

Medical Science of Ukraine

Медицина наука України

2024, Т. 20, № 4

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.4.2024>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА		CONTENT CLINICAL MEDICINE
Марушко Є. Ю., Левадська А. А. Мікровазулярна стенокардія у пацієнтів із кардіо-ренальним-метаболічним синдромом	3	Marushko Ye., Levadska A. Treatment of microvascular angina in the absence of significant atherosclerotic coronary artery disease in patients with cardio-renal metabolic syndrome
Маньковський Г.Б. Віддалені наслідки стентування коронарних артерій у хворих з кардіоренальним-метаболічним синдромом та серцевою недостатністю	10	Mankovskiy G. B. Long-term effects of coronary artery stenting in patients with cardiorenal-metabolic syndrome and heart failure
Колтунова Г.Б., Чиж К.П. Ефективність системи оцінки тяжкості стану у пацієнтів з інфекційним ендокардитом, ускладненим гострою серцевою недостатністю	17	Koltunova H. B., Chyzh K.P. Efficacy of acute physiology and chronic health eval- uation system in patients with infective endocarditis complicated by acute heart failure
Поладич І.В. Вплив гіповітамінозу D на активність р-65 субодиниці ядерного фактору «каппа-бі» у патогенезі плацентарної дисфункції	27	Poladich I.V. The impact of vitamin d deficiency on p65 NF-kB activity in the pathogenesis of placental dysfunction
Сердюк А.В., Могилевський С.Й., Зяблицев С.В., Гур'янов В.Г. Прогностична модель прогресії діабетичної ретино- патії при цукровому діабеті 2 типу	36	Serdiuk A. V., Mogilevskyy S.Y., Ziablitzev S.V., Guryanov V.G. Prognostic model of the diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes
Волос Л.І., Столяр Г.Л. Остеонекроз щелепи, асоційований із застосуван- ням бісфосфонатів, в онкологічних хворих: гістопатологічне дослідження	46	Volos L.I., Stoliar H.L. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in cancer patients: a histopathological study
ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА		THEORETICAL MEDICINE
Вастьянов Р.С., Стоянов О.М., Золотарьова Н.А., Бабієнко В.В., Грузевський О.А., Кірчев В.В. Збагачена тромбоцитами плазма посилює протизапальний ефект еллагової кислоти при карагенан-спричиненому ексудативному запаленні	56	Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Zolotaryova N.A., Babienko V.V., Hruzevskiy O.A., Kirchev V.V. Platelet-rich plasma enhances the anti-inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced exudative inflammation

ПЕДІАТРІЯ		PEDIATRICS
Волошин О. М., Марушко Ю. В., Білик Ю. В., Пристапа В. С., Осичнюк Л. М. Детекція значущих чинників ризику рекурентних респіраторних інфекцій у дітей дошкільного віку	67	Voloshin O. M., Marushko Yu. V., Bilyk Yu. V., Prystupa V. S., Osychniuk L. M. Detection of significant risk factors for recurrent respi- ratory infections in preschool children
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я		HEALTH CARE
Гозак С.В., Єлізарова О.Т., Станкевич Т.В., Парац А.М. Ефективність впровадження психологічних інстру- ментів у школах для підтримки психічного здоров'я школярів у воєнний час	79	Hozak S.V., Yelizarova O.T., Stankevych T.V., Parats A.M. The effectiveness of implementing psychological tools in schools to support the mental health of students during wartime
СТОМАТОЛОГІЯ		DENTISTRY
Лахтін Ю.В., Кузенко Є.В., Галич Л.В., Циганок О.В., Москаленко П.О. Пародонтальний статус хворих з різним ставленням до комплаєнса лікування пародонтита	89	Lakhtin Y.V., Kuzenko Y.V., Galich L.V., Tsyganok O. V., Moskalenko P. O. Periodontal status of patients with different attitudes to periodontitis treatment compliance
ФАРМАЦІЯ		PHARMACY
Мосула Л.М., Мосула В.С. In silico пошук біологічно активних хімічних сполук серед 5-арилідензаміщених похідних роданіну з бензотіазольним фрагментом у молекулах	97	Mosula L.M., Mosula V.S. In silico search for biologically active chemical com- pounds among 5-arylidene substituted derivatives of rhodanine with benzothiazole moiety in the molecules
ВИПАДКИ З ПРАКТИКИ		PRACTICAL CASES
Луців Є. Р., Бударна А.В., Ткачук Н. І., Бударна О.Ю. Оптичний нейромієліт Девіка: імунопатогенез та фактори ризику виникнення (огляд літератури і опис клінічного випадку)	105	Lutsiv E.R., Budarna A.V., Tkachuk N.I., Budarna O.Yu. Optic neuromyelitis Devicis: immunopathogenesis and risk factors (literature review and clinical case)
ОГЛЯДИ		REVIEWS
Мельник О.О. Дефініції імунної відповіді організму внаслідок дії вірусу SARS-COV-2 в системі «мати- новонароджений» (огляд літератури)	115	Melnyk O.O. Definitions of the body's immune response as a con- sequence of the action of the sars-cov-2 in the "moth- er-newborn" system
Храпач О.В. Види післяопераційних естетичних ускладнень Після ендопротезування молочних залоз (огляд провідних досліджень)	126	Khrapach O.V. Types of postoperative aesthetic complications After breast endoprosthetics (review of the leading researches)
Бенюк В.О., Вигівська Л.М., Диндар О.А., Гичка Н.М., Олешко В.Ф., Ільницька Т.В., Муляренко Т.В. Особливості перебігу вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (огляд літератури)	137	Beniuk V.O., Vygivska L.M., Dyndar O.A., Hychka N.M., Oleshko V.F., Ilynytska T.V., Muliarenko T.V. Features of pregnancy course in women after application of assisted reproductive technologies (literature review)
Біляков А.М., Франчук В.В., Ванчуляк О.Я. Використання віртопсії при судово-медичній Експертизі підвищення (огляд літератури)	148	Bilyakov A.M., V.V. Franchuk V.V., Vanchuliak O.Ya. The using of virtopsia in forensic medical examination of hanging (literature review)
Баран О.А., Тимрук-Скоропад К.А. Компетентнісний підхід до спеціалізованої підготовки фізичних терапевтів у педіатрії України (огляд літератури та власних даних)	156	Baran O.A., Tymruk-Skoropad K.A. Competence-based approach to specialised training of physical therapists in paediatrics in Ukraine (review of literature and own data)

МІКРОВАСКУЛЯРНА СТЕНОКАРДІЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАРДІО-РЕНАЛЬНИМ-МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Марушко Є. Ю. <https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>

Левадська А. А. <https://orcid.org/0009-0006-2101-4673>

ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ, Україна

levadskaya.an@gmail.com

Актуальність. Ішемічна хвороба серця (ІХС) на сьогоднішній день є найпоширенішим кардіоваскулярним захворюванням та провідною причиною смертності в світі. Системний атеросклероз є мультифакторною патологією, основний внесок в яку роблять генетична схильність, тютюнопаління та цукровий діабет. Кардіо-ренальний-метаболічний синдром (КРМС) включає поєднання серцевої недостатності, порушення вуглеводного обміну та хронічної хвороби нирок, та збільшує ризик виникнення INOCA (Ischemia with non obstructed coronary arteries, мікрovasкулярна стенокардія).

Ціль: вивчення частоти та оптимізація лікування мікрovasкулярної стенокардії у пацієнтів з ІХС, нестенозуючим атеросклерозом коронарних артерій та кардіо-ренальним-метаболічним синдромом.

Матеріали та методи. Обстежено 82 пацієнти із КРМС, серед яких осіб чоловічої статі було 54 (65,8%), жінок – 28 (34,2%). Середній вік хворих $56,9 \pm 3,9$ роки. Пацієнтів оцінювали за допомогою тесту з фізичним навантаженням або стрес-ехокардіографії для об'єктивності проявів ішемії міокарду. Після підтвердження ІХС, хворим проводили інвазивну коронарографію, результати якої показали нестенозуюче ураження або інтактні коронарні артерії. Діагностика коронарної мікрovasкулярної дисфункції здійснювалася шляхом ехокардіографії з внутрішньовенним введенням дипіридамолу з подальшим визначенням індексу резерву коронарного кровообігу. Наявність коронарної мікрovasкулярної дисфункції визначався за $iPKK < 2$. У хворих з підтвердженою ішемією міокарду та відсутністю значимих уражень коронарних артерій підтверджувався діагноз мікрovasкулярна стенокардія (INOCA).

Результати. У 74 (90,2%) хворих з КРМС та ІХС без значимих уражень коронарних артерій причиною ішемії була мікрovasкулярна стенокардія. Інші 9,8% пацієнтів мали невідповідність потреби та кровопостачання міокарду через його гіпертрофію. Дослідження було продовжено з 74 хворими зі встановленою нами мікрovasкулярною стенокардією. Всім пацієнтам було призначено аспірин, статини, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, іАПФ/сартани, індапамід, іНЗКТГ-2 та метформін. Для компенсації цукрового діабету 46 пацієнтам було змінено дозу метформіну, 10 – додано ліраглутид. Усі пацієнти з мікрovasкулярною стенокардією отримували нікорандил в дозі 10 мг двічі на добу. Через 28 днів терапії нікорандилом симптоми стенокардії напрути були відсутні у 72 (97,3%) з 74 хворих. Препарат нормалізував коронарну мікрovasкулярну функцію у 68 (91,9%) з 74 пацієнтів, та клінічно полегшив симптоми у 97,3%.

Висновок. У 90,2% хворих з КРМС, ІХС та відсутністю значимих уражень коронарних артерій причиною ішемічних скарг є коронарна мікрovasкулярна дисфункція. Призначення нікорандилу в комплексній терапії таких пацієнтів дозволяє досягти клінічного ефекту в 97,3% випадків, та нормалізації резерву коронарного кровотоку у 91,9% хворих.

Ключові слова: INOCA, мікрovasкулярна стенокардія, нікорандил, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, хронічна хвороба нирок.

Актуальність. На сьогоднішній день за світовою статистикою ішемічна хвороба серця (ІХС) залишається найпоширенішим серцево-судинним захворюванням, а її ускладнення (гострий інфаркт міокарду, ішемічна кардіоміопатія) є провідною причиною смертності та інвалідизації [1, 2, 3, 14]. Хоча провідним патогенетичним механізмом ішемії міокар-

ду є обмеження кровотоку в серцевому м'язі внаслідок стенозування просвіту вінцевих судин атеросклеротичними бляшками (що може бути усуненим шляхом хірургічної або інтервенційної реваскуляризації), хронічні коронарні синдроми при інтактних судинах серця або нестенозуючому коронарному атеросклерозі досі є викликом для діагностичних та

лікувальних можливостей сучасної медицини [2, 4, 5, 7, 9]. З 2020 року, провідними кардіологічними товариствами Північної Америки та Європи виділена окрема група ішемічних станів – INOCA (Ischemia and No Obstructive Coronary Arteries).

Системний атеросклероз, як основний механізм розвитку ІХС, є наслідком комплексної дії ряду факторів ризику, серед яких головні місця посідають генетична схильність, куріння, порушення ліпідного профілю, цукровий діабет 2 типу та хронічна хвороба нирок. Так вищезгадані чинники комплексно доповнюють інші – ожиріння, порушення харчової поведінки, подагра та інші. Хоча щодо самих факторів ризику досі проводяться дослідження та їх перелік невпинно поповнюється, немає сумнівів у їх кореляції з ризиком великих кардіоваскулярних подій. Це робить очевидним той факт, що поліморбідні синдроми, які включають поєднання багатьох із згаданих факторів, є більш небезпечними для прогнозу життя таких хворих [4, 6, 10, 13, 16].

Кардіо-ренальний-метаболічний синдром (КРМС) є визнани провідними експертами світу поліморбідним станом, який включає поєднання серцевої недостатності (СН), порушення глікемічного профілю (цукровий діабет 2 типу або переддіабетичні стани) та хронічної хвороби нирок ≥ 3 А стадії (ХХН) – основні фактори ризику серцево-судинної смертності. Хоча атеросклероз та його ускладнення є основною небезпекою для пацієнтів з КРМС, фактори ризику мікроваскулярної стенокардії (INOCA) в основному своєму спектрі перетинаються із факторами ризику даного захворювання. Таким чином, хворі з КРМС теоретично знаходяться в зоні підвищеного ризику виникнення INOCA. Існуючі дані літератури частково це підтверджують на прикладі цукрового діабету 2 типу, у хворих на який частота мікроваскулярної стенокардії в 3-4 рази вища за загальнопопуляційну [4, 5, 9]. При цьому нікорандил згідно існуючих даних зарекомендував себе як ефективний препарат для корекції коронарної мікроваскулярної дисфункції при INOCA [2, 3].

Ціль: вивчення частоти та оптимізація лікування мікроваскулярної стенокардії у пацієнтів з ІХС, нестенозуючим ураженням коронарних артерій та КРМС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження було включено 82 пацієнтів із поєднанням серцевої недостатності, цукрового діабету 2 типу та хронічної хвороби нирок (КРМС), які проходили обстеження в ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» з 01.01.2023 по 31.12.2023 з приводу ІХС. Серед учасників дослідження чоловіків було 54 (65,8%), жінок – 28 (34,2%). Середній вік хворих склав $56,9 \pm 3,9$ роки. Клінічна характеристика складових КРМС представлена в таблиці 1.

Всі включені у групу хворі мали СН, цукровий діабет та ХХН за дизайном дослідження. Як видно із даних таблиці 1, переважна більшість пацієнтів з КРМС мала перший функціональний клас СН за NYHA. Також всі пацієнти мали рівень NT-proBNP понад 125 пг/мл, проте в середньому його підвищення було досить помірне, що пояснюється набором в дане дослідження хворих з нестенозуючим атеросклерозом вінцевих судин, а отже з відсутністю постінфарктного кардіосклерозу та відповідно – фенотипів серцевої недостатності з помірно зниженою або зниженою ФВ ЛШ.

