлення. Позитивний ефект виявлений від використання терапевтичних вправ. Ефективним захистом від хворобливості м'язів є уникнення постурального напруження, щоденні режими фізичних вправ, оволодіння аутогенним тренуванням з можливістю розслаблення м'язів, уникнення нефізіологічних поз, раціональне обладнання робочого місця, відмова від куріння, контроль маси тіла, лікувальна гімнастика, щорічні курси аутогенної терапії, масаж.

Z. Ahmadrpour Emshi, F. Okhovatian та співавтори (2021) здійснили порівняння ефектів від застосування засобів інструментальної мобілізації тканин (блейдів) та сухої голки на активні міофасціальні ТТ верхнього тра-

пецієподібного м'яза. Цю думку поділяють N.E. Shamseldeen, M.M.A. Hegazy, N.A. Fayaz, & N.F. Mahmoud, (2023), які свідчать, що використання ІМТ та екстра-корпоральної ударно-хвильової терапії (УХТ) в комплексній терапії МФБС є ефективними засобами в ППР.

P. He, Fu. W., H. Shao, та ін. (2023) акцентують увагу на тому, що важливим є використання в сучасних комплексних програмах ФТ та ФСР таких терапевтичних фізичних модальностей як ультразвукова терапія та УХТ, електроміостимуляція, тракційні витяжіння хребта та інші, які сприяють зменшенню ступеню болю у пацієнтів, відновлюють функцію ушкоджених м'язів та має позитивний вплив на якість життя у пацієнтів з МФБС. Автори констатують, що при подоланні наслідків МФБС окремі фахівці рекомендують використання лазеротерапії. Але наш особистий практичний досвід дозволяє констатувати більш доречно та ефективно застосування TR-терапії. Наша думка, може не узгоджуватися із даними окремих закордонних фахівців, які свідчать про те, що метод є недостатньо результативним. За нашими даними, які узгоджуються із даними Ida, Adriana та ін. (2023) використання TR-терапії є одним із ефективних засобів ФТ що пояснюється таким чином: збільшення температури тканин в глибоких прошарках посилюють локальну мікроциркуляцію, що збільшує постачання кисню та прискоренню виведення місцевих метаболітів і як наслідок зменшити прояв больового синдрому.

Праці M. Pawlukiewicz, M. Kochan та ін. (2022) присвячені перевірці методу фасціальних маніпуляцій з різними протоколами, виявили швидкий та якісний в довготривалій перспективі ефект цієї процедури на ТТ. Порівнюючи наші дані з іншими роботами, можемо зазначити, що метод «сухої голки» на сьогодні доводять більш швидше покращення стану пацієнтів. Проте наявних даних вважаємо для ґрунтовних висновків не достатньо, і відповідно це потребує подальшого вивчення питання.

Актуальним ми вважаємо дослідження G. Pendlebury, F.J. Keane із співавторами (2021), присвячені вивченню питань подолання наслідків політравми у ветеранів – учасни-

ків бойових дій, зокрема щодо ефективним управлінням ПТСР та коморбідним болем.

Jain, Shilpa; Goyal, Ramesh K. та співавтори (2023) описали клінічний випадок появи МФБС в області потилично-лобового м'яза після проведеного оперативного втручання на оці внаслідок ін'єкції в потиличний м'яз що призводить в частих випадках до фібродизації тканин та скутості, в довготривалій перспективі наслідком є МФБС та посилений головний біль. МФБС вважають ключовим у розвитку патології очей внаслідок погіршення кровопостачання зазначеної області. Авторами рекомендується для подолання наслідків МФБС застосовувати такі засоби фізичної терапії як м'які мануальні техніки. Дані сучасних інформаційних джерел свідчать про ефективність їх використання при означеній нами патології, не зважаючи на локалізацію ТТ.

Дані досліджень О.В. Юденко (2022) надає можливість стверджувати, що МФБС у військовослужбовців ЗСУ внаслідок виконання професійних обов'язків є актуальним питанням сьогодення, яке потребує ефективного вирішення завдяки використанню простих, доступних і мобільних засобів фізичної терапії та фізкультурно-спортивної реабілітації. О.В. Юденко (2022) звертає увагу фахівців на тому, що ефективними є в комплексному наданні фізкультурно-спортивних та реабілітаційних послуг особам із ознаками травми подій війни таких інноваційних технологій та обладнання, які мають в основі терапевтичні вправи та м'які мануальні техніки такі як: «Levitas» та «Red Cord»; «Nordic Power Wallking», «Procedos», «Black Roll», «BALLance Dr. Tanja Kühne» та інші. Дослідниця підкреслювала необхідність використання гідротермальних процедур у поєднанні із спеціальними терапевтичними вправами, м'якими мануальними техніками та ароматерапією, з метою подолання наслідків МФБС, їх ефективного та якісного усунення. Ці факти підтверджені даними отриманими у співавторстві із А.Ю. Федчук (2023), які засвідчили важливість використання антигравітаційних корекційно-відновлювальних систем «Levitas» та «Red Cord» в комплексній корекції та відновленні здоров'я та якості життя пацієнтів із МФБС, зокрема і військовослужбовців.

Висновки

З огляду на представлені матеріали можемо констатувати, що сучасна терапія МФБС відходить від класичних медикаментозних підходів що мають на меті безпосереднє усунення больового синдрому як причини, а не наслідку стану та протизапальних засобів що є малодоказовими в боротьбі з даною патологією. Для військовослужбовців Сил безпеки та оборони України з моменту повномасштабного вторгнення рф внаслідок довготривалого використання засобів індивідуального бронезахисту під час виконання службових обов'язків це стало актуальною проблемою сьогодення, яка потребує ефективного вирішення завдяки використанню комплексних засобів фізичної терапії. Відповідно, ми вважаємо, що фахівці з фізичної терапії в процесі вирішення професійних завдань відображених в ІПР у військовослужбовців із МФБС різної локалізації внаслідок довготривалого використання засобів індивідуального бронезахисту повинні концентрувати увагу на необхідності застосування таких засобів та методів, які сприятимуть покращенню психо-емоційного та стабілізації психо-фізичного станів військовослужбовців із МФБС; зменшенню проявів ступеню болю тощо. Зокрема для цього ми використовуємо

в процесі вирішення SMART-завдань ІПР такі засоби як: використання методу сухої голки, TR-терапії, методу інструментальної мобілізації м'яких тканин (IASTM), метод постізометричної м'язової релаксації (ІПР), м'яких мануальних технік (зокрема слінг-терапії на обладнанні «Levitas», «Red Cord»), методу функціонального 3D тренування, у поєднанні із традиційними терапевтичними вправами тощо.

Фінансування

Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Усі пацієнти, що мають відношення до рукопису дали згоду на публікацію даної роботи.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-9709-1567](https://orcid.org/0000-0001-9709-1567) (A, B, D) Danko Daryna

[0000-0002-8485-7794](https://orcid.org/0000-0002-8485-7794) (B, C, D, E, F) Yudenko Oksana

A – концепція роботи та дизайн, B – аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне схвалення статті

ЛІТЕРАТУРА

Данько, Д.І., & Юденко, О.В. (2022). Міофасціальний больовий синдром у військовослужбовців ЗСУ актуальне питання фізичної терапії під час воєнного стану. Біомедична інженерія і технологія. Теорія, практика, перспективи: Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції. (15-16 листопада, 2022, №7к, с. 120-124). Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського.

Джола, Т.М. (2021). Актуальні методи фізичної реабілітації при міофасціальному больовому синдромі у плечовому поясі для скелелазів любителів. The 7 th International scientific and practical conference – Priority directions of science and technology development. Kyiv. 149-156.

Кокур О.М., Агаєв Н.А., Пішко І.О., Лозінська Н.С. (2015) Основи психологічної допомоги військовослужбовцям в умовах бойових дій. Київ: НДЦ ГП ЗСУ. 170 с.

Осіпов, В.М. (2010). Комплексна фізична реабілітація чоловіків зрілого віку з міофасціальним больовим синдромом (автореф. дис. ... канд. наук з фіз. вих. та спорту. 24.00.03 «Фізична реабілітація»). Львів. держ. ун-т фіз. культури. Львів. Україна.

Юденко, О.В. (2022). Інноваційне реабілітаційне обладнання в програмах корекції та відновлення функціонального стану ОРА військовослужбовців після тривалого використання засобів індивідуального бронезахисту. «Фізична культура в університетській освіті: інновації, досвід та перспективи розвитку в умовах сучасності»: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (11 травня 2022; с. 182-186). Дніпро: Дніпроп. держ. ун-т внутр. справ.

Юденко, О.В. (2022). Інноваційні технології в системі фізкультурно-спортивних та реабілітаційних послуг для осіб з ознаками травми подій війни. International scientific conference «The role of psychology and pedagogy in the

spiritual development of modern society»: conference proceedings. (P. 278-281). July 30–31, 2022. Riga, Latvia: «Baltija Publishing». <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-228-9-75>.

Юденко, О.В. (2024). Інноваційні технології у фізичному вихованні та спорті. Київ: Національний університет оборони України. ISBN 978-617-8368-08-1

Юденко, О.В. & Федчук, А.Ю. (2023). Інноваційні технології у відновленні стану здоров'я осіб, які зазнали травматичного впливу подій війни: освіта в сфері фізичної культури і спорту, реабілітації. World trends in the use of interactive technologies in education. International collective monograph. Intelience Transportation System And Smart City Institute (ITS-SCI). Lima, Peru. 517-540. DOI:10.5281/zenodo.: <https://zenodo.org/record/8158649>.

Ahmadpour Emshi, Z., Okhovatian, F., Mohammadi Kojidi, M., Akbarzadeh Baghban, A., & Azimi, H. (2021). Comparison of the effects of instrument-assisted tissue mobilization and dry needling on active myofascial trigger points of upper trapezius muscle. Medical journal of the Islamic Republic of Iran, 35, 59. <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.59>

Duarte, Felipe C.K.; Chien, Richard BKin; Ghazinour, Golnaz BKin; Murnaghan, Kent MIST; West, Daniel W.D.; Kumbhare, Dinesh A. (2023). Myofascial Pain as an Unseen Comorbidity in Osteoarthritis: A Scoping Review. The Clinical Journal of Pain 39(4):p 188-201, April. DOI:10.1097/AJP.0000000000001102

Fernández-de-las-Peñas, César, Jo Nijs, Barbara Cagnie, Robert D. Gerwin, Gustavo Plaza-Manzano, Juan, A. Valera-Calero & Lars, Arendt-Nielsen. (2023). «Myofascial Pain Syndrome: A Nociceptive Condition Comorbid with Neuro-pathic or Nociceptive Pain». Life 13, no.3:694. <https://doi.org/10.3390/life13030694>

He, P., Fu, W., Shao, H. et al. (2023). The effect of therapeutic physical modalities on pain, function, and quality of life in patients with myofascial pain syndrome: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 24, 376. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06418-6>

Ida, Adriana & Neves, Eduardo & Stadnik, Adriana. (2023). Effects of Tecartherapy on Body Tissue: A Systematic Review. Journal of Biomedical Science and Engineering. 16. 133-148. 10.4236/jbise.2023.1610010.

Jain, Shilpa; Goyal, Ramesh K.; Ajmera, Puneeta; Mozhi, Ranganathan Arun (2023). Myofascial pain syndrome of the occipitofrontalis muscle and its ophthalmological implications. Indian Journal of Ophthalmology - Case Reports 3(1):p 142-144, Jan–Mar 2023. DOI: 10.4103/ijo.IJO_887_22

Order Ministry of Defence of Ukraine № 232 «On the verbal provision of military officers of the Armed Forces of Ukraine and the State Special Transport Service» (2021, September 07) (Ukraine) <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0767-16#n12>

Pawlukiewicz, M., Kochan, M., Niewiadomy, P., Szuścik-Niewiadomy, K., Taradaj, J., Król, P., & Kuszewski, M.T. (2022). Fascial Manipulation Method Is Effective in the Treatment of Myofascial Pain, but the Treatment Protocol Matters: A Randomised Control Trial – Preliminary Report. Journal of Clinical Medicine, 11(15), 4546. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11154546>

Pendlebury G., Keane F. J., Shoup D., & Goldstein B. L. (2021) Polytrauma: Managing PTSD and Comorbid Pain in Veterans. Psycom Pro. https://pro.psycom.net/special_reports/trauma-survivors-ptsd-treatmentapproaches/ptsd-and-pain-in-veterans

Shamseldeen, N.E., Hegazy, M.M.A., Fayaz, N.A., & Mahmoud, N.F. (2023). Instrumented assisted soft tissue mobilization vs extracorporeal shock wave therapy in treatment of myofascial pain syndrome. World journal of orthopedics, 14(7), 572–581. <https://doi.org/10.5312/wjo.v14.i7.572>

Ugli, T.A.A., Alimurodovich, K.A., & Rustamovna, F.D. (2023). Differential Diagnosis of Facial Pain. Research Journal of Trauma and Disability Studies, 2(4), 36–42. Retrieved from <http://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/686>

Substantiation of the use of innovative physical therapy tools in the Armed Forces of Ukraine with myofascial pain syndrome due to long-term use of personal protective equipment

Danko Daryna¹, Yudenko Oksana²

¹Aspirant, Department of biosecurity and human health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

²Candidate of pedagogical sciences, docent Department of biosecurity and human health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Danko Daryna

E-mail: genuine.beautiful@gmail.com

Abstract: at the present stage of development of the health care system, the awareness of pain pathology as a typical problem of different segments of the population leads us to the understanding that a significant place in its formation and development is given to the theory of psychogenic recovery, which is studied by psychosomatic medicine and requires comprehensive therapeutic intervention. One of the main factors is the difference in the reaction of its strength, or the absence of pain due to emotional stress, in different parts of the body. In the context of Russia's full-scale invasion, the issue of correction and restoration of the physical and functional state of the musculoskeletal system of servicemen with myofascial pain syndrome, in particular, which occurs as a result of prolonged use of personal protective equipment, is of great importance. From today's perspective, myofascial pain syndrome is characterised by the presence of specific muscle pain. The pain sometimes radiates to another part of the body, not coinciding with its direct source. The pain syndrome is characterised by the presence of trigger points - localised hypersensitive bands in the muscle or fascia that can reproduce specific pain during palpation. Accordingly, this requires the use of effective means of complex physical therapy, both classical and innovative, which will allow for the highest quality restoration of the personnel's performance and combat capability after performing assigned tasks or solving daily professional tasks in extreme conditions. We believe it is important to raise the level of theoretical awareness of modern physical therapy tools. This will contribute to a quantitative and qualitative reduction in the manifestations of pain in the process of overcoming its consequences of various localisation in military personnel as a result of long-term use of personal armour protection.

Key words: [Myofascial Pain Syndrome](#), [Physical Therapy](#), [Quality of Life](#), [Rehabilitation](#), [Personal Protective Equipment](#), innovative products, servicemen.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616-72:[616.36-089:616.367:616.366-003.7]

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.145-149](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.145-149)

Received: March 06, 2024

Accepted: June 04, 2024

Вплив технічних аспектів дизайну та конструкції лапароскопічних інструментів на вирішення проблематики хірургічного лікування патології гепатобіліарної зони

Гаврилюк Роман, Максименко Михайло, Волковецький Віталій, Коротя Микола

Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Navryliuk Roman

E-mail: romangavryliuk2@gmail.com

Анотація: складна природа гепатопанкреатичної зони створює значні хірургічні проблеми, асоційовані з поширеністю злоякісних причин її патології, високою складністю пов'язаних з нею оперативних втручань, значною травматичністю хірургічного лікування та високим рівнем ускладнень, що значно погіршують якість життя пацієнтів через центральну роль органів гепатопанкреатичної системи у фізіології шлунково-кишкового тракту. Наведені причини створюють нагальний попит на вдосконалення мінімально інвазивних хірургічних методів, призначених для хірургічних інтервенцій у ділянці гепатобіліарної та панкреатичної зони. Такі методики обіцяють покращити результати лікування пацієнтів, мінімізувати ризики асоційованих з хірургічними втручаннями ускладнень та значно скоротити строки післяопераційного відновлення. У всьому світі лапароскопічні підходи до хірургічних втручань на печінці, жовчному міхурі, жовчних протоках та підшлунковій залозі набувають все більшого визнання, що значною мірою пояснюється їх здатністю звести до мінімуму пов'язану з традиційними оперативними втручаннями морбідність. У даній публікації представлено огляд нових корисних моделей лапароскопічних інструментів, що вигідно змінюють підходи до лапароскопічної холедохолітоекстракції, полегшують технічні аспекти виконання таких втручань та зменшують ризики, асоційовані з використанням відомих інструментів для видалення фіксованих конкрементів загальної жовчної протоки та дилатації її сфінктера. Охарактеризовано технічні нюанси конструкції запатентованих моделей лапароскопічних інструментів, що сприятливо виділяють їх серед моделей-аналогів, продемонстровано схематичний опис характеристичних відмінностей у дизайні, висвітлено їх можливості у вирішенні конкретних проблем, пов'язаних із застосуванням запропонованих на ринку інструментів-аналогів.

Ключові слова: хірургічні процедури на жовчовивідних шляхах, холелітіаз, лапароскопія, хірургічні інструменти.

Вступ

Складна природа гепатопанкреатичної зони створює значні хірургічні проблеми, асоційовані з поширеністю злоякісних причин її патології, високою складністю пов'язаних

з нею оперативних втручань, значною травматичністю хірургічного лікування та високим рівнем ускладнень, що значно погіршують якість життя пацієнтів через центральну роль органів гепатопанкреатичної системи у

фізіології шлунково-кишкового тракту. Наведені причини створюють нагальний попит на вдосконалення мінімально інвазивних хірургічних методів, призначених для хірургічних інтервенцій у ділянці гепатикобіліарної та панкреатичної зони. Такі методики обіцяють покращити результати лікування пацієнтів, мінімізувати ризики асоційованих з хірургічними втручаннями ускладнень та значно скоротити строки післяопераційного відновлення. У всьому світі лапароскопічні підходи до хірургічних втручань на печінці, жовчному міхурі, жовчних протоках та підшлунковій залозі набувають все більшого визнання, що значною мірою пояснюється їх здатністю звести до мінімуму пов'язану з традиційними оперативними втручаннями морбідність.

Системні метааналізи демонструють значне зниження ускладнень, випадків ранової інфекції та пневмоній після хірургічного втручання, постопераційної летальності та середньої тривалості перебування хворих в стаціонарі у пацієнтів, що перенесли лапароскопічну холецистектомію порівняно з відкритими втручаннями, при цьому різниці у випадках післяопераційного підтікання жовчі, тривалості операції та кількості інтраопераційної кровотечі не фіксувалось. Враховуючи зменшення кількості післяопераційної морбідності та економічного навантаження на медичну систему внаслідок скорочення перебування хворих у лікарні, а також відсутності різниці в результатах лікування, ці дослідження рекомендують лапароскопічну холецистектомію як операцію вибору у пацієнтів з гострим холециститом (Borzellino et al., 2008; Cocolini et al., 2015; Teixeira et al., 2014).

Матеріали і обговорення

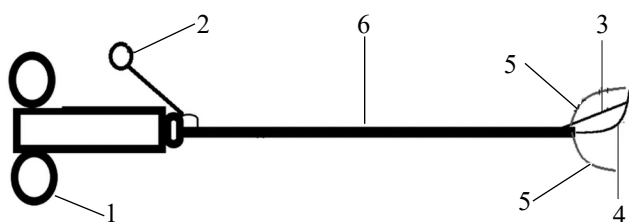
Відомі на сьогоднішній день пристрої для лапароскопічної механічної холедохолітоекстракції типу «триног» та корзин типу «Дорміа» не завжди можуть вирішити питання вклинених конкрементів загальної жовчної протоки, що в свою чергу веде до повторних оперативних втручань та небажаних наслідків (Borzellino et al., 2008; Ganzhii & Novokhatni, 2014).

В цей час існує велика кількість різноманітних типів папілотомів. Наприклад папі-

лотом у формі луку, де частиною, що ріже, є робоча частина інструменту, що проходить вздовж бокової поверхні дистального відділу оболонки, яку при розсіченні слід натягнути; друга різновидність цієї категорії папілотомів полягає в тому, що металічна струна розміщена аналогічно, але для виконання операції її необхідно висунути з просвіту катетера. Вказані вище дві категорії папілотомів успішно використовуються при типових канюляційних ендоскопічних операціях папілосфінктеротомії (EPST), тобто коли можливо вільно канюлювати холедох. До їх суттєвих недоліків слід віднести те, що не завжди за їх допомогою можливе виконання канюляції холедоха, наприклад при патологічному звуженні гирла великого дуоденального соска (ВДС) (Ohorodnyk et al., 2014; García-Cano & Domper, 2018).