Всім хворим для об'єктивізації ішемії міокарду було проведено тест з фізичним навантаженням в 48 (58,5%) випадках або стрес-ехокардіографію – у 34 (41,5%) випадках. Критерієм позитивного на ішемію міокарду результату у випадку стрес-тесту вважалося поєднання типових ішемічних скарг (біль/дискомфорт в ділянці серця, або неадекватна навантаженню задишка) та змін електрокардіограми у вигляді косо низхідної або горизонтальної депресії сегменту ST понад 1 мм або поява інверсії зубця Т у мінімум 2 сусідніх відведеннях. Щодо стрес-ехокардіографії, то пробу проводили під час внутрішньовенного введення добутаміну в наростаючих дозах (10-20-30-40 мкг/кг/хв), а критеріями індукції ішемії вважали появу зон розладів сегментарної скоротливості лівого

Таблиця 1

Характеристика хворих на ІХС та нестенозуючий атеросклероз коронарних артерій за компонентами кардіо-ренального-метаболічного синдрому

Характеристика КРСМ	Хворі на ІХС, КРСМ та нестенозуючий атеросклероз коронарних артерій (n=82)
Середнє значення ФВ ЛШ, %	60,1±3,9
Клас СН I за NYHA	35 (42,7%)
Клас СН II за NYHA	27 (32,9%)
Клас СН III за NYHA	20 (24,5%)
Середні значення NT pro-BNP, пг/мл	287,1±20,2
Декомпенсований цукровий діабет 2 типу HbA1c≥7%	46 (56,1%)*
Компенсований цукровий діабет 2 типу HbA1c<7%	36 (43,9%)*
Середня тривалість цукрового діабету, роки	4,1±0,3
Середні значення ШКФ, мл/хв/1,73 м2	49,1±3,8

Примітка: * $p > 0,05$ – достовірної різниці у кількості пацієнтів з компенсованим та некомпенсованим цукровим діабетом не було (chi-square test).

шлуночка або зниження його скоротливості на фоні інфузії препарату. Тести на індуковану ішемію міокарду були позитивними у всіх випадках, що також зумовлено дизайном дослідження (відбір пацієнтів з доведеною ішемією міокарду).

Після підтвердження ІХС об'єктивними методами, хворим проводили інвазивну коронарографію. В дослідження були включені пацієнти без значимих уражень вінцевих судин за її результатами. У 57 (69,5%) хворих був діагностований нестенозуючий коронарний атеросклероз (звуження як мінімум в одній вінцевій судині менше 50%), у інших 25 – коронарні артерії були інтактними. Наступним кроком була діагностика коронарної мікрovasкулярної дисфункції та її клінічного прояву – мікрovasкулярної стенокардії, як причини міокардальної ішемії, шляхом ехокардіографії з в/в введенням дипіридамолу.

Ехокардіографія з внутрішньовенним введенням дипіридамолу. Тест проводився в умовах моніторингу артеріального тиску, кисневої сатурації, ЕКГ. В лежачому положенні на лівому боці проводилися вихідні заміри показників

strain, оцінювалась сегментарна скоротливість ЛШ та проводилися виміри резерву коронарного резерву кровотоку (описано нижче). Дипіридабол вводився внутрішньовенно в дозі 0,56 мг/кг за 4 хвилини, надалі інфузію зупиняли на 4 хвилини і повторно вводили 0,28 мг/кг за 2 хвилини після чого проводили повторні заміри вказаних вище величин. У випадку розвитку побічних ефектів від дипіридамолу в/в вводився амінофілін в дозі 120-240 мг.

Резерв коронарного кровотоку визначався доплерографічно під час ехокардіографії з в/в введенням дипіридамолу. Проводилася візуалізація передньої міжшлуночкової артерії з апікальної двохкамерної позиції та вимірювалися максимальні показники лінійної швидкості кровотоку в діастолу до та після введення дипіридамолу.

Коронарний резерв кровотоку визначали як:
 $iPKK = V_{max1} / V_{max0}$,

Де V_{max1} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу на фоні введення дипіридамолу, вихідна V_{max0} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу, $iPKK$ – індекс резерву коронарного кровотоку.

Показник іРКК вважався нормальним при значенні ≥ 2 (відсутність коронарної мікровазулярної дисфункції) та зниженим при < 2 (коронарна мікровазулярна дисфункція). Останній варіант у хворих з встановленою раніше ішемією міокарду та відсутністю значимих уражень коронарних артерій підтверджував діагноз мікровазулярна стенокардія (INOCA).

При встановленні діагнозу мікровазулярної стенокардії хворим в комплексній терапії призначався нікорандил в дозі 10 мг двічі на день. Через 28 днів оцінювали клінічні прояви стенокардії та проводили повторну ехокардіографію з в/в введенням дипіридамола.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення індексу резерву коронарного кровотоку представлені на рисунку 1.

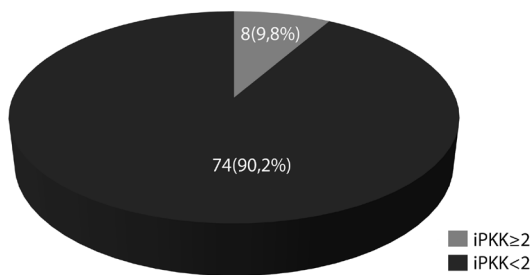


Рис. 1. Розподіл пацієнтів з КРМС, ІХС та відсутністю значимих уражень коронарних артерій за значенням іРКК.

Як видно із даних діаграми 1, у 74 (90,2%) хворих на КРМС, ІХС та без гемодинамічно значимих уражень коронарних артерій причиною ішемії міокарду була мікровазулярна стенокардія. У інших 9,8% з відсутністю коронарної мікровазулярної дисфункції причиною стенокардії на нашу думку була невідповідність потреби/забезпечення міокарду через виражену гіпертрофію серцевого м'язу (товщина міжшлуночкової перегородки у даних пацієнтів становила від 15 до 17 мм) на фоні тривалої не коригованої гіпертонічної хвороби.

Надалі дослідження продовжили за участі 74 хворих із мікровазулярною стенокардією. Оскільки хворі на момент первинного обсте-

ження поступали з попереднім діагнозом ІХС та гіпертонічна хвороба, в їх лікуванні були призначені: аспірин, статинотерапія та терапія бета-блокаторами (бісопролол або метопролол) та блокатор кальцієвих каналів (амлодіпін або лерканідипін) – у 74 (100%) хворих, іАПФ/сартани – у 55 (74,3%) пацієнтів, індапамід – в 19 (25,6%) випадках. Всі хворі з приводу цукрового діабету 2 типу та хронічної хвороби нирок отримували іНЗКТГ-2 (10 мг дапагліфлозину на добу – 63 (85,1%) хворих, 10 мг емпагліфлозину на добу – 11 (14,9%) учасників). Метформін в дозі 2000 мг/добу приймали 13 (17,6%) пацієнтів, в дозі 1000 мг/добу – в 9 (12,2%) випадках. З метою компенсації цукрового діабету у 46 (62,2%) з 74 пацієнтів було призначено або підвищено дозу метформіну, а в 10 випадках – додано до терапії ліраглутид а дозі 0,6 мг з поступовим збільшенням дози. Всім пацієнтам у зв'язку з мікровазулярною стенокардією було додано до терапії нікорандил 10 мг 2 рази на день.

Повторно стан хворих був переоцінений через 28 днів терапії нікорандилом із проведенням ехокардіографії з в/в введенням дипіридамола. Симптоми стенокардії напруги були відсутні у 72 (97,3%) з 74 хворих з мікровазулярною стенокардією. Результати ехокардіографії з в/в введенням дипіридамола та визначенням іРКК при контрольному обстеженні представлені на рисунку 2.

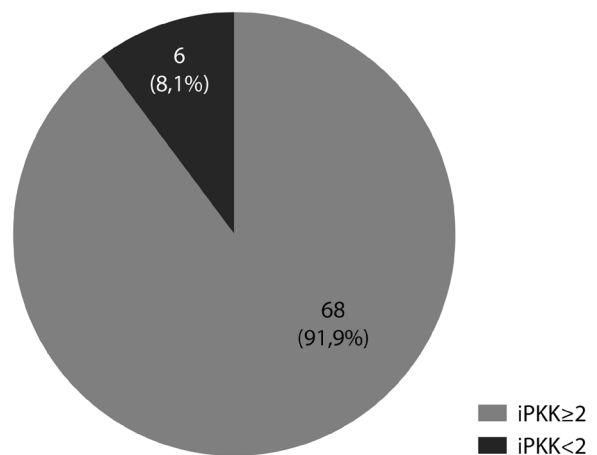


Рис. 2. Результати ехокардіографії з в/в введенням дипіридамола та визначенням іРКК на фоні прийому нікорандилу в комплексній терапії при обстеженні через 28 днів.

Примітка: була виявлена статистично достовірна різниця у кількості хворих із коронарною мікрovasкулярною дисфункцією до та після призначення нікорандилу в комплексній терапії (74 (90,2%) проти 6 (8,1%), $p < 0,05$, chi-square test).

Як видно із даних діаграми 2, нікорандил виявився ефективним для нормалізації коронарної мікрovasкулярної функції у 91,9% хворих з КРМС та мікрovasкулярною стенокардією. Цікавим був той факт, що хоча інструментально ефективність препарату була виявлена у 91,9% пацієнтів, клінічно відсутність ішемічних скарг було досягнуто у 97,3% випадків.

Таким чином, ми виявили, що причиною ішемії міокарду у хворих на кардіо-ренальни-метаболічний синдром при нестенозуючому ураженні коронарних артерій в 90,2% випадках була мікрovasкулярна стенокардія, патогенетичним механізмом якою виступала коронарна мікрovasкулярна дисфункція (порушення дилататорного резерву коронарних артерій). Це відповідає даним інших авторів щодо загальної популяції хворих на хронічні коронарні синдроми без стенозуючого ураження вінцевих судин [11, 15]. В реальній клінічній практиці на момент виставлення діагнозу «мікрovasкулярна стенокардія» більшість хворих на етапі виключення стенозуючого атеросклерозу вінцевих судин бета-блокатори та блокатори кальцієвих каналів, як правило, вже є призначеними, а отже клінічна симптоматика по суті персистує на першій лінії терапії, що вимагає ескалації лікування шляхом призначення нікорандилу [12].

ВИСНОВКИ

1. У 90,2% хворих з кардіо-ренальним-метаболічним синдромом, ішемічною хворобою серця та відсутністю гемодинамічно значимих уражень коронарних артерій причиною ішемічних скарг є мікрovasкулярна стенокардія.
2. Призначення нікорандилу в комплексній терапії таких пацієнтів дозволяє досягнути клінічного ефекту в 97,3% випадків, а нормалізації резерву коронарного кровотоку – у 91,9% хворих.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734-744. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz331
2. Ford TJ, Berry C, De Bruyne B, et al. "Physiological Predictors of Acute Coronary Syndromes: Emerging Insights from the Plaque to the Vulnerable Patient." *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(9):1071-88. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.01.222.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. "2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes." *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, et al. "Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study." *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(4):807-14. DOI:10.1016/0735-1097(94)00431-6.
5. Jia Q, Shi S, Yuan G, Shi J, Shi S, et al. The effect of nicorandil in patients with cardiac syndrome X: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2020, 99:e22167. DOI: 10.1097/MD.00000000000022167
6. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, et al. "Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization." *Eur Heart J*. 2019;40(31):2455-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehz302.
7. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. "Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease."

- JACC Cardiovasc Interv. 2015;8(11):1445-53. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.06.017.
8. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., Berry C., Escaned J., et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J. 2020;41(37):3504-3520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503
9. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, et al. "Coronary microvascular dysfunction assessed by vasodilator stress cardiac magnetic resonance: validation with invasive coronary physiology." JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(5):697-707. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.04.027.
10. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, et al. "Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease." JACC Cardiovasc Interv. 2015;8(11):1445-53. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.06.017.
11. Taqueti VR, Di Carli MF. "Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review." J Am Coll Cardiol. 2018;72(21):2625-41. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043.
12. Jiang X, Wu D, Jiang Z, Ling W, Qian G: Protective effect of nicorandil on cardiac microvascular injury: role of mitochondrial integrity. Oxid Med Cell Longev. 2021;4665632. DOI: 10.1155/2021/4665632
13. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. "ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries." Eur Heart J. 2017;38(3):143-53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw149.
14. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. "International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina." Int J Cardiol. 2018;250:16-20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.09.186.
15. Lanza GA, Crea F. "Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management." Circulation. 2010;121(21):2317-25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.899146.
16. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. Eur Heart J. 2020;41(37):3504-3520. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa503.

Article history:
Received: 15.08.2024
Revision requested: 19.08.2024
Revision received: 15.09.2024
Accepted: 25.12.2024
Published: 30.12.2024

TREATMENT OF MICROVASCULAR ANGINA IN THE ABSENCE OF SIGNIFICANT ATHEROSCLEROTIC CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH CARDIO-RENAL METABOLIC SYNDROME

Marushko Ye., Levadska A. A.

*Government Institution “The Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and
Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, Ukraine*

levadskaya.an@gmail.com

Background. Ischemic heart disease (IHD) remains the most common cardiovascular disease and the leading cause of mortality worldwide. Systemic atherosclerosis results from various risk factors, such as genetic predisposition, smoking, and diabetes. Cardio-renal-metabolic (CRM) conditions combines heart failure, dysglycemia and chronic kidney disease, increasing the risk of INOCA.

Aim: of study was to examine the prevalence and optimize the treatment of microvascular angina in patients with IHD, non-stenosing coronary atherosclerosis and CRM condition.

Materials and methods. A total of 82 patients with CRM conditions were examined, including 54 males (65.8%) and 28 females (34.2%) with an average age of 56.9 ± 3.9 years. Patients underwent an exercise stress test or stress echocardiography for myocardial ischemia assessment. Following IHD confirmation, invasive coronary angiography revealed non-stenosing coronary atherosclerosis or intact coronary arteries. Coronary microvascular dysfunction was diagnosed via echocardiography with intravenous dipyridamole administration, followed by coronary flow reserve (CFR) index assessment. Microvascular dysfunction was diagnosed with $CFR < 2$. Patients with confirmed myocardial ischemia and no significant coronary artery lesions were diagnosed with microvascular angina (INOCA).

Results. In 74 (90.2%) patients with CRM conditions and IHD without significant coronary artery lesions, the cause of ischemia was microvascular angina. The remaining 9.8% had myocardial demand-supply mismatch due to cardiac muscle hypertrophy. Research continued with 74 patients with microvascular angina. All patients received aspirin, statins, beta-blockers, calcium channel blockers, ACE inhibitors/sartans, indapamide, SGLT2 inhibitors, and metformin. To achieve a goal in glycaemic profiles, doses of metformin were adjusted for 46 patients, and liraglutide was added for 10. For all patients we prescribed nicorandil. After 28 days of nicorandil therapy, 97.3% of patients were free of angina symptoms. Nicorandil normalized coronary microvascular function in 91.9% and clinically relieved symptoms in 97.3%.

Conclusion. In 90.2% patients with CRM conditions and IHD without significant coronary artery lesions, ischemic complaints are due to microvascular angina. Nicorandil in combination therapy achieves a clinical effect in 97.3% of cases and normalizes coronary flow reserve in 91.9% of patients.

Key words: INOCA, microvascular angina, ischemic heart disease, nicorandil, diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease.

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ СТЕНТУВАННЯ КОРНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ З КАРДІОРЕНАЛЬНИМ-МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Маньковський Г.Б. <https://orcid.org/0000-0003-4980-4571>

ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ, Україна

GeorgiyMankovskiy@gmail.com

Актуальність. Хворі із кардіоренальним-метаболічним синдромом (КРМС) мають високий ризик серцево-судинної смертності внаслідок комбінації серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок і ендокринних захворювань, а також великий ризик ішемічної хвороби серця та ускладнень від системного атеросклерозу. Наявність серцевої недостатності в таких хворих погіршує прогноз та збільшує ймовірність повторних серцево-судинних подій.

Ціль: вивчення ризику великих серцево-судинних подій або потреби в повторних коронарних інтервенцій після первинного черезшкірного коронарного втручання в пацієнтів з кардіоренальним-метаболічним синдромом, в залежності від фенотипу серцевої недостатності.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 131 пацієнта, які проходили обстеження та черезшкірне коронарне втручання з приводу ІХС. Середній вік хворих склав $58,3 \pm 0,5$ роки, осіб чоловічої статі було 81 (61,8%). КРМС визначався як поєднання серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок $\geq 3A$ стадії та цукрового діабету 2 типу.

Хворі були розподілені на 4 групи залежно від наявної серцевої недостатності: клінічна група 1 – пацієнти із КРМС і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду ($n=36$); клінічна група 2 – хворі із КРМС і серцевою недостатністю з помірно зниженою ФВ ЛШ ($n=33$); клінічна група 3 – пацієнти із КРМС і серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду ($n=32$); група порівняння з цукровим діабетом 2 типу, хронічною хворобою нирок і відсутністю ознак серцевої недостатності (стадія A) ($n=30$).

Результати. Хворі з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду мали найбільшу відсоткову частка серед тих, хто досягнув кінцевої точки протягом п'ятирічного спостереження. У інтервенційному лікуванні найкращі результати показала група пацієнтів без серцевої недостатності. Основною причиною рецидиву ішемічної хвороби серця був рестеноз у попередньо імплантованому коронарному стенті або поява значимого стенозу нових локалізацій.

Висновок. Фенотип серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка у пацієнтів з кардіоренального-метаболічним синдромом пов'язаний з гіршим прогнозом після черезшкірного коронарного втручання, оскільки у хворих вища частота виникнення стенозів коронарних артерій нової локалізації.

Ключові слова: стентування коронарних артерій, кардіоренальний-метаболічний синдром, серцева недостатність.

Актуальність. Пацієнти, що мають кардіоренально-метаболічний синдром (КРМС), формують специфічну категорію поліморбідних хворих, які мають комбінацію серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок та ендокринних розладів. У таких випадках ризик серцево-судинної смертності зростає експоненціально і значно перевищує сумарний

ризик від кожного з окремих компонентів [1]. Серцеві причини у складі КРМС охоплюють різноманітні стани, такі як атеросклероз вінцевих артерій (до прискореного розвитку якого сприяє КРМС), зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) внаслідок перенесеного інфаркту міокарду, однак найбільш поширеною є серцева недостатність зі збереженою фрак-

цією викиду лівого шлуночка (СНзбФВ), яка розвивається через діастолічну дисфункцію на фоні тривалого перебігу гіпертонічної хвороби, діабетичної кардіоміопатії або змін серцевого м'яза при тривалій хронічній хворобі нирок [2]. В реальній клінічній практиці СНзбФВ при КРМС часто є результатом поєднання всіх вищевказаних факторів, де вплив кожного компонента на серцеву недостатність може варіюватися в залежності від його тяжкості.

Системний атеросклероз є одним з найбільш серйозних ускладнень КРМС, який значною мірою впливає на прогноз для пацієнтів [3]. Ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) з нестабільним перебігом (нестабільна стенокардія, інфаркт міокарду) в хворих на КРМС перевищує таку ж ймовірність у загальній популяції більше ніж у 18 разів. Наявність цукрового діабету 2 типу в рамках КРМС призводить до того, що ІХС часто діагностується на пізніх стадіях (зазвичай уже етапі серцевої недостатності через постінфарктний кардіосклероз), що зумовлено як швидким розвитком атеросклерозу, так і маскуванням характерних симптомів ішемії міокарду діабетичною нейропатією [4]. На жаль, у клінічній практиці нерідко трапляються випадки, коли пацієнти з діабетом звертаються до кардіолога зі скаргами на задишку, причинами якої є ішемічна кардіоміопатія та серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (СНзнФВ) після перенесеного інфаркту міокарду, давність якого пацієнт навіть не може згадати.

Хворі із ІХС і КРМС становлять перед інтвенційними кардіологами певні виклики. Це зумовлено, з однієї сторони, дифузністю уражень вінцевих артерій, а з іншої, високим ризиком формування нових атеросклеротичних бляшок або рестенозів у попередньо імплантованих коронарних стентах. Серцева недостатність, що є складовою частиною КРМС, має значний вплив на прогнозування ризику повторних серцево-судинних подій і потребу в повторних втручаннях на коронарних артеріях. Основні теоретичні аспекти вказаної проблеми включають: СНзнФВ часто супроводжується зниженим серцевим викидом,

підвищеним ризиком тромбоутворення в імплантованих коронарних стентах, спричинене підвищеною схильністю до гіперкоагуляції; серцева недостатність, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка, корелює із тяжкістю перебігу КРМС, що, в свою чергу, впливає на «коронарний» прогноз хворого [5].

Ціль: вивчення ризику великих серцево-судинних подій або потреби в повторних коронарних інтвенцій після первинного черезшкірного коронарного втручання в пацієнтів з кардіоренальним-метаболічним синдромом, в залежності від фенотипу серцевої недостатності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 131 пацієнта, які проходили обстеження та черезшкірне коронарне втручання з приводу ІХС в ДУ «Центр кардіології та кардіохірургії МОЗ України» з 01.05.2018 по 31.07.2024 рр. Серед них чоловіків було 81 (61,8%), жінок – 50 (38,2%). Середній вік пацієнтів склав $58,3 \pm 0,5$ роки. При госпіталізації хворі скаржились на болі в області серця при фізичному навантаженні в 102 (77,9%) випадках та прогресуючу задишку під час фізичного навантаження в 96 (74,0%) випадках. КРМС визначався як поєднання серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок (ХХН) $\geq 3A$ стадії та цукрового діабету 2 типу.

Хворі були розподілені на 4 групи залежно від наявної серцевої недостатності: клінічна група 1 – пацієнти із КРМС і СНзбФВ ($n=36$); клінічна група 2 – хворі із КРМС і серцевою недостатністю з помірно зниженою ФВ ЛШ (СНпзФВ) ($n=33$); клінічна група 3 – пацієнти із КРМС і СНзнФВ ($n=32$); група порівняння з цукровим діабетом 2 типу, ХХН і відсутністю ознак серцевої недостатності (стадія А) ($n=30$). Клінічна характеристика різних груп пацієнтів представлена в таблиці 1.

З даних таблиці 1 видно, що відсоток пацієнтів з компенсованим і декомпенсованим цукровим діабетом не мав достовірних відмінностей між вказаними групами. Аналогічно, середні показники швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) також не відрізнялись ста-

Таблиця 1

Характеристика хворих на ІХС за компонентами кардіоренального-метаболічного синдрому

Характеристика	Хворі зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин (n=131)			
	Хворі з кардіоренальним-метаболічним синдромом (n=101)			Хворі з ЦД 2 типу на ХХН (n=30)
	ФВ $\geq 50\%$ (n=36)	ФВ 40-49% (n=33)	ФВ $<40\%$ (n=32)	ФВ $\geq 50\%$ (n=30)
Середнє значення ФВ ЛШ, %	60,9 $\pm$ 3,3*	46,0 $\pm$ 1,0*	31,2 $\pm$ 2,1*	61,2 $\pm$ 3,0
Клас СН за NYHA	I (12; 33,3%) II (24; 66,7%)	I (6; 18,2%) II (25; 75,8%) III (2; 6,0%)	II (9; 28,1%) III (23; 71,9%)	–
Середні значення NTpro-BNP, пг/мл	266,4 $\pm$ 11,3*	369,3 $\pm$ 21,2*	491,7 $\pm$ 32,1*	52,4 $\pm$ 6,3
Значення HbA1c, %	$\geq 7\%$ (18, 50,0%)	$\geq 7\%$ (18, 54,5%)	$\geq 7\%$ (16, 50,0%)	$\geq 7\%$ (16, 53,3%)
	$<7\%$ (18, 50,0%)	$<7\%$ (15, 45,5%)	$<7\%$ (16, 50,0%)	$<7\%$ (14, 46,7%)
Середні значення ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	50,2 $\pm$ 2,0	51,6 $\pm$ 1,9	49,9 $\pm$ 2,1	50,5 $\pm$ 1,6

Примітки: *достовірна різниця ($p < 0,05$) у позначених середніх показниках в групі «ФВ40-49%» порівняно із групою «ФВ $\geq 50\%$ » і в групі «ФВ $<40\%$ » порівняно із групами групи «ФВ40-49%» та «ФВ $\geq 50\%$ ».

тистично значимо. На нашу думку, це дозволяє виключити вплив двох складових КРМС (ХХН та цукрового діабету) на відмінності в прогнозі пацієнтів між груп та акцентувати увагу на серцевій недостатності як основній різниці в стані пацієнтів, яка могла мати статистичний зв'язок із одержаними результатами. Також була відзначена значна різниця в розподілі пацієнтів за функціональними класами NYHA серед клінічних груп, що пояснюється відмінностями в систолічній функції ЛШ відповідно до дизайну дослідження. Рівень NTpro-BNP корелював з ФВЛШ, що є очікуваним і підтверджує обернену кореляцію між цими показниками.

Ангіографічні характеристики атеросклеротичного ураження коронарних артерій в пацієнтів різних груп наведені у таблиці 2.

З даних таблиці 2 видно, що ЧКВ виконувалося у хворих з одно- або двох судинним ураженням коронарних артерій. При цьому

не було виявлено достовірних відмінностей в частоті одно- і двохсудинного ураження між групами. ЧКВ здійснювалося з імплантацією стентів з медикаментозним покриттям.

Катамнестичне спостереження тривало протягом 5 років після стентування кожного пацієнта. Критеріями досягнення кінцевої точки були: серцево-судинна смерть, гострий інфаркт міокарду, рецидив стенокардії із потребою повторного втручання на коронарних артеріях. Окремо аналізували причини рецидиву ІХС: рестеноз в раніше імплантованому коронарному стенті, виникнення значимого стенозу нових локалізацій.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка свободи пацієнтів від досягнення кінцевої точки дослідження із часом представлена на рис 1.

Таблиця 2

Розподіл хворих за кількістю коронарних уражень

Характеристика коронарних уражень	Хворі зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин (n=131)			
	Хворі з кардіоренальним-метаболічним синдромом (n=101)			Хворі з ЦД 2 типу на ХХН (n=30)
	ФВ ≥50% (n=36)	ФВ 40-49% (n=33)	ФВ <40% (n=32)	ФВ ≥50% (n=30)
Односудинне ураження	18 (50,0%)	20 (60,6%)	18 (56,3%)	16 (53,3%)
Двохсудинне ураження	18 (50,0%)	13 (39,4%)	14 (43,7%)	14 (46,7%)

Примітка. *Достовірної різниці кількості одно- та двухсудинних уражень не відмічалось (p>0,05, chi-square test).