Вказані проблеми сформулювали задачу розробити інструментарій для механічної холедохолітоекстракції, зокрема при вклинених конкрементах термінальної частини загальної жовчної протоки. Запропонований інструмент для лапароскопічної літоекстракції фіксованих конкрементів загальної жовчної протоки містить ручку, двоканальну оболонку, в першому каналі якої розміщено в дистальному її кінці ріжучу частину лукоподібного папілотома, згідно з корисною моделлю, в другому каналі оболонки розміщено дві додаткові струни для захвату конкременту, на верхній частині ручки керування розміщена додаткова ручка з можливістю відкриття двох додаткових струн. Даний інструмент завдяки своїй будові дозволяє домогтися кращих результатів та повнішої літоекстракції при вклинених конкрементах. Пропонований пристрій дозволяє виконати холедохолітоекстракцію без застосування електрогідравлічної, ультразвукової чи лазерної літотрипсії, які є достатньо високовартісними.

Суть інструменту для лапароскопічної холедохолітоекстракції пояснюється графічним матеріалом на фіг. 1 – загальній схемі пристрою. Пристрій складається із 1 - ручки керування, яка підіймає струну натягу; 2 – ручка, яка відкриває дві додаткові струни для захоплення і утримування конкремента



Фіг. 1. Інструмент для лапароскопічної літоекстракції фіксованих конкрементів загальної жовчної протоки

5; 3 – струна для натягу провідника $D = 0,1$ mm; 4 – струна, яка підіймає конкремент, зрушує його з місця $D = 1,0$ mm; оболонка інструмента $D = 1,4$ mm – 6. Дизайн відповідає двохканальному папілотому. Матеріал – поліоксиметилен, політетрафторетилен, сталь 1,4305.

Пристрій для лапароскопічної механічної холедохолітоекстракції використовують наступним чином. Через інструментальний канал холедохоскопа заводиться інструмент, під контролем зору підводиться робочий край інструменту і заводиться під конкремент. Ручкою керування відділяється конкремент від стінки загальної жовчної протоки, додатковими струнами охоплюють конкремент та підтягують назовні, за необхідності виконують повторну дію. Результат – конкремент відділяється від стінки жовчної протоки і додатковими щипцями виводиться із просвіту протоки.

Отже, пропонується інструмент дозволяє проводити літоекстракцію вклинених конкрементів жовчних проток лапароскопічним методом без застосування літотрипторів та подальших можливих ендоскопічних втручань.

Іншою задачею по вдосконаленню лапароскопічної техніки холедохолітоекстракції було удосконалення відомих інструментів для дилатації сфінктера загальної жовчної протоки та адекватного відходження конкрементів та мікролітів. Розроблений лапароскопічний дилататор сфінктера загальної жовчної протоки використовується як допоміжний інструмент холедохоскопа при лапароскопічній чи відкритій холедохолітоекстракції, для дилатації сфінктера загальної жовчної протоки та адекватного відходження конкрементів та мікролітів.

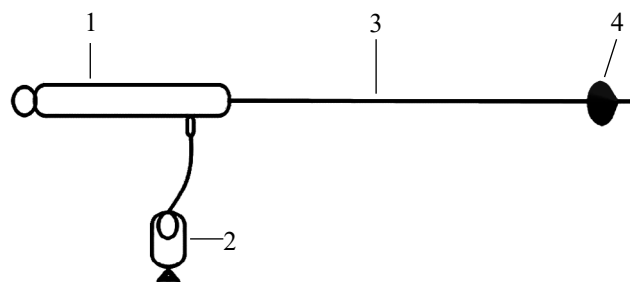
Найбільш близькими до представленої моделі є ендоскопічні біліарні балонні катетери, які мають протяжну частину (від 2-ох до 4-ох см), що роздувається і цим забезпечують дилатацію як сфінктера загальної жовчної протоки, так і розширюють просвіт протоки.

Недоліками лапароскопічного балонного дилатора є:

1. Ризик перфорації загальної жовчної протоки.

2. Низька ефективність при стенозуючому папіліті великого сосочку дванадцятипалої кишки (ВДПК) (Ak et al., 2022; Schalimow, Nitschitailo & Semin, 1989).

Модель даного пристрою представлена на Фіг. 2: 1 – ручка інструмента, яка маніпулює провідником з балоном; 2 – пристрій для нагнітання повітря в балоні з манометром; 3 – провідник з балоном; 4 – балон у формі конуса.



Фіг. 2. Лапароскопічний дилататор сфінктера загальної жовчної протоки

Згідно з корисною моделлю, балон виконано конусоподібної форми довжиною до 1,5 см, що дає можливість поступового розкриття сфінктеру, без надмірного тиску на протоку.

Даний інструмент застосовують наступним чином: після проведення холедохоскопії в дистальному та проксимальному напрямку в інструментальний канал холедохоскопа заводять інструмент. Під відеоконтролем проходять дистальним кінцем провідника в великий сосок дванадцятипалої кишки (ВДПК) та заходять частково в кишку. Ручкою інструмента, на якій є канал для підключення одноразової ручки для роздування балонів, роздувають балон конусної форми (довжиною до 15 мм) і проштовхують в дистальному напрямку. Тиск в балоні допускається до 4 бар.

Робоча довжина інструмента 1400 мм. Діаметр найширшої частина роздутого балона до 20 мм.

Завдяки формі балона і помірному тиску, відбувається м'яке розширення волокон сфінктера загальної жовчної протоки, що забезпечує відходження конкрементів із жовчних проток. Також зберігається сфінктерний апарат ВСДПК, що зберігає анатомію та фізіологію гепатобіліарної системи, знижує ризики виникнення холангіту.

Використання даного інструмента значно покращить результати лікування хворих із мікрохоледохолітіазом, які оперуються методом лапароскопічної холедохолітоекстракції та холедохоскопії, адже дозволяє дилатувати сфінктер Одді та очистити жовчні шляхи, також зникає необхідність повторних ендоскопічних втручань на ВСДПК.

Висновки

Розроблені корисні моделі за рахунок особливостей технічного дизайну та конструкції дозволяють вирішити існуючі проблеми та ускладнення, асоційовані з використанням запропонованих на ринку інструментів-аналогів, зокрема полегшують технічні аспекти виконання літоекстракції вклинених конкрементів жовчних проток та балонної дилатації

сфінктера загальної жовчної протоки, дозволяють провести канюляцію холедохи при патологічному звуженні гирла великого дуоденального соска, що в свою чергу веде до зменшення кількості повторних оперативних втручань та зниження рівня ускладнень.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Декларуємо відсутність конфлікту інтересів при підготовці даного дослідження.

Згода на публікацію

Всі пацієнти, які були залучені до публікації дали згоду.

ORCID та внесок авторів

[0000-0003-2507-1238](https://orcid.org/0000-0003-2507-1238) (B,C,D) Maksimenko Mikhail

[0009-0009-8641-5787](https://orcid.org/0009-0009-8641-5787) (B,C,D) Havryliuk Roman

[0000-0003-1682-3549](https://orcid.org/0000-0003-1682-3549) (B,C,D) Volkovetsky Vitalii

[0000-0003-3843-9783](https://orcid.org/0000-0003-3843-9783) (A,E,F) Volkovetskii Vitalii

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

ЛІТЕРАТУРА

Ak, Ç., Aykut, H., Pala, E., Sayar, S., Tarikçi Kiliç, E., Adali, G., Kahraman, R., Öztürk, O., & Özdil, K. (2022). Post-ER-CP Complication Analysis of an Experienced Center. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*, 32(6), 707–713. <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000001113>

Borzellino, G., Sauerland, S., Minicozzi, A. M., Verlato, G., Di Pietrantonj, C., de Manzoni, G., & Cordiano, C. (2008). Laparoscopic cholecystectomy for severe acute cholecystitis. A meta-analysis of results. *Surgical endoscopy*, 22(1), 8–15. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9511-6>

Coccolini, F., Catena, F., Pisano, M., Gheza, F., Fagioli, S., Di Saverio, S., Leandro, G., Montori, G., Ceresoli, M., Corbella, D., Sartelli, M., Sugrue, M., & Ansaloni, L. (2015). Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*, 18, 196–204. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.04.083>

Ganzhiĭ, V. V., & Novokhatniĭ, P. V. (2014). *Klinichna khirurgiia*, (4), 15–16.

García-Cano, J., & Domper, F. (2018). Pursuing excellence in ERCP. *Revista española de enfermedades digestivas*, 110(2), 71–73. <https://doi.org/10.17235/reed.2018.5373/2017>

Ohorodnyk, P. V., Kolomiĭtsev, V. I., Syroid, O. M., & Deĭnychenko, A. H. (2014). *Klinichna khirurgiia*, (10), 5–8.

Schalimow, S. A., Nitschitailo, M. E., & Semin, M. D. (1989). Diagnostik und Therapie der benignen Stenosen der Papilla Vateri [Diagnosis and therapy of benign stenoses of Vater's papilla]. *Zentralblatt für Chirurgie*, 114(7), 442–447.

Teixeira, J. A., Ribeiro, C., Moreira, L. M., Sousa, F. de, Pinho, A., Graça, L., & Maia, J. C. (2014). Laparoscopic Cholecystectomy and Open Cholecystectomy in Acute Cholecystitis: Critical Analysis of 520 Cases. *Acta Médica Portuguesa*, 27(6), 685–691. <https://doi.org/10.20344/amp.5258>

The effects of technical nuances of design and construction of laparoscopic instruments on the solution of the problems of surgical treatment of the hepatobiliary zone pathology

Havryliuk Roman, Maksymenko Mykhailo, Volkovetsky Vitalii, Korotia Mykola

Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Care, O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Havryliuk Roman

E-mail: romangavryliuk2@gmail.com

Abstract: the complex nature of the hepatopancreatic zone poses significant surgical problems associated with the prevalence of malignant causes of its pathology, the high complexity of the pertaining surgical interventions, the severity of surgical trauma, and the high level of complications that significantly worsen the quality of life of patients due to the central role of the organs of the hepatopancreatic system in the physiology of the gastrointestinal tract. These reasons create an urgent demand for the improvement of minimally invasive surgical methods intended for surgical interventions in the area of the hepatobiliary and pancreatic zones. Such techniques promise to improve the results of treatment of patients, minimize the risks of complications associated with surgical interventions, and significantly reduce the postoperative recovery time. All over the world, laparoscopic approaches to the liver, gallbladder, bile duct, and pancreatic surgery are gaining increasing acceptance, largely due to their ability to minimize the morbidity associated with traditional surgical procedures. This publication presents an overview of new useful models of laparoscopic instruments that favorably change approaches to laparoscopic choledocholithoextraction, facilitate the technical aspects of such interventions, and reduce the risks associated with the use of known instruments for the removal of fixed stones of the common bile duct and dilatation of its sphincter. We highlighted the technical nuances of the design of patented models of laparoscopic instruments, which favorably distinguish them from analogous models, providing a schematic description of characteristic differences in design, and demonstrated their capabilities in solving specific problems associated with the use of analogous instruments offered on the market.