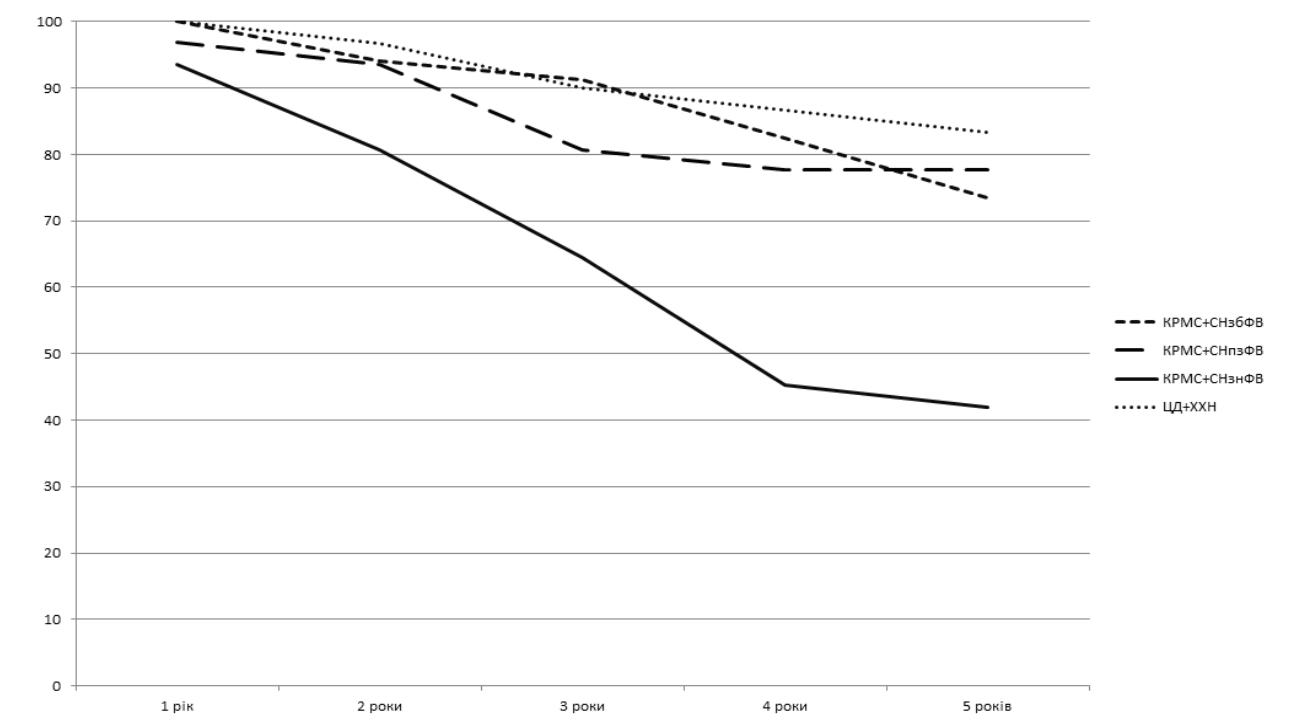


Рис. 1. Динаміка свободи пацієнтів від досягнення кінцевої точки протягом 5 років спостереження після ЧКВ (по осі x наведені відсотки хворих вільних від досягнення кінцевої точки).

Примітка: на 51 рік спостереження кількість хворих без великих серцево-судинних подій к групі «КРМС+СНзнФВ» була достовірно нижчою за інші групи (p<0,05, chi-square test)

Деталізація причин досягнення кінцевої точки упродовж періоду спостереження для різних груп наведена в таблиці 3.

З даних таблиці 3 видно, що між групами з СНЗбФВ, СНпзФВ і групою порівняння не було виявлено достовірних відмінностей у частоті досягнення кінцевої точки. Однак, існувала тенденція до більшої частоти досягнення кінцевої точки у клінічних групах СНЗбФВ та СНпзФВ порівняно з групою порівняння, що може бути пов'язано з невеликою кількістю учасників дослідження. Натомість, у групі СН-знФВ була виявлена достовірно вища частота виникнення значимих коронарних стенозів нової локалізації і сумарна частота досягнення кінцевої точки порівняно із всіма іншими групами, включаючи групу порівняння. Це свідчить про гірший прогноз хворих після ЧКВ при наявності СНЗнФВ порівняно з відсутністю серцевої недостатності та іншими її фенотипами.

Таким чином, нами було виявлений негативний вплив СНЗнФВ у поєднанні із КРМС на прогноз виживання або свободи від повторних втручань на коронарних артеріях серця пацієнтів з ІХС. Це частково співпадає із даними інших авторів [5, 8], якими було показаний гірший прогноз виживання, проте вплив вказаного поєднання на ризик рецидиву ІХС та необхідності повторного коронарного втручання нами показано вперше.

ВИСНОВКИ

Фенотип серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка у пацієнтів з кардіоренальним-метаболічним синдромом пов'язаний з гіршим прогноз після черезшкірного коронарного втручання, оскільки у хворих вища частота виникнення стенозів коронарних артерій нової локалізації.

Таблиця 3

Причини досягнення кінцевої точки впродовж 5 років спостереження

Характеристика коронарних уражень	Хворі зі стенозуючим атеросклерозом коронарних судин (n=131)			
	Хворі з кардіоренальним-метаболічним синдромом (n=101)			Хворі з ЦД 2 типу на ХХН (n=30)
	ФВ $\geq 50\%$ (n=36)	ФВ 40-49% (n=33)	ФВ $< 40\%$ (n=32)	ФВ $\geq 50\%$ (n=30)
Серцево-судинна смерть	0	1 (2,9%)	1 (3,1%)	0
Гострий інфаркт міокарду	1 (2,8%)	1 (2,9%)	5 (15,6%)	0
Рестеноз в попередньо встановленому стенті	4 (11,1%)	3 (9,9%)	9 (28,1%)	3 (10,0%)
Виникнення значимих вільцевих стенозів нової локалізації	7 (19,4%)	7 (21,2%)	18 (56,3%)**	5 (16,7%)
Сумарна кількість досягнень* кінцевої точки	10 (27,8%)	10 (30,3%)	19 (58,1%)**	5 (16,7%)

Примітки: * – сумарна кількість досягнень кінцевої точки по групах не відповідає сумі досягнень по окремих категоріях через випадки поєднання окремих категорій в одному випадку досягнення кінцевої точки (інфаркт міокарду та рестеноз в стенті або рестеноз та одночасна поява стенозу іншої локалізації в одному і тому ж випадку). ** – достовірна різниця із групою порівняння та із іншими клінічними групами ($p < 0,05$, chi-square test).

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. "ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries." *Eur Heart J*. 2017;38(3):143-53. DOI:10.1093/eurheartj/ehw149.
2. Cespón-Fernández M., Raposeiras-Roubín S., Abu-Assi E., Pousa I.M., Queija B.C., Paz R.J.C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin ii receptor blockers in acute coronary syndrome and preserved ventricular ejection fraction. *Angiology*. (2020) 71:886–93. DOI: 10.1177/0003319720946971
3. Crea F, Bairey Merz CN, Beltrame JF, et al. "Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization." *Eur Heart J*. 2019;40(31):2455-62. DOI:10.1093/eurheartj/ehz302.
4. Ford TJ, Berry C, De Bruyne B, et al. "Physiological Predictors of Acute Coronary Syndromes: Emerging Insights from the Plaque to the Vulnerable Patient." *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(9):1071-88. DOI:10.1016/j.jcin.2020.01.222.
5. Gu J., Pan J.A., Lin H., Zhang J.F., Wang C.Q. Characteristics, prognosis and treatment response in distinct phenogroups of heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. (2021) 323:148–54. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.08.065
6. Gu J., Yin Z. Incident Heart Failure in Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Front. Cardiovasc. Med*. (2021) 8:727-736. DOI: 10.3389/fcvm.2021.727727.
7. Núñez J., Lorenzo M., Miñana G., Palau P., Monmeneu J.V., López-Lereu M.P., et al. Sex differences on new-onset heart failure in patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. (2021) zwab078. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab078
8. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G., Coats A.J., et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis treatment of acute chronic heart failure: the task force for the diagnosis treatment of acute chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. (2016) 18:891–975. DOI: 10.1002/ehf.592

Article history:

Received: 07.09.2024

Revision requested: 12.09.2024

Revision received: 25.09.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

LONG-TERM EFFECTS OF CORONARY ARTERY STENTING IN PATIENTS WITH CARDIORENAL-METABOLIC SYNDROME AND HEART FAILURE

Mankovskiy G. B.

GeorgiyMankovskiy@gmail.com

Background. Patients with cardio-renal-metabolic syndrome (CRMS) have a high risk of cardiovascular mortality due to the combination of heart failure, chronic kidney disease, and endocrine diseases, as well as a high risk of coronary heart disease and complications from systemic atherosclerosis. The presence of heart failure in such patients worsens the prognosis and increases the likelihood of repeated cardiovascular events.

Aim: to study the risk of major cardiovascular events or the need for repeated coronary interventions after primary percutaneous coronary intervention in patients with cardio-renal-metabolic syndrome, depending on the phenotype of heart failure.

Materials and methods. The study included 131 patients undergoing examination and percutaneous coronary intervention for CAD. The average age of the patients was 58.3 ± 0.5 years, 81 (61.8%) of them were male. CRMS was defined as a combination of heart failure, chronic kidney disease stage $\geq 3A$, and type 2 diabetes.

Patients were divided into 4 groups depending on the presence of heart failure: clinical group 1 – patients with CRMS and heart failure with preserved ejection fraction ($n=36$); clinical group 2 – patients with CRMS and heart failure with mildly reduced LVEF ($n=33$); clinical group 3 – patients with CRMS and heart failure with reduced ejection fraction ($n=32$); a comparison group with type 2 diabetes, chronic kidney disease, and no signs of heart failure (stage A) ($n=30$).

Results. Heart failure patients with reduced ejection fraction had the highest percentage of those who reached the end point during the five-year follow-up. The group of patients without heart failure showed the best results in interventional treatment. The main reason for the recurrence of coronary heart disease was restenosis in a previously implanted coronary stent or the appearance of significant stenosis in new locations.

Conclusion. The phenotype of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction in patients with cardiorenal-metabolic syndrome is associated with a worse prognosis after percutaneous coronary intervention, since the patients have a higher risk of new coronary artery stenosis.

Key words: stenting of coronary arteries, cardio-renal-metabolic syndrome, heart failure.

ЕФЕКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ СТАНУ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНИМ ЕНДОКАРДИТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ГОСТРОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Колтунова Г.Б. <https://orcid.org/0000-0002-9409-7346>

Чиж К.П. <https://orcid.org/0000-0003-2479-3685>

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

koltunova2007@gmail.com

Актуальність. Існує обмежена кількість доказів щодо ефективного ведення інтенсивної терапії ІЕ, включаючи специфічні клінічні ознаки, які свідчать про поганий прогноз, а також прогностичні інструменти, які є ефективними у виявленні пацієнтів з високим ризиком.

Ціль: оцінити ефективність використання системи оцінки тяжкості стану у пацієнтів з інфекційним ендокардитом, ускладненим гострою серцевою недостатністю, на періопераційному етапі.

Матеріали та методи. В дослідження були включені клінічні дані 75 пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, які були госпіталізовані в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М.Амосова НАМН України» з 01.01.2019 по 01.01.2023рр.. На періопераційному етапі була проведена оцінка клінічних, біохімічних показників та розраховані бали за шкалою оцінки сепсис-асоційованої органної дисфункції.

Результати. Медіана розрахованого передопераційного значення АРАСНЕ II склала 14 балів (11;19). В нашому дослідженні 23 пацієнти (30,7%) відносились до групи з балами від «15» до «19». Оперативне втручання в умовах штучного кровообігу було проведено у 72(96,0%) випадках. На доопераційному етапі госпітальна летальність склала 3(4,0%) пацієнта з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН. Медіана розрахованого значення АРАСНЕ II в першу добу післяопераційного періоду склала 11 балів (6;13). Було проведено аналіз розподілу пацієнтів на підставі шкали АРАСНЕ II. Найбільша кількість – 12 (16,7%) – пацієнтів мала «13» балів за шкалою АРАСНЕ II. Найбільшу когорту на цьому етапі склали пацієнти з балами від «4» до «9» – 42 (58,3%) випадків. Госпітальна летальність при хірургічному лікуванні ІЕ, ускладненого ГСН, склала 10 (13,9%) випадків.

Висновок. Зважена передопераційна оцінка ризиків кардіохірургічного втручання дозволить модифікувати тактику періопераційного ведення пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН.

Ключові слова: кардіохірургія, сепсис, періопераційний період, шкала ризику, інтенсивна терапія, госпітальна летальність.

Актуальність. Відсутність патогномонічної клінічної картини та специфічних біохімічних маркерів інфекційного ендокардиту (ІЕ), своєчасна та точна діагностика є вкрай важливою для забезпечення пацієнтів відповідним лікуванням. Однак, на сьогодні існує обмежена кількість доказів щодо ефективного ведення інтенсивної терапії ІЕ, включаючи специфічні клінічні ознаки, які свідчать про поганий прогноз, а також прогностичні інструменти, які є ефективними у виявленні пацієнтів з високим ризиком [1].

У клінічній практиці для оцінки прогнозу пацієнтів з ІЕ застосовують кілька бальних систем, включаючи ANCLA, PALSUSE, DeFeo, RISK-E та EndoSCORE, які в основному фокусуються на післяопераційному прогнозі пацієнтів, оперованих з приводу ІЕ. Такий підхід є неадекватним, оскільки лише приблизно 51% пацієнтів з ІЕ піддаються хірургічному втручанню, як показано в даних реєстру EURO-ENDO 2019 [2].

Міжнародні дослідження надають перевагу комплексному включенню даних, що стосують-

ся всіх пацієнтів з діагнозом ІЕ, які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії, на відміну від зосередження уваги виключно на тих, хто потребував хірургічного втручання[3].

Наявність серцевої недостатності при госпіталізації, будь-якого порушення мозкового кровообігу в анамнезі захворювання, були незалежно пов'язані з несприятливими наслідками в ретроспективних когортних дослідженнях в третинних центрах[4].

Ціль: оцінити ефективність використання системи оцінки тяжкості стану у пацієнтів з інфекційним ендокардитом, ускладненим гострою серцевою недостатністю, на періопераційному етапі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Основу дослідження склали клінічні дані 75 пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, які пройшли обстеження та лікування в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М.Амосова НАМН України» з 01.01.2019 по 01.01.2023рр.. Пацієнти були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії з подальшим проведенням кардіохірургічного втручання. Для всіх пацієнтів на підставі отриманих результатів клінічних та біохімічних досліджень було розраховано бали за шкалою APACHE II в три етапи: до операційної, 1 доба після операції, 2 доба після операції. В дослідження були включені пацієнти з середнім віком 55 років(42;63)(Me(Q1;Q3)). Середня вага та зріст пацієнтів становили – 75 кг (50;70) та 175 см (170;178) відповідно. Переважну кількість пацієнтів склали чоловіки – 58(77,3%) випадків. Середня тривалість (Me(Q1;Q3)) ІЕ склала 2 місяці(2;4). Усі пацієнти в дослідженні відносились до IV класу за функціональною класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (NYHA). Критерії виключення з дослідження: вік менше 18 років; гостре порушення мозкового кровообігу терміном до 2 місяців.

Гостра серцева недостатність (ГСН) визначалась, як раптове виникнення або погіршення симптомів СН. Це життєвозагрозливий стан, що вимагав невідкладного лікування та екстреної госпіталізації[5].

Інфекційний ендокардит – це запалення ендокарда, внутрішньої оболонки серця, а також клапанів, які відокремлюють кожну з чотирьох камер серця бактеріальної етіології[6].

Ехокардіографічні дослідження серця (Ехо-КГ) проводились на апараті SSA-380A фірми "Toshiba" за стандартною методикою. Штучна вентиляція легень проводилась за допомогою апарату фірми "Dräger" Atlan A300/A300 XL. Дослідження газів крові та електролітів проводилось за допомогою «Siemens Rapid Point 500». Біохімічний аналіз крові здійснювався на апараті фірми «Selectra ProM». Моніторинг параметрів гемодинамічного профілю здійснювався на моніторі реанімаційно-хірургічному «ЮМ-300». Забезпечення штучного кровообігу здійснювалось за допомогою апарату TERUMO SARNs APS-1.

Розподіл пацієнтів за показниками був неоднорідним. Для статистичного аналізу ненормально розподілених безперервних даних проводилось визначення медіани та міжквартильного розмаху (IQR), а категоріальні змінні були представлені, як кількість та відсотки. Для первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовувався пакет Microsoft Excel 2023. Математична обробка проводилась за допомогою стандартного пакета IBM SPSS Statistics V22.0.

Це дослідження було схвалено етичною комісією ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М.Амосова НАМН України» та відповідає Гельсінській декларації.

РЕЗУЛЬТАТИ

Було проведено оцінку вихідних кардіогемодинамічних показників у пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН (табл.1). Аналіз об'ємів порожнин серця та серцевої функції виявив збільшення показників: медіана значень КДО, КСО та УО склала 180мл (138;218), 75мл (55;100) та 100мл (82;122) відповідно. Розраховані параметри на площу поверхні тіла становили: КДІ – 93,5мл/м² (78;110,3); КСІ – 39,7 мл/м² (28;51,6); УІ – 51,5 мл/м² (42,6;64,4).

Таблиця 1

Вихідні кардіогемодинамічні показники у пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН

Показники	Норма (референтні значення)	Me	Q1-Q3
КДО, мл	100-150	180	138 - 218
КСО, мл	30-60	75	55 - 100
УО, мл	60-100	100	82 - 122
ГЛА, мм рт.ст.	9-18	60	45-75
КДІ, мл/ м ²	50-90	93,5	78 - 110,3
КСІ, мл/ м ²	15-30	39,7	28 - 51,6
УІ, мл/ м ²	35-65	51,5	42,6 - 64,4
ХОК, л/хв	4-8	8,9	6,6 - 11,6
СІ, л/м ²	2,0-4,0	4,5	3,5 - 5,9
ФВ, %	55-70	57	53 - 56

Примітки: КДО – кінцевий діастолічний об'єм; КСО – кінцевий систолічний об'єм; УО – ударний об'єм; ГЛА – легенева гіпертензія; КДІ – кінцевий діастолічний індекс; КСІ – кінцевий систолічний індекс; УІ – ударний індекс; ХОК – хвилинний об'єм кровообігу; СІ – серцевий індекс; ФВ – фракція викиду.

Було визначено хвилинний об'єм крові (ХОК) в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, який склав 8,9 л/хв (6,6; 11,6). При цьому значення серцевого індексу (СІ) порівнювало 4,5 л/м² (3,5; 5,9). Для цих пацієнтів характерним є збереження фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка – 57 % (53; 56) (табл.1).

Для розрахунку шкали APACHE II на передопераційному етапі було проведено аналіз наступних клінічних показників. Частота серцевих скорочень в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, склала 89 уд/хв (75; 107). Серед біохімічних показників було визначено: креатинін 89 мкмоль/л (84; 166) та сечовина 7,9 ммоль/л (5,9; 13,0), при цьому розрахований показник швидкості клубочкової фільтрації становив 58 мл/хв/1,73 м² (34; 91). Визначення вихідних рівнів гематокриту в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, показало медіану значення 0,29 (0,25; 0,35). Оцінка рН крові виявила значення на рівні 7,42 (7,39; 7,47). Частота дихань в цій групі пацієнтів склала 18 за хвилину (17; 22). Медіана рівня лейкоцитів перед операцією в групі хворих з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, склала 10,1×10⁹/л (8,1; 14,1). За рівнем свідомо-

сті всі пацієнти мали 15 балів за шкалою ком Глазго (ШКГ). Медіана середнього артеріального тиску на доопераційному етапі становила 70 мм.рт.ст. (60; 75). Аналіз електролітного складу крові виявив: медіана значення калію – 3,8 ммоль/л (3,0; 5,2); медіана значення натрію – 142 ммоль/л (138; 144) (табл.2).

Медіана розрахованого передопераційного значення APACHE II склала 14 балів (11; 19). Було проведено аналіз прогнозованої внутрішньолікарняної летальності за умови ізолюваного медикаментозного лікування (безопераційна смертність) та при проведенні кардіохірургічного втручання (післяопераційна смертність) на підставі шкали APACHE II (рис.1). В залежності від розрахованих балів пацієнти були розподілені на групи. Найбільша кількість пацієнтів відносилась до групи з балами від «10» до «14» – 25 (33,3%) випадків. Прогнозована безопераційна смертність для цієї групи склала 15%, у випадку проведення хірургічного втручання прогнозована післяопераційна смертність становила 7 % випадків. Важливо відзначити, що 23 пацієнти (30,7%) відносились до групи з балами за шкалою APACHE II від «15» до «19». Прогнозована безопераційна летальність в та-

Таблиця 2

Вихідні клінічні та біохімічні показники пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН

Показники	Норма (рефе-рентні зна-чення)	д/о	
		Me	Q1-Q3
ЧСС, уд/хв	60-100	89	75-107
Креатинін, мкмоль/л	44-115	116	84-166
Сечовина, ммоль/л	2,5-8,3	7,9	5,9-13,0
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	>90	58	34-91
Гематокрит, %	36-54	0,29	0,25-0,35
рН	7,35-7,45	7,42	7,39-7,47
ЧД, вдихів/хв	12-20	18	17-22
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	4,0-9,0	10,1	8,1-14,1
САТ, мм рт. ст.	70-105	70	60-75
ШКГ, бали	15	15	15-15
Калій, ммоль/л	3,5-5,0	3,8	3,0-5,2
Натрій, ммоль/л	135-145	142	138-144

Примітки: ЧСС – частота серцевих скорочень; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; рН – показник кислотності або лужності крові; ЧД – частота дихання; САТ – середній артеріальний тиск; ШКГ – шкала коми Глазго.

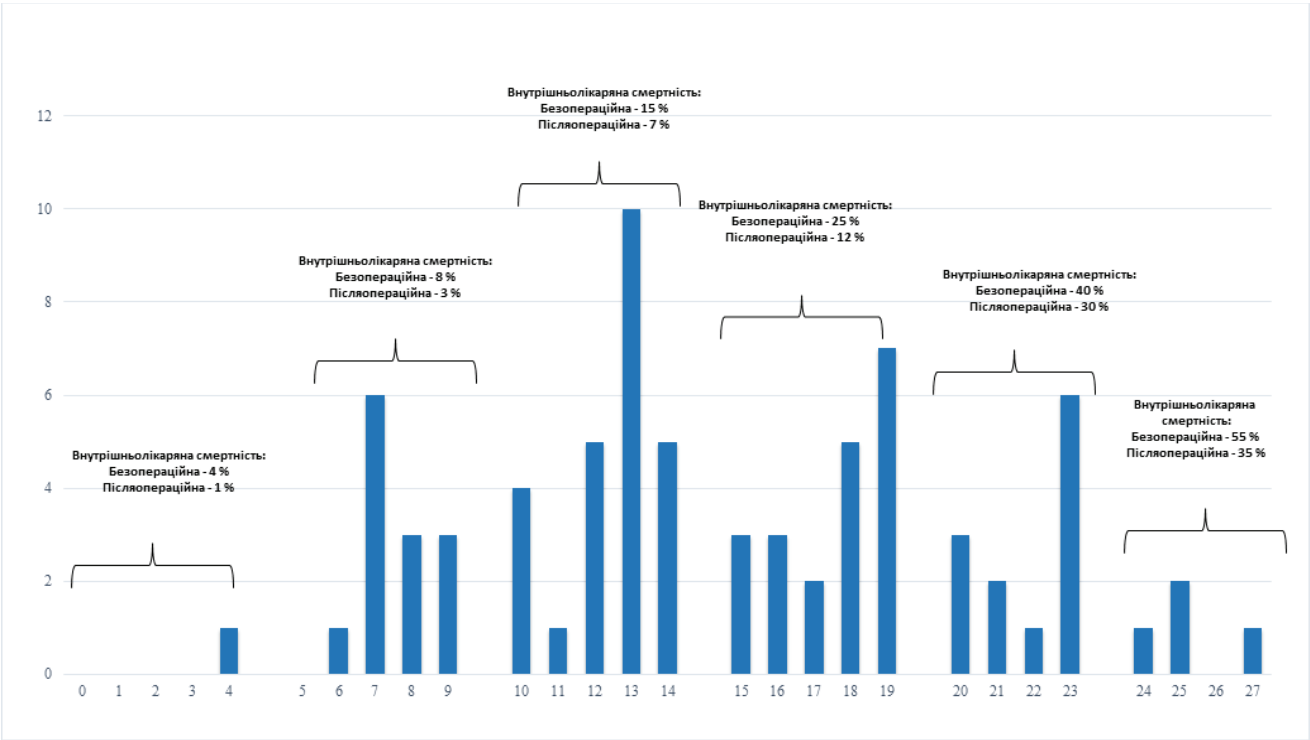


Рис.1. Прогнозовна внутрішньолікарняна смертність у пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН

кому випадку становила 25 %, а післяопераційна летальність – 12 % випадків.

Оперативне втручання в умовах штучного кровообігу було проведено у 72(96,0%%) випадках. На доопераційному етапі померло 3(4,0%%) пацієнта з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН.

Медіана значення тривалості штучного кровообігу дорівнювала 191 хв.(156,5;260,5), при тривалості перетискання аорти – 130,5 хв.(101,5;165,5)(табл.3).

Таблиця 3

Інтраопераційні показники пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН

Показники	Me	Q1-Q3
Тривалість ШК (хв.)	191	156,5-260,5
Перетискання Ао(хв.)	130,5	101,5-165,5

Примітки: ШК – штучний кровообіг; Ао – аорта.

Наступним етапом було проведено розрахунок шкали АРАСНЕ II для 72 пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді – перша доба у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. Частота серцевих скорочень в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, складала 77 уд/хв (70;90).Серед біохімічних показників було визначено: креатинін 130мкмоль/л (96;160) та сечовина 11,2 ммоль/л (9,1;16,0), при цьому розрахований показник швидкості клубочкової фільтрації становив 49,5 мл/хв/1,73 м² (36;78). Визначення рівнів гематокриту в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, показало медіану значення 0,29 (0,27;0,32). Оцінка рН крові виявила значення на рівні 7,40 (7,37;7,44). Частота дихань в цій групі пацієнтів складала 19 за хвилину(17;21). Медіана рівня лейкоцитів в першу добу після операції в групі хворих з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, складала 11,9×10⁹/л (8,4;14,4). За рівнем свідомості пацієнти мали 15 балів (14;15) за шкалою ком Глазго(ШКГ). Медіана середнього артеріального тиску становила 75 мм.рт.ст.(70;85). Аналіз електролітного складу крові виявив: ме-

діана значення калію – 4,1 ммоль/л (3,6;4,5); медіана значення натрію – 140 ммоль/л (137;145) (табл.4).

Таблиця 4

Клінічні показники пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, в першу добу після кардіохірургічного втручання

Показники	д/о	
	Me	Q1-Q3
ЧСС, уд/хв	77	70-90
Креатинін (мкмоль/л)	130	96-160
Сечовина, ммоль/л	11,2	9,1-16,0
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	49,5	36-78
Гематокрит, %	0,29	0,27-0,32
рН	7,4	7,37-7,44
ЧД, вдихів/хв	19	17-21
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	11,9	8,4-14,4
САТ, мм рт. ст.	75	70-85
ШКГ, бали	15	14-15
Калій, ммоль/л	4,1	3,6-4,5
Натрій, ммоль/л	140	137-145

Примітки: ЧСС – частота серцевих скорочень; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; рН – показник кислотності або лужності крові; ЧД – частота дихання; САТ – середній артеріальний тиск; ШКГ – шкала коми Глазго.