Keywords: [Cholelithiasis](#), [Laparoscopy](#), [Laparoscopic Surgery](#), [Surgical Instruments](#), [Surgery](#), biliary tract surgical procedures.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.711-007.5:615.82]-053.5

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.150-157](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.150-157)

Received: February 01, 2024

Accepted: June 03, 2024

Особливості побудови індивідуальної програми реабілітації дітей середнього шкільного віку з С-подібним сколіозом 2 ступеню

Стретович Олена¹, Антонова-Рафі Юлія²

¹Магістр 2 курсу, кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м.Київ, Україна

²К.т.н., доцент, каф. біобезпеки і здоров'я людини Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м.Київ, Україна

Address for correspondence:

Stretovych Olena

E-mail: olenastretovich27@gmail.com

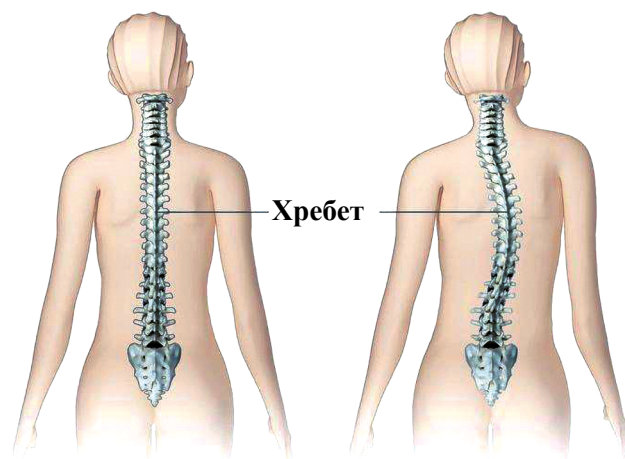
Анотація: сколіоз – поширене ортопедичне захворювання, яке зустрічається у 5-9% дітей. Важкі деформації хребта становлять 0,5-0,6% цих випадків. По мірі прогресування деформації хребта неминуче змінюється форма грудної клітки і тазу. У патологічний процес втягуються серце, легені, органи черевної порожнини та малого тазу, порушується функція дихання та гемодинаміка. У запущених випадках розвивається натягнення нервових корінців, іррадіюючий біль, а у деяких пацієнтів - компресія спинного мозку та спастичні паралічі. Сколіоз типу С має одну дугу викривлення. Він розвивається після травми хребта, туберкульозного спондиліту або як перший прояв сколіозу (ідіопатичний). Ідіопатичний або юнацький сколіоз найбільш поширений у дітей середнього шкільного віку та становить 70-80% від усіх деформацій хребта в педіатрії. Чим раніше розвинувся сколіоз, тобто чим молодший пацієнт, тим більший потенціал росту і більша ймовірність прогресування деформації хребта. Найнебезпечніший вік для розвитку сколіозу – 10-13 років.

В статті розглядаються основні проблеми щодо рухливості хребта у осіб з С-подібним сколіозом у дітей середнього шкільного віку, а також подано методіку фізичної реабілітації для цього контингенту осіб, яка розроблена шляхом додавання методів постізометричної релаксації, у класичну програму фізичної терапії хворих з С-подібним сколіозом. Запропонована методика сприяє сповільненню прогресування захворювання, збільшує рухливість у всіх відділах хребетного стовпа, зменшення больового синдрому та стабілізацію загального стану. Для того щоб оцінити ефективність розробленої програми фізичної терапії пацієнтів з С-подібним сколіозом, було проведено дослідження 20 пацієнтів, яких спостерігали на базі комунального некомерційного підприємства Київський діагностичний центр дитячий Дарницького району м. Києва.

Ключові слова: методи фізичної терапії, сколіоз, ЛФК, масаж, опорно-руховий апарат, хребет, реабілітація, постізометрична релаксація.

Вступ

За визначенням (Per Trobisch, Olaf Suess, and Frank Schwab), сколіотична хвороба або сколіоз – хронічне захворювання опорно-рухового апарату, яке викликає деформацію хребта, проявляється бічним його викривленням у фронтальній площині та може виникнути у різних його відділах (Рис.1.1). Причини сколіозу досі не встановлені, їх пошуки досі тривають. Як основні гіпотези висуваються генетичні чинники, гормональні чинники, аномалії кісткової, сполучної тканини і вегетативної нервової системи, а також системні дисфункції (Volodina TT, Korotkevich NV, Romanuk SI esc.). Усі перераховані причини взаємопов'язані та впливають одна на одну.



Нормальний хребет

Сколіоз

Рис. 1. Порівняння нормального стану хребта та хребта при С-подібному сколіозі

Етіологія і патогенез сколіозу полягає в дисплазії міжхребцевого диска на вершині кривизни деформації. Порушення метаболізму сполучної тканини викликає розпушення фіброзних кілець, що призводить до ранньої латеральної міграції пульпозного ядра. Після цього пульпозне ядро фіксовано прикріплюється до випуклої сторони деформації, викликаючи ротаційну рухливість хребтового сегмента на рівні дисплазії диска. Зміщене пульпозне ядро відповідає за розвиток структурних змін елементів хребця (клиноподібність і скручування) в процесі росту хребта.

За таких умов зони росту хребців навантажуються нерівномірно, що призводить до

асиметрії росту. Таким чином, латеральна міграція кістковомозкових ядер запускає формування структурних елементів деформації хребта.

Розвиток основного викривлення призводить до формування компенсаторних анти-викривлень та зміщення тазу (Mahaudens, P., Thonnard, J. L., & Detrembleur, C). Все це призводить до структурно-функціональних змін паравертебральних м'язів як з увігнутого, так і з опуклого боку (Onur Yaman, Sedat Dalbayrak).

Діти середнього шкільного віку входять до групи ризику розвитку сколіозу, тому що його пік активності настає в віці 10-14 років. Розрізняють С-подібний сколіоз, він має один вигин (ліворуч або праворуч), S – подібний сколіоз, він має два вигини у різних напрямках і Z-подібний сколіоз, він три вигини. Найбільш поширеним вважається С – подібний сколіоз, тому що він як стартовий майданчик для деформації хребта. З результатів нашого спостереження можна сказати, що дівчата хворіють на сколіоз частіше ніж хлопці, у співвідношенні 9:1.

Серед скарг головне місце займає біль в певній ділянці спини, головний біль (Parnell Prevost, C., Gleberzon, B., Carleo, B.), втомлюваність при довгому статичному навантаженні, візуальні прояви: перекося тазу, плечей, лопаток, одна частина тіла підвищується над іншою, випирання з одного боку передніх ребер, різна довжина рук при протягуванні вперед.

Для діагностики куту викривлення зазвичай використовується рентгенологічний метод, однак за даними іноземних публікацій підтверджено, що методи комп'ютерної та магнітно резонансної томографії більш коректні.

Мета

Мета даного дослідження дослідити ефективність збільшення занять терапевтичними вправами (ЛФК), лікувальним масажем, з додаванням методів постізометричної релаксації, та порівняти результати авторської програми та класичної програми фізичної терапії хворих з С – подібним сколіозом.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося у вересні-жовтні 2023 року на базі комунального неко-

мерційного підприємства “КДЦ дитячий Дарницького району” м. Києва. За інформованою згодою в дослідженні брали участь 20 пацієнтів з С – подібним сколіозом на II стадії захворювання. Хворі були як чоловічої так і жіночої статі. Цих хворих було поділено на 2 групи: основну групу (ОГ) та контрольну групу (КГ). ОГ займалася за авторською програмою, а КГ – за програмою закладу.

За результатами огляду пацієнтів та під час збирання анамнезу виявили, що на момент звернення в лікувальну установу кожен з хворих скаржився на біль у ділянці патологічного вигину хребта, а також під час виконання деякого фізичного навантаження, напруженість м'язів з боку здорової сторони та ослаблення м'язового корсету з хворого боку.

Тяжкість ураження хребта визначалась за допомогою результатів інструментального дослідження: КТ, МРТ (Mohammad Diab MD), рентгенографії усіх відділів хребта та разом з членами мультидисциплінарної команди, в яку входили: сімейний лікар, невропатолог, лікар-ортопед, також залежно від скарг пацієнта, лікар кардіолог, окуліст, психолог та фахівці фізичної терапії і ерготерапії. Одним із методів дослідження було анкетування (Baba, M. R., Shenoy, R. M., & Soman, A.), де пацієнт правдиво відповідав, як давно помітив прояви захворювання, які відчуває симптоми, як його стан впливає на соціальне життя, яке ставлення однолітків та викладацького складу школи до пацієнта та проявів його хвороби.

Фізичним терапевтом проводилось візуальне обстеження пацієнтів за допомогою тесту Адамса (Mohammad Diab MD), де пацієнт, стоячи на рівних ногах, мав нахилитись тулубом паралельно до землі, руки в розслабленому стані. Можна помітити асиметрію починаючи з ділянки тазу, сам патологічний вигин, залежно від локалізації, асиметрію лопаток, плечей (Drzał-Grabiec, J., Rykała, J., & Banaś, A., Snela, S., Podgórska-Bednarz, J.).

Для обстеження прояву основного симптому – болю – було застосовано візуально аналогову шкалу (ВАШ) (Рис.2) (DoctorThinking). Шкала гарно підходить для дітей, оскільки виглядає привабливо та заохочує до взаємодії. Пацієнтам пропонувалось вказати на «облич-

чя», наскільки сильний біль вони відчувають та при яких рухах (Kisielova, H., Dubrava, T., & Goltsev, A.).

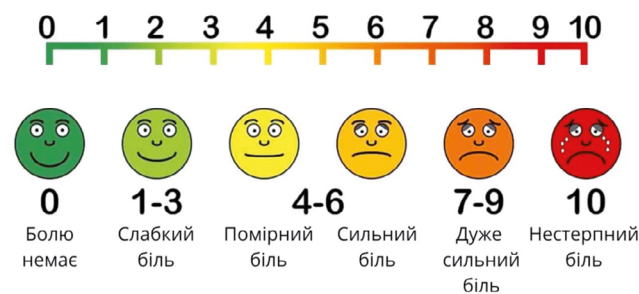


Рис. 2. Візуально аналогова шкала болю

Одним з базових методів вимірювання кута вигину хребта, безперечно є сколіометрія (Grossman, D. C., Curry, S. J.) (Рис.3). Натомість недоліком цього методу є нечіткість вимірів чи недостатній рівень підготовки особи, яка проводить вимір.



Рис. 3. Сколіометр

Щоб визначити рухову активність суглобів, зокрема плеча та тазо-стегнового суглобу, проводилась гоніометрія.