Медіана розрахованого значення АРАСНЕ II в першу добу післяопераційного періоду складала 11 балів (6;13). Було проведено аналіз розподілу пацієнтів на підставі шкали АРАСНЕ II. Найбільша кількість – 12 (16,7%) – пацієнтів мала «13» балів за шкалою АРАСНЕ II. Другу найбільш представлену групу склали 7 (9,7%) пацієнтів, які мали «6» балів (рис.2).

На другу добу після кардіохірургічного втручання було проведено повторний аналіз по-

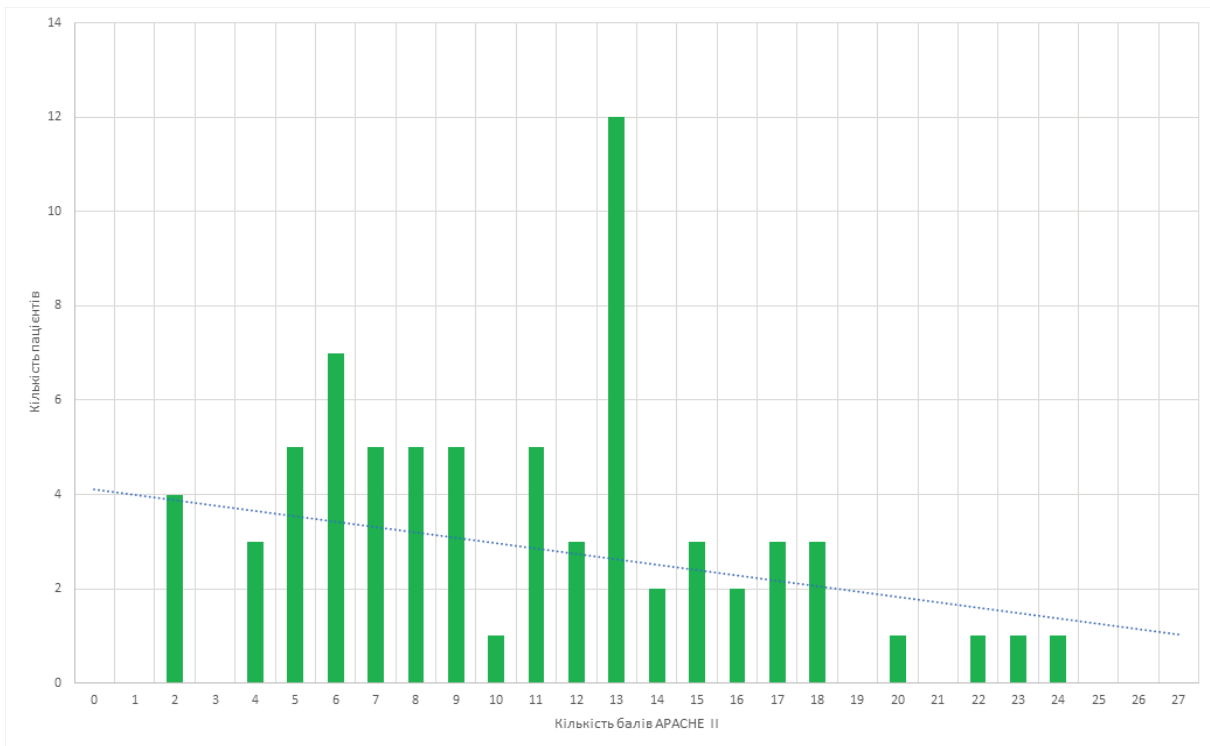


Рис. 2. Динаміка показників шкали APACHE II в першу добу післяопераційного періоду

казників системи оцінки тяжкості стану. Частота серцевих скорочень в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, склала 86 уд/хв (78; 96). Серед біохімічних показників було визначено: креатинін 89 мкмоль/л (78; 123) та сечовина 7,8 ммоль/л (5,6; 11,4), при цьому розрахований показник швидкості клубочкової фільтрації становив 80,0 мл/хв/1,73 м² (59; 96). Визначення рівнів гематокриту в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, показало медіану значення 0,29 (0,26; 0,31). Оцінка рН крові виявила значення на рівні 7,37 (7,35; 7,40). Частота дихань в цій групі пацієнтів склала 18 за хвилину (16; 19). Медіана рівня лейкоцитів на другу добу після операції в групі хворих з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, склала 10,5×10⁹/л (8,0; 13,1). За рівнем свідомості пацієнти мали 15 балів (14; 15) за шкалою ком Глазго (ШКГ). Медіана середнього артеріального тиску становила 80 мм.рт.ст. (70; 85). Аналіз електролітного складу крові виявив: медіана значення калію – 3,9 ммоль/л (3,7; 4,1); медіана значення натрію – 138 ммоль/л (136; 141) (табл.5).

Медіана розрахованого значення APACHE II на другу добу післяопераційного періоду склала 5 балів (3,5; 7,5). Було проведено аналіз тяжкості стану у пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, на підставі шкали APACHE II. Найбільшу когорту на цьому етапі склали пацієнти з балами від «4» до «9» – 42 (58,3%) випадків (рис.3).

Відповідно до вихідних розрахованих значень шкали APACHE II в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, третину випадків – 33 % – склали пацієнти з прогнозованою післяопераційною летальністю 7%. Друга частина пацієнтів – 30,7% випадків – мала прогнозовану післяопераційну летальність 12 %. За результатами нашого дослідження загальна госпітальна летальність в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, склала 13 (17,3%) випадків. На доопераційному етапі померло 3(4,0%) пацієнта. Хірургічне лікування відповідно пройшло 72 (96,0%) пацієнта. Госпітальна летальність при хірургічному лікуванні ІЕ, ускладненого ГСН, склала 10 (13,9%) випадків.

Таблиця 5

Клінічні показники пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, на другу добу після кардіохірургічного втручання

Показники	д/о	
	Ме	Q1-Q3
ЧСС, уд/хв	86	78-96
Креатинін(мкмоль/л)	89	78-123
Сечовина, ммоль/л	7,8	5,6-11,4
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	80	56-96
Гематокрит, %	0,29	0,26-0,31
рН	7,37	7,35-7,40
ЧД, вдихів/хв	18	16-19
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	10,5	8,0-13,1
САТ, мм рт. ст.	80	70-85
ШКГ, бали	15	14-15
Калій, ммоль/л	3,9	3,7-4,1
Натрій, ммоль/л	138	136-141

Примітки: ЧСС – частота серцевих скорочень; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; рН – показник кислотності або лужності крові; ЧД – частота дихання; САТ – середній артеріальний тиск; ШКГ – шкала коми Глазго.

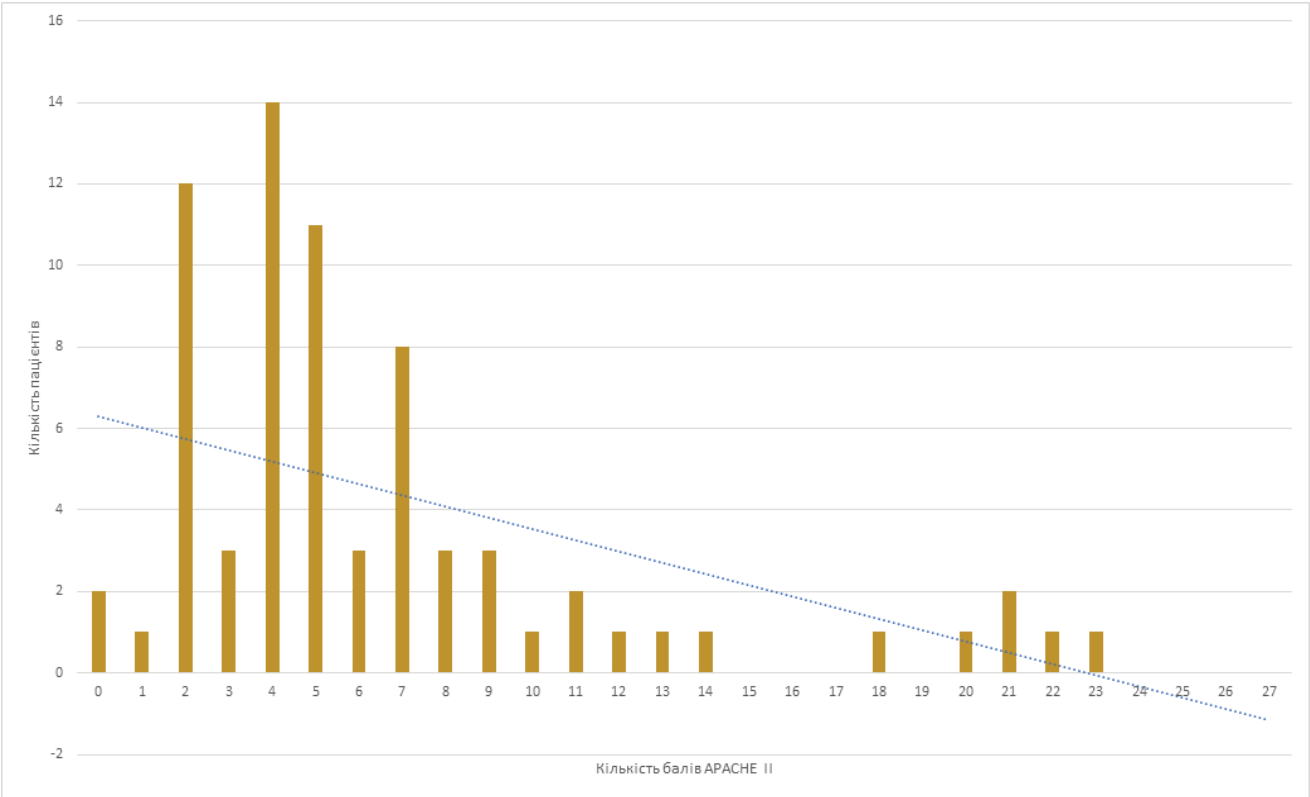


Рис. 3. Динаміка показників шкали APACHE II на другу добу післяопераційного періоду

ОБГОВОРЕННЯ

Сучасні дослідження, присвячені ускладненому перебігу ІЕ, що призводить до госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), використовують різні методології та отримують різні результати[7]. На сьогодні актуальним залишається питання ролі госпіталізації пацієнтів у відділення реанімації та інтенсивної терапії з ускладненим перебігом ІЕ. Незначна кількість досліджень базуються на аналізі даних пацієнтів з ІЕ, які проходили лікування в інфекційних відділеннях, відділеннях внутрішніх хвороб, кардіології або кардіохірургії, і тому отримані результати є неоднорідними.

У міжнародних рекомендаціях немає єдиної думки щодо того, які саме ускладнення ІЕ потребують госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії, оскільки існує широкий спектр різних клінічних сценаріїв в цій групі пацієнтів[8,9]. Інфекційний ендокардит може спочатку проявлятися, як синдром системної запальної відповіді або сепсис, який може ускладнитися септичним шоком. В дослідженні van Mourik et al., доведено, що у відділенні інтенсивної терапії ключовими прогностичними факторами є клінічні параметри, вираженість тяжких ускладнень та/або пошкодження органів[10].

Таким чином на преше місце виходять шкали оцінки тяжкості стану пацієнтів відділень інтенсивної терапії на періопераційному етапі. Основним завданням розробленим на сьогодні прогностичних шкал є визначення ризиків госпітальної летальності.

Незважаючи на покази, 32,98% пацієнтів в дослідженні Cresti et al., серед госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії з діагнозом ІЕ, не були прооперовані[7]. Більшість з пацієнтів були оцінені мультидисциплінарною командою, як «пацієнти високого ризику», щоб пережити хірургічне втручання. Серед пацієнтів, яким було відмовлено в операції, смертність була дуже високою: 43,24% випадків у кардіологічному відділенні та 90% у відділенні інтенсивної терапії, що можна порівняти з даними Mirabel et al.[11].

Пацієнти, які перебувають у відділенні ін-

тенсивної терапії, вимагають виваженого рішення щодо показів до хірургічного втручання та часу його проведення, а в дуже критичних випадках хірургічне втручання може виявитися «прогнозовано неефективним». Показники тяжкості стану у відділенні інтенсивної терапії є корисними для прогностичного оцінювання. Пацієнти з поліорганною недостатністю та пацієнти, яким відмовлено в оперативному лікуванні за наявності показів, мають високий рівень госпітальної летальності. Для визначення найкращих терапевтичних і хірургічних стратегій необхідні подальші дослідження, зосереджені на групі найбільш важких критично хворих пацієнтах з ускладненими формами ІЕ, які госпіталізуються у відділення інтенсивної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Проведений на передопераційному етапі аналіз прогнозованої внутрішньолікарняної летальності показав, що у 33,3% випадках прогнозована безопераційна смертність склала 15%, а у випадку проведення хірургічного втручання прогнозована післяопераційна смертність становила 7 % випадків.
2. На підставі шкали APACHE II для 30,7 % пацієнтів прогнозована безопераційна летальність склала 25 %, а післяопераційна летальність – 12 % випадків відповідно.
3. За результатами нашого дослідження загальна госпітальна летальність в групі пацієнтів з ІЕ, ускладненим доопераційною ГСН, склала 13 (17,3%) випадків. На доопераційному етапі померло 3(4,0%) пацієнта.
4. Хірургічне лікування відповідно було проведено у 72 (96,0%) пацієнтів. Госпітальна летальність при хірургічному лікуванні ІЕ, ускладненого ГСН, склала 10 (13,9%) випадків.
5. Шкала ефективності системи оцінки тяжкості стану у пацієнтів з інфекційним ендокардитом, ускладненим гострою серцевою недостатністю, не в повному обсязі враховує кардіогемодинамічні порушення при даній патології, що призводить до недооцінки ризиків ізолюваного медикаментозного та хірургічного лікування в цій когорті пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Yang E, Frazee BW. Infective Endocarditis. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 Nov;36(4):645-663. DOI: 10.1016/j.emc.2018.06.002.
2. Habib G, Erba PA, Iung B, Donal E, et al. EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2019 Oct 14;40(39):3222-3232. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz620. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Jun 7;41(22):2091. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz803.
3. Che, D., Hu, J., Zhu, J. et al. Development and validation of a nomogram for predicting in-hospital mortality in ICU patients with infective endocarditis. *BMC Med Inform Decis Mak* 24, 84 (2024). <https://DOI.org/10.1186/s12911-024-02482-7>
4. Mishra AK, Bansal K, Al-Seykal I, et al. Echocardiographic predictors and associated outcomes of multiple vegetations in infective endocarditis: A pilot study. *World J Cardiol.* 2024;16(6):318-328. DOI:10.4330/wjc.v16.i6.318
5. Theresa A McDonagh, Marco Metra, et al. ESC Scientific Document Group, 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3627–3639, DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195
6. Victoria Delgado, Nina Ajmone Marsan, Suzanne de Waha, et al. ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 3948–4042, DOI: 10.1093/eurheartj/ehad193
7. Cresti A, Baratta P, De Sensi F, Aloia E, Sposato B, Limbruno U. Clinical Features and Mortality Rate of Infective Endocarditis in Intensive Care Unit: A Large-Scale Study and Literature Review. *Anatol J Cardiol.* 2024;28(1):44-54. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.3463
8. Samol A, Kaese S, Bloch J, Görlich D, Peters G, Waltenberger J, Baumgartner H, Reinecke H, Lebedz P. Infective endocarditis on ICU: risk factors, outcome and long-term follow-up. *Infection.* 2015 Jun;43(3):287-95. DOI: 10.1007/s15010-014-0715-0.
9. Joffe J, Dumas G, Aegerter P, Dubée V, Bigé N, et al. CUB-Réa Network. Epidemiology of infective endocarditis in French intensive care units over the 1997-2014 period-from CUB-Réa Network. *Crit Care.* 2019 Apr 25;23(1):143. DOI: 10.1186/s13054-019-2387-8.
10. van Mourik MS, Vendrik J, Abdelghani M, van Kesteren F, Henriques JPS, Driessen AHG, Wykrzykowska JJ, de Winter RJ, Piek JJ, Tijssen JG, Koch KT, Baan J, Vis MM. Guideline-defined futility or patient-reported outcomes to assess treatment success after TAVI: what to use? Results from a prospective cohort study with long-term follow-up. *Open Heart.* 2018 Sep 23;5(2):e000879. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000879.
11. Mirabel M, Sonnevile R, Hajage D, Novy E, Tubach F, Vignon P, Perez P, Lavoué S, Kouatchet A, Pajot O, Mekontso-Dessap A, Tonnelier JM, Bollaert PE, Frat JP, Navellou JC, Hyvernat H, Hssain AA, Timsit JE, Megarbane B, Wolff M, Trouillet JL; ENDOREA Study Group. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2014 May;35(18):1195-204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz303.

Article history:

Received: 05.07.2024

Revision requested: 10.07.2024

Revision received: 15.10.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

EFFICACY OF ACUTE PHYSIOLOGY AND CHRONIC HEALTH EVALUATION SYSTEM IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS COMPLICATED BY ACUTE HEART FAILURE

Koltunova H. B., Chyzh K.P.

*SE "Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery" Shupyk National University of Healthcare
of Ukraine*

koltunova2007@gmail.com

Background. There is currently limited evidence on the effective management of intensive care for infective endocarditis (IE), including specific clinical signs that indicate a poor prognosis, as well as prognostic tools that are effective in identifying high-risk patients.

Aim: evaluate the effectiveness of using a severity assessment system in patients with infective endocarditis complicated by acute heart failure in the perioperative stage.

Materials and methods. The study included clinical data of 75 patients with IE complicated by preoperative acute heart failure (AHF), who were hospitalised at the State Institution 'Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine' from 01.01.2019 to 01.01.2023. At the perioperative stage, clinical and biochemical parameters were assessed and scores were calculated according to the sepsis-associated organ dysfunction score.

Results. The median calculated preoperative APACHE II score was 14 points (11;19). In our study, 23 patients (30.7%) belonged to the group with scores from 15 to 19. Surgical intervention under conditions of artificial circulation was performed in 72 (96.0%) cases. At the preoperative stage, hospital mortality was 3 (4.0%) patients with IE complicated by preoperative AHF. The median calculated APACHE II score on the first day of the postoperative period was 11 points (6;13). The distribution of patients based on the APACHE II scale was analysed. The largest number - 12 (16.7%) - of patients had a score of 13 on the APACHE II scale. The largest cohort at this stage was made up of patients with scores from '4' to '9' - 42 (58.3%) cases. In-hospital mortality in the surgical treatment of IE complicated by AHF was 10 (13.9%) cases.

Conclusion. A balanced preoperative assessment of the risks of cardiac surgery will allow modifying the tactics of perioperative management of patients with IE complicated by preoperative AHF.

Key words: cardiac surgery, sepsis, perioperative period, risk scale, intensive care, hospital mortality.

ВПЛИВ ГІПОВІТАМІНОЗУ D НА АКТИВНІСТЬ P-65 СУБОДИНИЦІ ЯДЕРНОГО ФАКТОРУ κB У ПАТОГЕНЕЗІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Поладич І.В. <https://orcid.org/0000-0002-8494-2534>

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

iren.poladich@gmail.com

Ціль: вивчити роль вітаміну D в активації ядерного фактору κB (NF- κB), як чинника розвитку плацентарних порушень.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 135 жінок, які спостерігалися та народжували в КНП «Перинатальний центр м. Київ». Дослідження проведено за типом «випадок–контроль» із залученням 105 вагітних жінок основної групи з плацентарною дисфункцією (І група – 70 жінок з дефіцитом вітаміну D менше 20 нг/мл, ІІ група – 35 жінок з дефіцитом вітаміну D від 20 до 30 нг/мл) та 30 жінок контрольної групи з фізіологічним перебігом вагітності та нормальними терміновими пологамі без ускладнень. Методом імуноферментного аналізу у крові вагітних визначали концентрацію 25(OH)D, використовуючи набір реагентів Monobind (США) та мікропланшетний зчитувач Sinnova ER 500 (Китай). Визначення p65 NF- κB проводили методом імуноферментного аналізу RayBio Human Procalcitonin ELISA (RayBiotech, Inc. США) використовували набір Phospho-NF- κB P65 (Ser536) та Total NF- κB P65 ELISA Kit. Статистичну обробку даних виконували за допомогою програм MedStat v.5.2 та EZR v.3.4.1. Спочатку перевіряли нормальність розподілу отриманих даних із використанням критерію Шапіро–Уїлка, після чого застосовували метод множинних порівнянь за ранговим однофакторним аналізом Крускала–Волліса. Статистичну значущість визначали при $p < 0,05$.

Результати. Дослідження виявило достовірну різницю у рівнях загального та фосфорильованого білка p65 NF- κB між групами вагітних з дефіцитом вітаміну D та контрольною групою ($p < 0,05$). У вагітних з дефіцитом вітаміну D значно підвищувалися рівні загального p65 NF- κB (медіана 69,5 пг/мл) і його активованої форми, що свідчить про активацію запальних процесів у плаценті. Клінічні прояви плацентарної дисфункції, такі як затримка росту плода, прееклампсія і передчасні пологи, спостерігалися у третини жінок із дефіцитом вітаміну D. Це супроводжувалося змінами гормональної функції плаценти (зниження прогестерону та стабілізація плацентарного лактогену) і морфологічними ознаками плацентарних порушень. Підвищення активності p65 NF- κB було найвищим у жінок із плацентарними порушеннями, зокрема прееклампсією, затримкою росту плода та передчасними пологамі, що свідчить про зв'язок між дефіцитом вітаміну D та запаленням у плаценті.

Висновок. При рівні вітаміну D нижче 20 нг/мл спостерігається активація фактора p65 NF- κB , що асоціюється з плацентарною дисфункцією незалежно від перебігу вагітності. Це підтверджує роль дефіциту вітаміну D у процесі активації NF- κB та виникненні плацентарних порушень.

Ключові слова: p65 NF- κB , гіповітаміноз D, вагітність, плацентарна дисфункція.

Актуальність. Дефіцит вітаміну D є поширеним серед населення багатьох країн світу. Дослідження свідчать, що рівень дефіциту вітаміну D серед вагітних варіюється від 26% до 98%, а понад 66% жінок у різних країнах мають його недостатній рівень. Незважаючи на відмінності в показниках дефіциту залежно від регіону, загалом дефіцит вітаміну D у вагітних негативно впливає на перебіг вагітності, підвищуючи ризики ускладнень і перинатальних втрат [1-4].

Концентрація кальцитріолу у матері продовжує зростати у другому та третьому триместрах вагітності. Загалом, ці спостереження можуть свідчити про те, що підвищення рівня кальцитріолу в першому триместрі може бути пов'язане в основному з некальціємічним ефектом цього гормону, а його підвищення в другій половині вагітності може пояснити, принаймні частково, більш високе всмоктування кальцію в кишечнику відповідно до потреби плода. Протягом останнього триместру

вагітності відбувається більша частина мінералізації кісток скелета плоду. У цей період потреба матері в кальції зростає. Цікаво, що материнський циркулюючий рівень кальцитріолу зростає паралельно, що покриває потреби матері та плоду у вітаміні D. WangHetal. (2023), стверджують що протягом вагітності зміна вмісту вітаміну D проходить три фази: швидке підвищення, плато та наступне зниження. Імовірність дефіциту вітаміну D була найвищою у вагітних жінок віком до 25 років із гестаційним віком <20 тижнів і найнижчою у вагітних старше 35 років із гестаційним віком від 20 до 30 тижнів. Імовірність дефіциту дещо зростає у вагітних із гестаційним віком понад 30 тижнів, що вказує на те, що вони можуть потребувати додаткових добавок вітаміну D [5].

Вміст 25-(OH)D <20 нг/мл визначається як дефіцит вітаміну D, 21–30 нг/мл як недостатній і понад 30 нг/мл як достатній рівень. [6].

Люди отримують вітамін D переважно шляхом ендогенного синтезу провітаміну D₃ та вітаміну D₃ у шкірі з подальшими перетвореннями в печінці та нирках. Під впливом ультрафіолетового випромінювання типу В (UVB) 7-дегідрохолестерин у шкірі перетворюється на провітамін D₃, який під дією тепла трансформується у вітамін D₃. Невелика кількість вітаміну D також може надходити з їжею у вигляді вітамінів D₂ та D₃.

Вітаміни D₂ і D₃ двічі гідроксильються в організмі: спочатку в печінці ($D_2/D_3 \rightarrow 25(OH)D_3$), а потім у нирках ($25(OH)D_3 \rightarrow 1\alpha,25(OH)_2D_3$), утворюючи біологічно активну форму вітаміну D, $1\alpha,25(OH)_2D_3$. Ця активна форма здійснює свою біологічну дію через ядерні рецептори вітаміну D (VDR), які взаємодіють з ретиноїд X-рецепторами (RXR) у ядрі клітин. Гетеродимери VDR/RXR зв'язуються з елементами відповіді на вітамін D (VDRE) у промоторних ділянках генів, що регулюються вітаміном D, і стимулюють експресію відповідних генів.

Окрім цього, VDR також знаходиться в плазматичних мембранах, де при взаємодії з лігандом активує внутрішньоклітинну сигнальну трансдукцію, що є частиною ширших фізіологічних процесів [7-8].

Вітамін D має імуномодулюючу дію під час вагітності та після неї [9-11], включаючи підтримку толерантності та сприяння захисному імунітету [12]. Одним із ключових факторів, які призводять до ускладнень вагітності внаслідок дефіциту вітаміну D, є порушення в роботі плаценти. Вітамін D відіграє важливу роль у численних процесах в організмі вагітної жінки, зокрема у проліферації та диференціації клітин, імунній відповіді, а також модуляції запалення й окисного стресу. Він проникає через плаценту, впливаючи на її розвиток і функції [13-15].

У ранніх репродуктивних втратах кальцитріол, як було показано, викликає специфічні біологічні ефекти, такі як регуляція процесів децидуалізації та імплантації [16].

Великі акушерські синдроми, такі як преєклампсія, затримка розвитку плода та передчасні пологи, мають спільні патофізіологічні риси й залежать від тяжкості плацентарних порушень, що лежать в їх основі [17].

Протягом останніх десятиліть досліджуються дії вітаміну D, пов'язаних із регуляцією генів [18,19], ендотеліальної функції.

Останні дослідження демонструють, що ядерний фактор kB (NF-kB) є складним транскрипційним фактором, який відіграє важливу роль як у нормальних фізіологічних процесах, так і у патологічних, регулюючи синтез понад 400 біологічно активних молекул, включно з цитокінами, хемокінами, імунними рецепторами, білками гострої фази, антиген-презентуючими білками, факторами росту тощо. Зазвичай NF-kB складається з п'яти субодиниць: NF-kB1, NF-kB2, p65 (RelA), RelB та c-Rel, кожна з яких має свої специфічні функції. Субодиниця p65 відрізняється тим, що в неактивному стані знаходиться у цитоплазмі, зв'язана зі своїм інгібітором, а після активації переміщується в ядро клітини, де впливає на транскрипцію генів, контролюючи передусім запальні процеси та імунну відповідь, що є критично важливим під час вагітності. Вивчення цього фактору є актуальним, особливо при виникненні плацентарних ускладнень. Дослідження субодиниці p65 ядерного фактора NF-kB (p65 NF-kB) включало аналіз вмісту

загального білка p65 (p65 NF- κ B tot) та його фосфорильованої форми (p65 NF- κ B phos) у лізатах клітин плацент жінок з досліджуваної та контрольної груп, а також визначення активності транскрипційного фактора шляхом розрахунку співвідношення між загальною і фосфорильованою формами p65 (p65 NF- κ B phos/ p65 NF- κ B tot) [20, 21].