Для оцінки вихідного стану пацієнтів застосовувались такі проби: проба Руф'є (для перевірки стану серцево-судинної системи під час навантаження), проба Генче (перевірка стану дихальної та серцево-судинної систем), проба Штанге (дихальна функція), перевірка артеріального тиску та пульсометрія (Ю. Антонова-Рафі, І. Худецький, Д. Інтелегатор). Всі проби підбирались індивідуально, залежно від анамнезу хворого.

Всі зазначені методи обстеження не піддавались редагуванню чи удосконаленню, та застосовувались на практиці з урахування можливостей і специфіки лікувального закладу.

Результати

В дослідженні брало участь 20 пацієнтів, 10 були в основній групі (ОГ) і відповідно 10 в

контрольній (КГ), початкові показники досліджуваних параметрів в учасників обох груп статистично значуще не відрізнялися ($p > 0,05$). Вікова група від 10 до 14 років. Середній вік досліджуваних склав 12 років. Розподілення за статтю становило 1:1, тобто 10 чоловічої, 10 – жіночої статі.

Пацієнти КГ проходили реабілітацію за програмою відділення в яку входили такі компоненти: лікувальна гімнастика, лікувальний масаж, преформовані фізичні фактори та дієтотерапія. Класична програма не включала в себе механотерапію (Каба М.) та постізометричну релаксацію.

Пацієнти ОГ проходили реабілітацію за програмою в яку додатково було включено механотерапію та постізометричну релаксацію.

Основною відмінністю між програмами ОГ та КГ, було збільшення реабілітаційних сесій з 3 днів до 5 днів. Збільшення сесій покращило ефективність програми фізичної терапії.

Реабілітаційний комплекс включав спеціальні корегуючі та оздоровчо-лікувальні вправи, такі як загально-зміцнюючі вправи, вправи на корекцію постави, лікувальна гімнастика та корекція положення. Це дозволило індивіду-алізувати підхід до реабілітації для кожного пацієнта.

Релевантність отриманих результатів була оцінена за допомогою одновибіркового t-критерію Стьюдента.

Статистичні данні:

1. Поперекова зона (Рис. 4-5). Під час тестування, спрямованого на оцінку функціонального стану поперекової зони хребта, були отримані наступні значення: середнє значення ($\bar{X} \pm \sigma$) в ОГ перед початком дослідження складало у хлопців $5,31 \pm 0,37$, у дівчат $6,31 \pm 1,12$ бала, в КГ у хлопців $4,85 \pm 0,69$, у дівчат $5,00 \pm 1,15$ бала ($p > 0,05$). Після завершення курсу реабілітаційних заходів проводилося повторне тестування, яке підтвердило зростання середнього значення в ОГ: у хлопців $9,63 \pm 0,92$, у дівчат $9,58 \pm 0,53$ бала, в КГ аналогічно – $6,48 \pm 0,67$; $6,01 \pm 1,07$ бала. Різниця у значеннях між ОГ і КГ підтверджена з ймовірністю $p > 0,05$.

Значний ріст середнього значення в дослідній групі пояснюється введенням в комп-

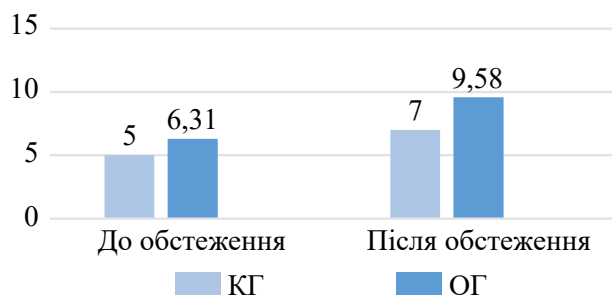


Рис. 4. Динаміка значень гнучкості хребта у дівчат у поперековому відділі

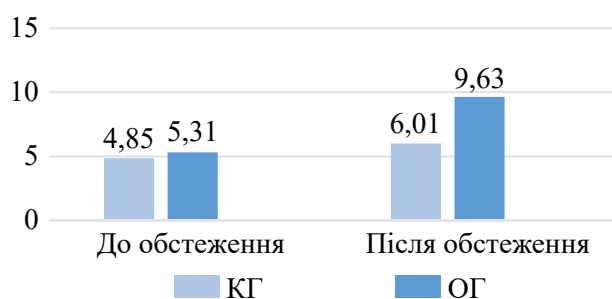


Рис. 5. Динаміка значень гнучкості хребта у хлопців у поперековому відділі

лексну програму реабілітаційних заходів вправ на розтяжки та вправ на вплив біологічно активних точок.

2. Грудний відділ (Рис. 6–7). Перед початком дослідження функціональний стан грудного відділу хребта в ОГ у хлопців складав $3,37 \pm 0,63$, у дівчат $3,56 \pm 1,24$, в КГ у хлопців $3,30 \pm 0,63$, у дівчат $3,12 \pm 0,01$. Отримані результати свідчать про повну однотипність груп за цим параметром ($p > 0,05$).

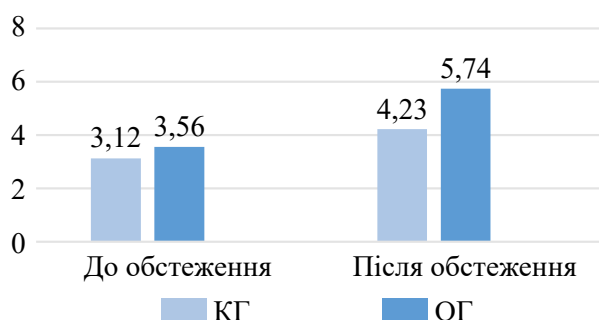


Рис. 6. Динаміка показників гнучкості хребта у дівчат в грудному відділі

По закінченню дослідження виявлено позитивний прогрес у обох групах. Середні показники склали: в ОГ у хлопців $5,74 \pm 0,28$, у дівчат $6,01 \pm 0,01$; в КГ у хлопців $4,33 \pm 0,71$, у дівчат $4,23 \pm 1,21$ бала. Відмінність у показ-

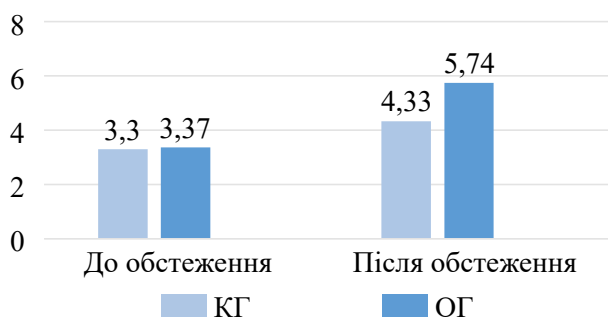


Рис. 7. Динаміка показників гнучкості хребта у хлопців в грудному відділі

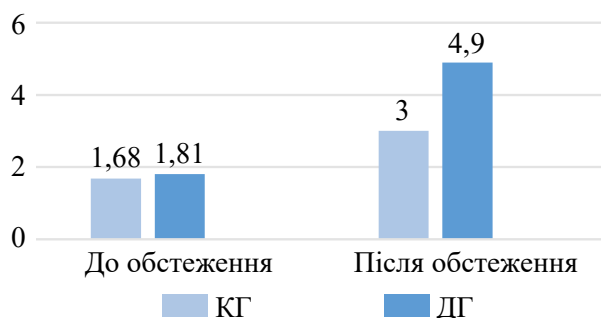


Рис. 9. Прогрес значень тону м'язів тулуба у хлопців у м'язах спини

никах між обома групами є достовірною при $p < 0,05$.

Прискорене збільшення значення в ОГ пояснюється включенням до програми додаткових вправ для зміцнення пресу і масажу.

2. М'язи спини (Рис. 8-9). До початку реабілітаційного комплексу середні показники стану м'язів спини в ОГ були на рівні $1,81 \pm 0,65$ бала у хлопців та $2,77 \pm 0,60$ у дівчат, в КГ відповідно $1,68 \pm 0,54$ та $2,02 \pm 1,14$. Ці значення вказують на дуже незначний прогрес у відновленні та тренуваності м'язів спини у більшості пацієнтів.

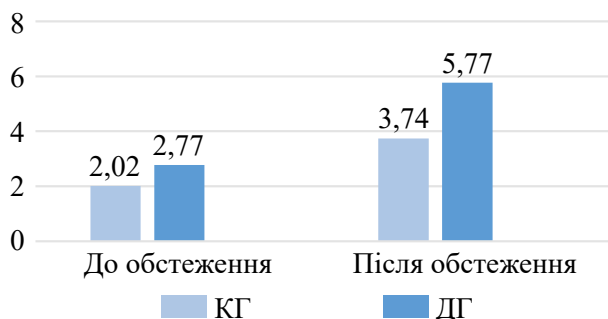


Рис. 8. Прогрес значень тону м'язів тулуба у дівчат у м'язах спини

Після проведення реабілітаційних заходів отримано такі результати: середні значення в ОГ становили у хлопців $4,90 \pm 0,69$, у дівчат $5,77 \pm 0,60$, в КГ відповідно $3,00 \pm 0,63$ та $3,71 \pm 0,48$. Відмінність у значеннях до і після проведення реабілітаційних заходів в обох групах є достовірною при $p < 0,05$.

3. Литкові м'язи та м'язи стегна (Рис. 10-11). Перед початком реабілітаційного курсу в ОГ середні значення функціонального стану литкових м'язів та м'язів стегна склали у хлопців $0,58 \pm 0,41$ бала та у дівчат $0,77 \pm 0,60$.

В КГ ці показники становили у хлопців $0,72 \pm 0,40$ та у жінок $0,68 \pm 0,60$. Різниця між досліджуваними групами не було виявлено, оскільки ці групи з самого початку дослідження були практично однаковими за функціональним станом опорно-рухового апарату.

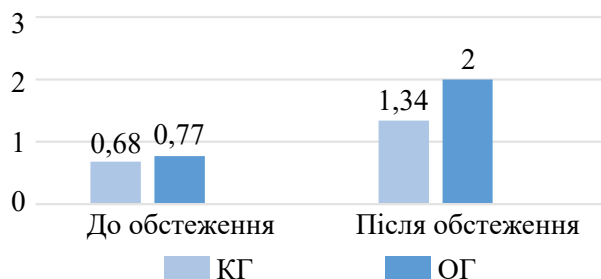


Рис. 10. Прогрес значень тону м'язів нижніх кінцівок в дівчат у литкових та у стегнових м'язів

Після завершення реабілітаційного комплексу значення змінилися. Середні значення в ОГ після реабілітації склали у хлопців $1,72 \pm 0,38$ та у дівчат $2,00 \pm 0,00$. У КГ відповідно $1,15 \pm 0,75$ та $1,34 \pm 0,60$. Виявлені зміни у обох групах є статистично значущими при $p < 0,05$.

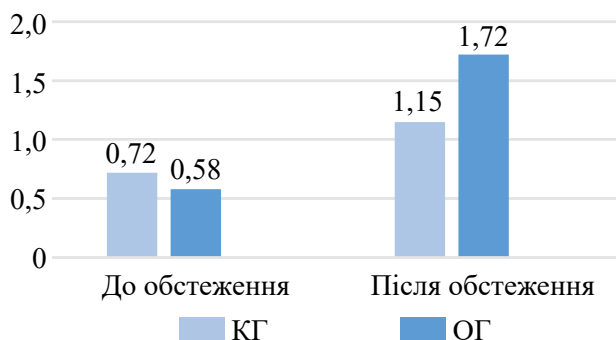


Рис. 11. Прогрес значень тону м'язів нижніх кінцівок у хлопців у литкових та у стегнових м'язів

Аналіз отриманих результатів під час проведення дослідження виявив прогрес у показниках пацієнтів із викривленням хребта, зокрема в розглянутій області гнучкості хребта.

Обговорення. В дослідженні прийняло участь 20 пацієнтів, чоловічої та жіночої статі порівну. Пацієнтами були школярі 10-14 років. Їх було поділено на основну групу (ОГ) та контрольну групу (КГ).

Результати проведеного дослідження свідчать про покращення гнучкості грудного та поперекового відділу хребта: (Хср. \pm σ) в ОГ перед початком дослідження у хлопців $5,31 \pm 0,37$, у дівчат $6,31 \pm 1,12$ бала, в КГ у хлопців $4,85 \pm 0,69$, у дівчат $5,00 \pm 1,15$ бала ($p > 0,05$). Після завершення курсу реабілітаційних заходів (Хср. \pm σ) в ОГ: у хлопців $9,63 \pm 0,92$, у дівчат $9,58 \pm 0,53$ бала, в КГ аналогічно - $6,48 \pm 0,67$; $6,01 \pm 1,07$ бала. Збільшення тону м'язів спини, перед початком дослідження (Хср. \pm σ) в ОГ були на рівні $1,81 \pm 0,65$ бала у хлопців та $2,77 \pm 0,60$ у дівчат, в КГ відповідно $1,68 \pm 0,54$ та $2,02 \pm 1,14$. Ці значення вказують на дуже незначний прогрес у відновленні та тренуваності м'язів спини у більшості пацієнтів. Після завершення курсу реабілітаційних заходів (Хср. \pm σ) в ОГ становили у хлопців $4,90 \pm 0,69$, у дівчат $5,77 \pm 0,60$, в КГ відповідно $3,00 \pm 0,63$ та $3,71 \pm 0,48$. Відмінність у значеннях до і після проведення реабілітаційних заходів в обох групах є достовірною при $p < 0,05$.

Міжнародне товариство ортопедичного та реабілітаційного лікування сколіозу (SOSORT) досліджує методи профілактики та лікування структурних змін хребта без хірургічного втручання. Методи фізичної терапії, зокрема, фізичні вправи, SOSORT опублікував в журналі «Scoliosis and Spinal disorders» (Negrini, S., Donzelli, S.). Де було описано рекомендації до періодичності застосування терапевтичних сеансів від 2 до 7 разів на тиж-

день, залежно від складності, методики, мотивації та можливостей пацієнта.

У даному дослідженні підтверджено, що індивідуальний підхід, підбір вправ, методів реабілітації та збільшення сесій на тиждень сприяє швидшому і якіснішому відновленню.

Фізична терапія відіграє важливу роль у лікуванні та підтримці стану хворого зі сколіозом (Seleviciene, V., Cesnaviciute, A., Strukcinskiene B.). Лікувальна гімнастика використовує спеціальні комплекси, спрямовані на зміцнення м'язів спини і корекцію постави. Крім того, фізична активність зберігає гнучкість хребта і підтримує загальний фізичний стан пацієнта.

Висновки

Проаналізувавши результати дослідження, можна зробити висновок, що розроблена авторська програма реабілітації пацієнтів з С-подібним сколіозом II ступеню прискорює процес одужання і перериває прогресування захворювання, а також більш ефективна у порівнянні з класичними реабілітаційними програмами.

Фінансування

Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Усі пацієнти, що мають відношення до рукопису дали згоду на публікацію даної роботи.

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0002-4996-4794](https://orcid.org/0009-0002-4996-4794) (A,B,D) Stretovych Olena

[0000-0002-9518-4492](https://orcid.org/0000-0002-9518-4492) (C,E,F) Antonova-Rafi Yuliya

A- Концепція роботи та дизайн, B- аналіз даних, C- Відповідальність за статистичний аналіз, D - Написання статті, E- Критичний огляд, F- Остаточне схвалення статті.

ЛІТЕРАТУРА

Baba, M. R., Shenoy, R. M., & Soman, A. (2021). Cross-cultural adaptation and validity of an adapted Kannada (South Indian Language) version of Scoliosis Research Society (SRS-30) Questionnaire for idiopathic scoliosis. *Spine deformity*, 9(2), 327–331. <https://doi.org/10.1007/s43390-020-00242-x>

Diab M. (2007). Physical examination in adolescent idiopathic scoliosis. *Neurosurgery clinics of North America*, 18(2), 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2007.01.004>

Doctor Thinking. <https://doctorthinking.org/2021/01/pain-scale/>

Drzał-Grabiec, J., Snela, S., Podgórska-Bednarz, J., Rykała, J., & Banaś, A. (2014). Examination of the compatibility of the photogrammetric method with the phenomenon of mora projection in the evaluation of scoliosis. *BioMed research international*, 2014, 162108. <https://doi.org/10.1155/2014/162108>

Kaba M. (2013). Jeunes filles scoliotiques et orthopédie a la Belle Epoque: l'essor urbain de la mécano-thérapie a Lausanne et Genève [Scoliotic young girls and orthopaedics in Belle Epoque: the urban surge of mecanotherapy in Lausanne and Geneva]. *Gesnerus*, 70(1), 68–85.

Khudetskyi I., Antonova-Rafi Y., Pshenichna V. (2020). The use of 3-plane schroth gymnastics in the treatment of grade 2 scoliosis *INTER COLLEGAS* Vol. 7 No.4 pp.194-199 <http://dx.doi.org/10.35339/ic.7.4.194-199>

Kisielova, H., Dubrava, T., & Goltsev, A. (2023). Disturbed Cytokine Profile in Adjuvant Arthritis – A Target of the Therapeutic Potential of Dendritic Cells Derived From Cryopreserved Precursors. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 7(3), 32–43. <https://doi.org/10.20535/ibb.2023.7.3.285432>

Mahaudens, P., Thonnard, J. L., & Detrembleur, C. (2005). Influence of structural pelvic disorders during standing and walking in adolescents with idiopathic scoliosis. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*, 5(4), 427–433. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2004.11.014>

Negrini, S., Donzelli, S., Aulisa, A. G., Czaprowski, 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., Wynne, J., ... Zaina, F. (2018). 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis and spinal disorders*, 13, 3. <https://doi.org/10.1186/s13013-017-0145-8>

Parnell Prevost, C., Gleberzon, B., Carleo, B., Anderson, K., Cark, M., & Pohlman, K. A. (2019). Manual therapy for the pediatric population: a systematic review. *BMC complementary and alternative medicine*, 19(1), 60. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2447-2>

Seleviciene, V., Cesnaviciute, A., Strukcinskiene, B., Marcinowicz, L., Strazdiene, N., & Genowska, A. (2022). Physiotherapeutic Scoliosis-Specific Exercise Methodologies Used for Conservative Treatment of Adolescent Idiopathic Scoliosis, and Their Effectiveness: An Extended Literature Review of Current Research and Practice. *International journal of environmental research and public health*, 19(15), 9240. <https://doi.org/10.3390/ijerph19159240>

Trobisch, P., Suess, O., & Schwab, F. (2010). Idiopathic scoliosis. *Deutsches Arzteblatt international*, 107(49), 875–884. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0875>

US Preventive Services Task Force, Grossman, D. C., Curry, S. J., Owens, D. K., Barry, M. J., Davidson, K. W., Doubeni, C. A., Epling, J. W., Jr, Kemper, A. R., Krist, A. H., Kurth, A. E., Landefeld, C. S., Mangione, C. M., Phipps, M. G., Silverstein, M., Simon, M. A., & Tseng, C. W. (2018). Screening for Adolescent Idiopathic Scoliosis: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 319(2), 165–172. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19342>

Volodina TT, Korotkevich NV, Romanyuk SI, Galkin OY, Kolybo DV, Komisarenko SV. (2017). Implementation of dietary supplements with effect of dezintoxication and improvement of osteogenesis and metabolism. *Science and Innovation*. 13(6):39-50. <https://doi.org/10.15407/scin13.06.041>

Yaman, O., & Dalbayrak, S. (2014). Idiopathic scoliosis. *Turkish neurosurgery*, 24(5), 646–657. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.8838-13.0>

Ю. Антонова-Рафі, І. Худецький, Д. Інтелгатор (2020) Метрологічні аспекти вимірювань просторових параметрів ходи «Біомедична інженерія і технології» № 3 с.30-35 DOI: <https://doi.org/10.20535/2617-8974.2020.3.195556>

Features of Developing an Individual Rehabilitation Program for Middle School-Aged Children with Scoliosis of the 2nd Degree

Stretovych Olena¹, Antonova-Rafi Yulia²

¹Student of the Department of Biosafety and Human Health at the National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, Ukraine

²Candidate of technical sciences, associate professor, docent Department of biosecurity and human health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Stretovych Olena

E-mail: olenastretovych27@gmail.com

Abstract: scoliosis is a common orthopedic disorder affecting 5-9% of children, with severe spinal deformities accounting for 0.5-0.6% of cases. As spinal deformities progress, the shape of the chest and pelvis inevitably changes. The pathological process involves the heart, lungs, abdominal organs, and pelvic organs, leading to compromised respiratory function and hemodynamics. In advanced cases, nerve root tension, radiating pain, and, in some patients, compression of the spinal cord and spastic paralysis may develop. Type C scoliosis manifests with a single curve and may occur after spine injury, tuberculous spondylitis, or as the initial presentation of scoliosis (idiopathic). Idiopathic or adolescent scoliosis is most prevalent in middle school-aged children, constituting 70-80% of all pediatric spinal deformities. The earlier scoliosis develops, indicating a younger patient, the greater the growth potential and likelihood of deformity progression. The most critical age range for scoliosis development is 10-13 years. This article addresses key issues related to spine mobility in individuals with C-type scoliosis in middle school-aged children. Additionally, a rehabilitation methodology is presented, incorporating post-isometric relaxation methods into the standard physical therapy program for those with C-type scoliosis. The proposed methodology aims to slow the progression of the condition, enhance mobility across all spinal segments, reduce pain syndrome, and stabilize overall health. To evaluate the effectiveness of the developed physical therapy program for patients with C-type scoliosis, a study was conducted with 20 participants observed at the Municipal Non-Profit Enterprise "Kyiv Diagnostic Center for Children" in Darnytskyi district, Kyiv.

Keywords: [Physical Therapy Modalities](#), [Scoliosis](#), [Exercise Therapy](#), [Massage](#), [Musculoskeletal System](#), [Spine](#), [Rehabilitation](#), [Postisometric Relaxation](#)



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY
/ ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

UDC: 615.11:615.322](669.1+477)

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.2\(146\).2024.158-163](https://doi.org/10.32345/USMYJ.2(146).2024.158-163)

Received: February 27, 2024

Accepted: May 22, 2024

Pharmacopoeia Medicinal Plant Materials of Nigeria Which Is Used For Medicine and Pharmacy

Nwakanma Emmanuella C, Karpiuk Uliana, Minarchenko Valentyna

Bogomolets National Medical University, Kyiv. Ukraine

Address for correspondence:

Nwakanma Emmanuella

E-mail: nwakanmaemmanuella49@gmail.com

Abstract: medicinal plants are the backbone of traditional medicine (Ahvazi et al., 2012), the same can be said for modern medicine. This study represents an attempt to raise awareness of medicinal plants indigenous to Nigeria as documented in the West African Herbal Pharmacopoeia and the African Herbal Pharmacopoeia. Monographs of these pharmacopoeia were analyzed, discussed and present visually. Among the identified plant species in the pharmacopoeia, Fabaceae family has the largest amount of plant species. Leaves being the most utilized medicinal plant material, with anti-inflammatory effect being prevalent among the medicinal plants studied.

Keywords. [Monograph](#), [Nigeria](#), [Pharmacopoeia](#), [Plants](#), [Ukraine](#), medicinal.

Introduction

A Medicinal plant is defined as a plant that possesses substances within one or more of its organs, capable of being utilized for therapeutic applications or serving as precursors for the synthesis of beneficial drugs (Sofowora et al., 2013).

In developing nations, like Africa, traditional medicine (TM), is deeply ingrained within their spiritual and cultural belief system (Amaeze et al, 2020) and in Nigeria, a wide variety of these traditional medicinal plants and materials are found, these plants have been used in healthcare since time immemorial, each playing a significant role in various aspect of human lives.

According to the World Health Organization, TM is the sum total of all knowledge and practices, whether explicable or not, used in health maintenance, also in diagnosis, prevention and elimination of physical, mental, or social imbalance and rely exclusively on practical experience (Che et al., 2017)

The West African Health Organization (WAHO) launched the second edition of the West African Herbal Pharmacopoeia in 2020 (WAHP, 2020).

This study represents an attempt to create valid awareness on the medicinal plants found & grown in Nigeria, that has become of relevance in the West African region and has become of great usefulness to both urban and rural dwellers.

Aim

The aim of this study is to conduct a thorough analysis of monographs from active African herbal pharmacopoeia, focusing on medicinal plants material which are permitted for medicinal used and common in Nigeria.

Materials and Methods

In this study, we employed two significant pharmacopoeia – The West African Herbal Pharmacopoeia (WAHP) and the African Pharmacopoeia (AP) (African pharmacopoeia Vol.1, 2nd

edition). The primary objective was to examine monographs of medicinal plants contained within these pharmacopoeias.

The structure of monograph of the WAHP, AP are similar to that of the State pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) (State Pharmacopoeia of Ukraine vol.3, add.1-5), but with significant differences. The SPhU contains the name of the medicinal plant (Ukrainian, Latin and English), description of the plant, content (a brief explanation of the biological active substances), Identification (A- Macroscopic analysis, B- Microscopic analysis, C- Thin layer chromatography), Tests (Adulterant, weight on loss of drying, total ash etc.), and quantitative determination.

The WAHP has these same features as the SPhU. The features that differentiate these pharmacopoeias are the pharmacological actions, therapeutic indications, geographic distribution, dosage, and the storage conditions of these medicinal plants.

Results

Information from the traditional overview of medicinal plants (Monier, 2016) were analyzed and this study shows that 325 species and 95 families are recognized and used for the treatment of various diseases. Cumulatively, in the West African Herbal pharmacopoeia and African pharmacopoeia, there are “226” plant monograph present. And amongst this, only 50 plants which are confirmed

to be found and grown in Nigeria are analysed in this study.

Our analysis delved into several aspects of these medicinal plants. Firstly, we explored the botanical families to which they belong (Fig. 1).

This graph gives us a glimpse into the families of medicinal plants found in Nigeria. There are 31 different plant families.

Notably, the Fabaceae family stands out as the leader, having a significant number of 11 medicinal plant species. This emphasizes its importance in providing plants that are used for medicines or as supplements in food.

Following closely are the Euphorbiaceae, Poaceae, Apocynaceae, Solanaceae, Liliaceae, and Sterculiaceae families, each having 4, 3, 3, 3, 3, and 2 medicinal plant species, respectively. The Lamiaceae family is also worth mentioning, contributing 2 plant species in this context.

Additionally, we examined the specific plant parts utilised – medicinal plant materials (MPM), shedding light on the diverse components integrated to traditional and medicinal practices (Fig. 2).

As a result of this analysis, we observed that in terms of usage, leaves has the highest value amongst other MPM, with a margin of 29%. Following leaves, roots accounted for 17%, while fruits constituted 11% of usage, ranking second and third, respectively.

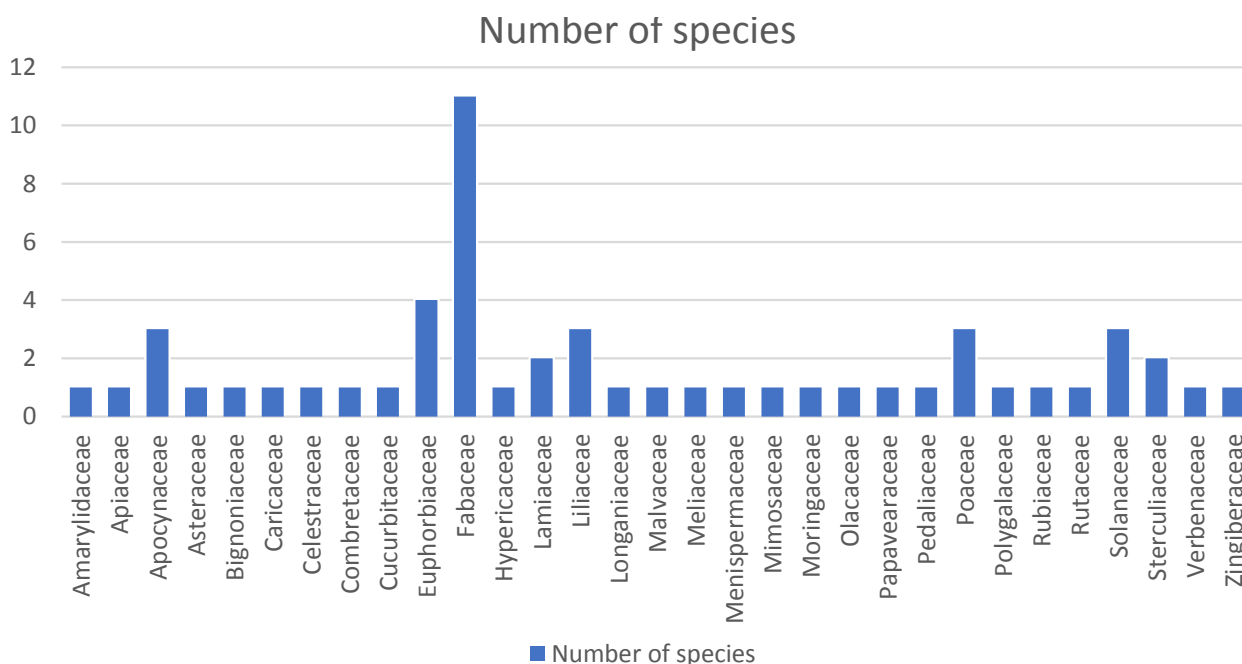


Figure 1. Family of Plant materials which are present in pharmacopoeias

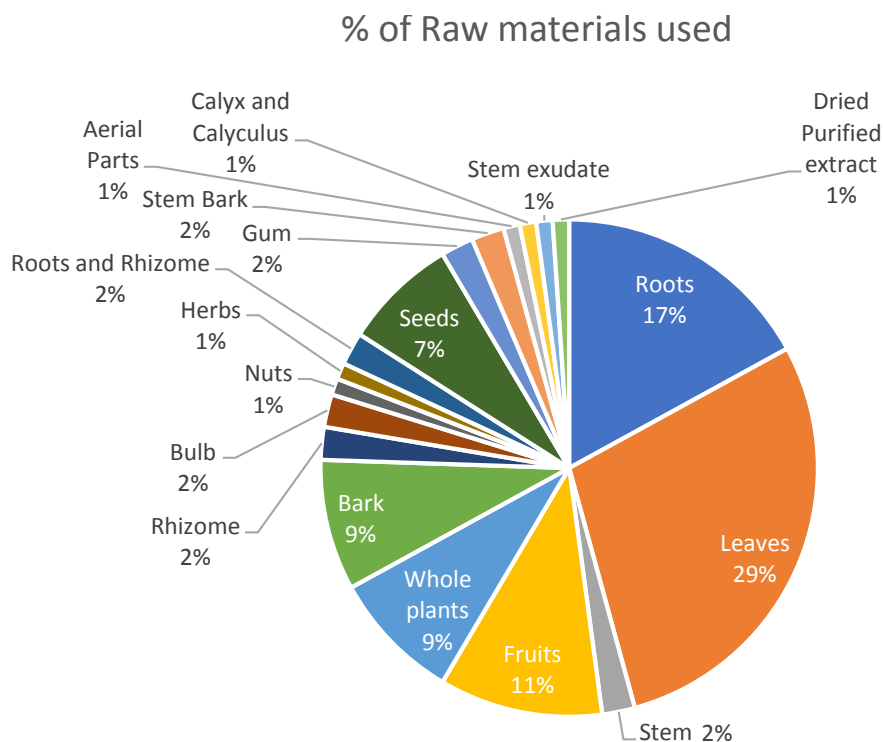


Figure 2. Medicinal Plant materials of each plant which are present in pharmacopoeias

Both bark and whole plants each have a value of 9%, and seeds with 7% usage. There is also a noteworthy observation of the utilization of MPM like stem exudate, calyx and calyculus, dried purified extract, although in lesser amounts.

Furthermore, our investigation extended to the pharmacological actions associated with these medicinal plants, by understanding the potential therapeutic effects of each plant (Fig. 3).

Each plants had a minimum of four or more various pharmacological actions.

In the leading position is anti-inflammatory action, which has a value of 9%. This indicates that there is a prevalent trend among the majority of plants, showing their efficacy in fighting inflammation within the human body.

Following closely with a difference of 1%, are antibacterial, antimicrobial, and analgesic effect, each accounting for 8%, respectively. Some medicinal plants with a value of 6% exhibit anti-malarial effect, while antipyretic, antioxidant and antifungal effect are associated 5% of these medicinal plants, individually. Other pharmacological actions like laxative, diuretic, carminative, etc all take up 4% and 3%.

Taking into account that there are a few unique pharmacological actions that only take up 0% of the chart, hence exempted from the chart, like antiplatelet effect, muscle relaxant, cholagogue, anti-neoplastic, antihyperglycemic, etc. This is because only one of different medicinal plant exhibited these actions.

Discussions and Conclusions

This distribution highlights the rich variety of botanical resources in Nigeria that serve for medicinal purposes or as nutritional supplements. But there is poor or no representation of most of these 325 medicinal plants in the pharmacopoeias.

As a result of this analysis, it becomes evident that amongst the botanical families of medicinal plants in Nigeria, according to the pharmacopoeia used, the *Fabaceae* family stands out prominently. It emerges as the family with the highest number of medicinal plants associated with it. Bearing in mind that *Fabaceae* family is one out of many other botanical families in Nigeria.

Furthermore, leaves, roots and fruits are the most widely utilized medicinal plant material in Nigeria, with values of 29%, 17% and 11%, respectively.

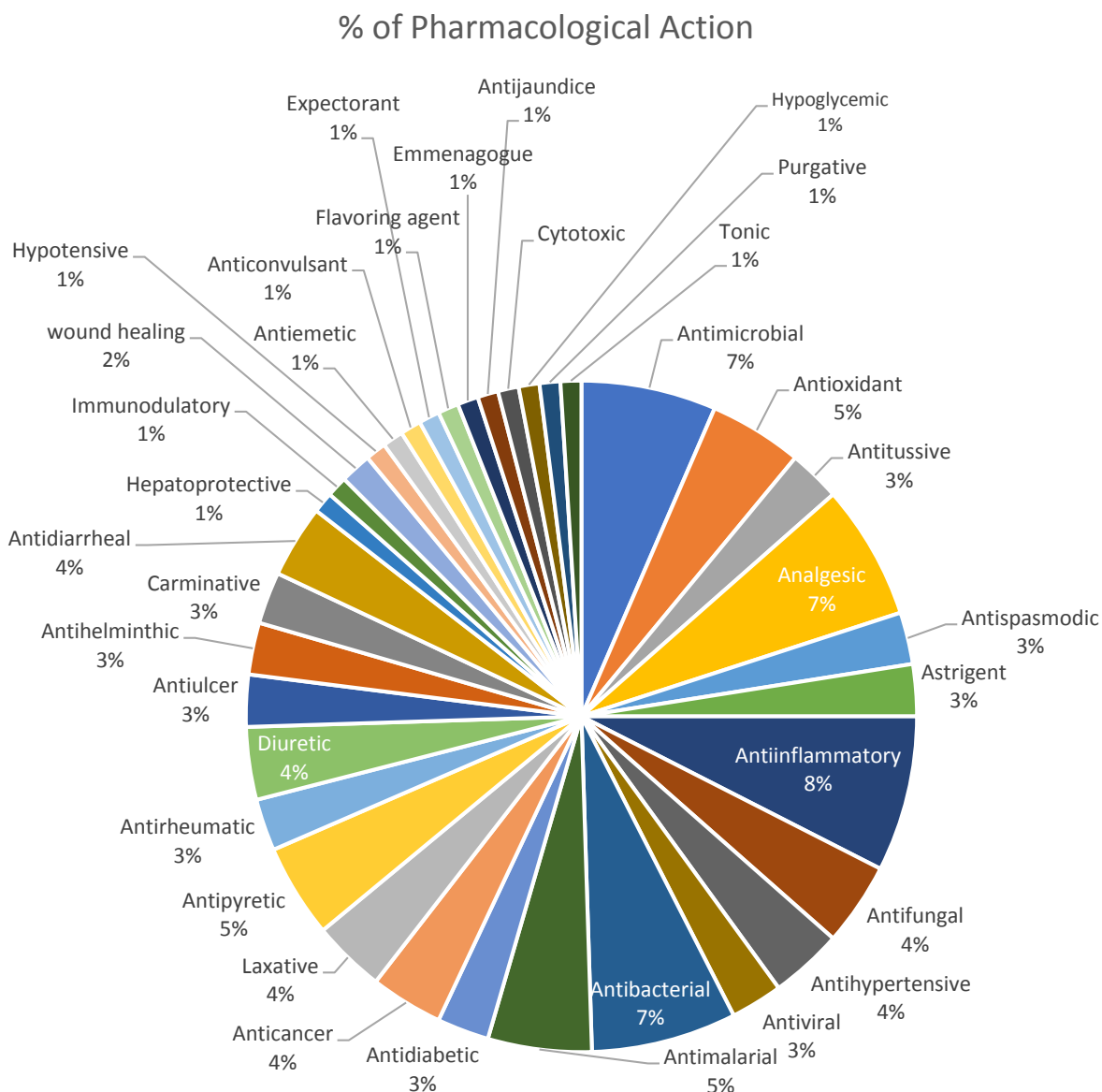


Figure 3. Pharmacological actions of each plant which are present in pharmacopoeias

Also, there are 49 different pharmacological actions mentioned and visually represented, with some having 0% value which is impossible, but this is the case because most plants that exhibit these actions were not recorded or documented in the pharmacopeia.

The obtained result shows that there is a need for detailed documentation, like monographs in pharmacopoeia, especially on medicinal plants not mentioned, their families like *Polygonaceae*, *Acanthacea*, etc, their MPM, pharmacological actions which are not widely represented i.e. those with 0% value, and other relevant information on the common medicinal plants in the Nigeria.

This published document will ensure easy access, will provide awareness about the availability and rich biodiversity of medicinal plants in Nigeria.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in this article. No rewards received.

Consent to publication

All authors of the article are acquainted with the final version of the manuscript and have no objections to its publication. The article does not use personal data and information about patients.

ORCID ID and authors contribution

[0009-0002-5390-601X](https://orcid.org/0009-0002-5390-601X) (B,C,D) Nwakanma
Emmanuella C

[0000-0002-8316-4910](https://orcid.org/0000-0002-8316-4910) (A,E,D) Karpiuk Uliana
[0000-0002-5049-7620](https://orcid.org/0000-0002-5049-7620) (E,F) Minarchenko

Valentyna

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

REFERENCES

Abd El-Ghani, Monier. (2016). Traditional medicinal plants of Nigeria: an overview. *AGRICULTURE AND BIOLOGY JOURNAL OF NORTH AMERICA*. 7. 220-247. 10.5251/abjna.2016.7.5.220.247.

African Pharmacopoeia (2014). African Union Scientific, Technical & Research commission (AU/STRC). Volume 1, Second Edition. <http://www.austrc.org/pharma.html>

Ahvazi, M., Khalighi-Sigaroodi, F., Charkhchiyan, M. M., Mojab, F., Mozaffarian, V. A., & Zakeri, H. (2012). Introduction of medicinal plants species with the most traditional usage in alamut region. *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR*, 11(1), 185–194.

Amaze, Ogochukwu & Olugbake, Olubusola & Lawal, M. (2020). Knowledge of Herbal Medicines and Herb-drug Interaction Among Medical and Pharmacy Students of the University of Lagos, Nigeria. *Nigerian Journal of Pharmaceutical Research*. 16. 61-70. 10.4314/njpr.v16i1.7.

C.- T. Che, V. George, T.P. Ijiru, P. Pushpangadan, K. Andrae-Marobela (2017). Chapter 2 – Traditional Medicine. P. 15-30. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802104-0.00002-0>.

Sofowora, A., Ogunbodede, E., & Onayade, A. (2013). The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines : AJTCAM*, 10(5), 210–229. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v10i5.2>

West African Herbal Pharmacopoeia (2013). West African Health Organisation (WAHO). First Edition. www.wahooas.org

West African Herbal Pharmacopoeia (2020). West African Health Organisation (WAHO). Second Edition. www.wahooas.org

Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 1. X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.

Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 2. X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.

Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 3. X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.

Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 4. X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.

Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 5. X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с.

Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.

Фармакопейна лікарська рослинна сировина Нігерії, яка застосовується в медицині та фармації

Нваканма Еммануелла, Карпюк Уляна, Мінарченко Валентина

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Nwakanma Emmanuella

E-mail: nwakanmaemmanuella49@gmail.com

Анотація. Лікарські рослини є основою традиційної медицини (Ahvazi et al., 2012), те саме можна сказати і про сучасну медицину. Наше дослідження являє собою спробу підвищити обізнаність про лікарські рослини, поширені в Нігерії, монографії яких входять до складу Західноафриканської трав'яної фармакопеї та Африканської трав'яної фармакопеї. Монографії цих фармакопей були проаналізовані, обговорені та представлені наочно. Серед ідентифікованих видів рослин у фармакопеї родина Fabaceae має найбільшу кількість видів рослин. Листя є найбільш використовуваним лікарським рослинним матеріалом; серед досліджуваних лікарських рослин переважає протизапальний ефект.

Ключові слова: монографія, нігерія, фармакопея, рослини, лікарські, Україна.



Copyright: © 2024 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Адреса для кореспонденції:

Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу,
науковий відділ НМУ,
бул. Т.Шевченка, 13, м.Київ, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

www.nmuofficial.com

Надруковано ТОВ «505»
м. Житомир, вул. М. Бердичівська, 17а
тел.: +38 (063) 101-22-33,
e-mail: polygraphyinz@gmail.com
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК No 5609 від 21.09.2017 р.

Підписано до друку 18.06.2024р.
Формат 60*84/8, друк офсетний, папір офсетний
Тираж 50, Зам. No Ж-2024/10.06.

Correspondence address:

Editorial board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal Research
Department of NMU,
13, T. Shevchenka blvd. Kyiv, 01601

<http://mmj.nmuofficial.com>

E-mail: usmyj@ukr.net

Bogomolets National Medical University

www.nmuofficial.com

Printed by LTD «505»
Zhytomyr, St. M. Berdychivska, 17a
tel.: +38 (063) 101-22-33,
e-mail: polygraphyinz@gmail.com
Certificate of the subject of publishing
ДК No 5609 dated 21.09.2017

Signed in print on 18.06.2024
Format 60*84/8, offset print, offset paper
Circulation: 50 Order No J-2024/10.06.