Ціль: вивчити вплив гіповітамінозу D на активність p65-субодиниці ядерного фактора κ B в патогенезі плацентарної дисфункції, що виникла на фоні прееклампсії, передчасних пологів, затримки розвитку плода.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 135 жінок, які спостерігалися та народжували в КНП «Перинатальний центр м. Київ». В основну групу були залучені 105 вагітних жінок з підтвердженим діагнозом плацентарної дисфункції. В залежності від рівня вітаміну D, дані вагітні були розподілені на групи: I група – 70 жінок з дефіцитом вітаміну D (концентрація 25(OH) D менше 20 нг/мл), II група – 35 жінок з недостатністю вітаміну D (концентрація 25(OH) D від 20 до 30 нг/мл). До контрольної групи увійшли 30 жінок з фізіологічним перебігом вагітності та нормальними терміновими пологами без ускладнень.

Критеріями включення були вагітні, з одноплідною вагітністю, підтвердженим діагнозом плацентарної дисфункції та гіповітамінозом D, що не приймали препаратів кальцію та вітаміну D. До критерій виключення належали жінки з багатоплідною вагітністю, обтяженою соматичною патологією та прийомом вітаміну D, як на прегравідарному етапі, так і під час вагітності.

Дослідження рівня 25(OH)D у сироватці крові вагітних жінок проводили у клініко-діагностичній лабораторії КНП «Перинатальний центр м.Києва». Концентрацію 25(OH)D визначалася методом імуноферментного аналізу (ІФА), використовуючи набір реагентів Monobind (США) та мікропланшетний зчитувач Sinnova ER 500 (Китай). Оцінка концентрацій 25(OH)D проводилася відповідно до ді-

апазонів, рекомендованих виробником набору реагентів Monobind. Концентрації 25(OH)D у сироватці крові вагітних нижче 20 нг/мл вважали дефіцитом вітаміну D, 20-30 нг/мл – недостатність вітаміну D та концентрація 25(OH) D >30 нг/мл є оптимальним рівень вітаміну D.

Підвищення рівня альфа-фетопротейну, знижені рівні хоріонічного гонадотропіну, асоційованого з вагітністю білка та рівні некон'югованого естріолу під час скринінгу I та II триместру вагітності є прогностичними маркерами плацентарних порушень. Остаточний діагноз плацентарних порушень встановлювали вагітним на підставі знижених рівнів плацентарного лактогену, прогестерону, плацентарної лужної фосфатази.

Методом імуноферментного аналізу RayBio Human Procalcitonin ELISA (RayBiotech, Inc. США) на аналізаторі "StatFax 303 Plus" проводили визначення активності p65-субодиниці NF- κ B у клітинних лізатах плаценти.

Для визначення p65NF- κ B використовували набір Phospho-NF- κ B P65 (Ser536) and Total NF- κ B P65 ELISA Kit. Лізати плаценти готували згідно з інструкцією до реагентів: після промивання фосфатним буфером і відбору зразка плаценти масою приблизно 50 г одночасно брали тканини з материнської та плодової поверхонь, уникаючи зон кальцифікації або згустків. Після видалення буферу тканину подрібнювали й інкубували з лізатним буфером на шейкері 30 хвилин при 2-8°C. Далі матеріал центрифугували при 13000 об./хв. протягом 10 хвилин без зміни температури, видаляли супернатант. Лізати використовували негайно або зберігали при -70°C до подальшого аналізу. Активність білків оцінювали як відсоткове співвідношення між загальним і активованим протеїном, відповідно до методики. Статистичну обробку даних виконували за допомогою програм MedStat v.5.2 та EZR v.3.4.1. Спочатку перевіряли нормальність розподілу отриманих даних із використанням критерію Шапіро-Уїлка, після чого застосовували метод множинних порівнянь за ранговим однофакторним аналізом Крускала-Волліса. Статистичну значущість визначали при $p < 0,05$.

Щоб усунути ко-факторний вплив різних

чинників на результати дослідження, були визначені критерії виключення. До них віднесено вагітність, що настала внаслідок використання допоміжних репродуктивних технологій, багатопліддя, гострі запальні захворювання під час вагітності, а також тяжка супутня патологія.

Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено місцевим комітетом з етики закладу-учасника. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час дослідження концентрації загального та фосфорильованого p65 NF-kB, а також розрахунку показника активності, було виявлено достовірну різницю між I групою та контрольною групою ($p < 0,05$), (табл. 1).

Враховуючи відсутність чітких літературних даних щодо ролі впливу вітаміну D на активацію p65-субодиниці NF-kB при плацентарних порушеннях, цікавим було вивчити його роль при різних клінічних проявах, зокрема прееклампсії, затримці розвитку плода та передчасних пологах.

Клінічні прояви плацентарної дисфункції, такі як затримка росту плода (ЗРП), прееклампсія (ПЕ) та передчасні пологи (ПП) були зафіксовані у третини жінок з дефіцитом вітаміну D. Це супроводжувалося змінами гормональної функції плаценти – зниженням рівня проге-

стерону та стабілізацією рівня плацентарного лактогену, що відрізнялося від показників у вагітних з оптимальним рівнем вітаміну D. Морфологічні ознаки плацентарної дисфункції, такі як аномальне дозрівання ворсинчастого дерева, множинні інфаркти, крововиливи, відкладення фібриноїду, порушення васкуляризації ворсин, а також різні ступені компенсаторно-приспосувальних реакцій та склерозування судин, були виявлені у 24 (43,1%) випадках жінок з дефіцитом вітаміну D.

Для жінок з плацентарними порушеннями були характерні найвищі значення як загальної p65 NF-kB (медіана 75,7 пг/мл; 95 % ДІ: 68,8–79,2), так і фосфорильованої фракції (медіана 46,9 пг/мл; 95 % ДІ: 43,1–49,6) з високими значеннями активності білка (медіана 61,6 %; 95 % ДІ: 59,7–64,2). Щодо групи вагітних із дефіцитом вітаміну D менше 20 нг/мл, то значення всіх трьох показників у них (загального p65 NF-kB – медіана 63,1 пг/мл, 95 % ДІ: 59,9–64,2; фосфорильованого p65 NF-kB – медіана 21,5 пг/мл, 95 % ДІ: 19,9–22,3; активність p65 NF-kB – медіана 33,8 пг/мл, 95 % ДІ: 31,2–35,2) відрізнялися від показників групи контролю (p65 NF-kB заг.: медіана 50,3 пг/мл, 95 % ДІ: 49,6–51,8; p65 NF-kB фосф.: медіана 14,0 пг/мл, 95 % ДІ: 13,2–14,6; p65 NF-kB акт. медіана 27,3 пг/мл, 95 % ДІ: 26,4–28,6) на рівні достовірності $p < 0,05$. При порівнянні між групами з дефіцитом вітаміну D та недостатністю, достовірності не виявлено $p > 0,01$ (табл.1.)

Таблиця 1

Рівні p65 NF-kB та ступінь його активності в залежності від рівня вітаміну D ($M \pm m$)

Групи	Вміст загального p65 NF-kB, пг/мл			Вміст фосфорильованого p65 NF-kB, пг/мл			Ступінь активності p65 NF-kB, %		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
I група	69,5*	66,2	71,1	40,6*	38,7	43,0	59,2*	57,2	60,1
II група	51,4**	50,7	55,2	20,7**	19,0	22,0	39,5**	37,9	41,3
Контрольна група	41,1	39,5	42,3	12,8	12,1	13,6	31,2	29,8	33,6

Примітки:

* – $p < 0,05$ при порівнянні основної з контрольною групою;

** – $p < 0,01$ при порівнянні II групи з контрольною.

Таким чином, у жінок із дефіцитом вітаміну D (менше 20 нг/мл) спостерігається підвищена активність фактору p65 NF-kB в плаценті.

Для уникнення взаємодії між чинниками, що впливають на результати дослідження, було вивчено кількісний склад загального p65 NF-kB, загального фосфорильованого p65 NF-kB, а також рівень активності p65 NF-kB при плацентарній дисфункції, зумовленої прееклампсією, затримкою розвитку плода та передчасними пологам (табл.2.).

Під час дослідження концентрації загального та фосфорильованого p65 NF-kB, а також показника активності p65 NF-kB, було виявлено достовірну різницю між I групою (жінки з дефіцитом вітаміну D) та контрольною групою (жінки з оптимальним рівнем вітаміну D) ($p<0,05$). Ці результати узгоджуються з висновками ряду інших авторів, які також показали вплив дефіциту вітаміну D на активацію NF-kB, що відіграє ключову роль в імунних реакціях та запальних процесах [22].

На сьогодні визначено три основні сигнальні шляхи активації NF-kB: класичний, неканонічний (альтернативний) та атиповий. Усі вони залежать від послідовної активації кі-

наз, утворення димерів NF-kB та підсилення транскрипційної активності. Основним регулятором є комплекс кіназ IκB (IKK), що складається з двох кіназ (IKKα і IKKβ) та регуляторної субодиниці NEMO. Активовані кінази розщеплюються вивільняючи комплекс p65/p50, який мігрує в ядро та впливає на транскрипцію ДНК. Класичний шлях активується бактеріальними ліпополісахаридами, що призводить до убіквітинізації та деградації IKKβ, після чого IВ-α вивільняє p65/p50. Неканонічний шлях активується індукторами, такими як лімфотоксин β і фактор активації В-клітин, і призводить до деградації IKKα та фосфорилування p100, активуючи димер p100/RelB. Атиповий шлях запускається пошкодженням ДНК і не залежить від рецепторів або комплексу IKK, наприклад, при впливі ультрафіолетового випромінювання відбувається фосфорилування IκB-α кazeїнкіназою 2, що веде до активації NF-kB. Таким чином, різноманітність результатів активації NF-kB залежить від типу кіназ, активаторів і субодиниць NF-kB [20-22].

Згідно з роботами Gurkan et al. (2020) та Fantini et al. (2023), вітамін D впливає на активність NF-kB, пригнічуючи його запальну

Таблиця 2

Рівні p65 NF-kB у жінок з дефіцитом вітаміну D при плацентарних порушеннях, %

Показник	Загальний p65 NF-kB, пг/мл			Фосфорильований p65 NF-kB, пг/мл			Активність p65 NF-kB, %		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3
Прееклампсія n=27	64,8 *	65,4	61,1	23,6 *	21,3	29,9	52,7*	49,9	53,4
Затримка розвитку плода n=20	62,2*	60,7	64,2	28,8 *	24,8	32,1	55,8*	54,1	57,2
Передчасні пологи n=23	61,2*	58,7	63,4	25,8 *	24,2	27,5	59,6*	58,2	62,3
Контрольна група n=30	41,1	39,5	42,3	12,8	12,1	13,6	31,2	29,8	33,6

Примітка: *– $p<0,05$ при співставленні групи з прееклампсією, затримкою розвитку плода та передчасними пологам з контрольною групою.

активацію [23, 24]. В даному дослідженні було продемонстровано, що жінки з дефіцитом вітаміну D мали підвищені рівні як загального, так і фосфорильованого p65 NF-kB, а також вищі показники активності NF-kB у порівнянні з контрольною групою. Це підтверджує дані попередніх досліджень, які показують, що дефіцит вітаміну D асоціюється з підвищеним ризиком запалень та патологій, зокрема при плацентарних порушеннях.

Результати дослідження підтверджують, що у жінок з дефіцитом вітаміну D та плацентарними порушеннями (пreekлампсія, затримка розвитку плода та передчасні пологи) спостерігається значне підвищення рівнів p65 NF-kB та його активності. Це може бути пов'язано з підвищеною запальною реакцією в плаценті, що погоджується з роботами Kim et al. (2010), які виявили подібні механізми при пreekлампсії [25].

Наприклад, у жінок з пreekлампсією рівень загального p65 NF-kB досягав 64,8 пг/мл, що значно перевищувало показники контрольної групи (41,1 пг/мл). Схожі відмінності спостерігалися для фосфорильованого p65 NF-kB та активності білка. Це підтверджує думку, що дефіцит вітаміну D може сприяти розвитку запальних станів через активацію NF-kB, як зазначено у дослідженнях Symczak-Pajor et al. (2020) [26].

Клінічні прояви плацентарної дисфункції, такі як затримка росту плода, пreekлампсія та передчасні пологи, спостерігалися у значної частини жінок з дефіцитом вітаміну D. Це супроводжувалося змінами в рівнях прогестерону і плацентарного лактогену, що також вказує на гормональну дисфункцію плаценти. Подібні дані раніше описані в роботах Negri et al. (2020), які вказували на негативний вплив недостатності вітаміну D на функцію плаценти та розвиток ускладнень під час вагітності [27].

У порівнянні з результатами інших досліджень, що вивчали дефіцит вітаміну D і його вплив на плаценту, відзначаються аналогічні висновки щодо його ролі у запальних процесах і ризику розвитку патологій вагітності. Matias et al. (2020) показали, що дефіцит вітаміну D пов'язаний із підвищеною активацією

NF-kB та посиленими запальними реакціями у плаценті, що може спричиняти порушення її функції, а також впливати на ріст плода та стан матері [28].

Для остаточного з'ясування впливу гіповітамінозу D на активність p65 NF-kB необхідно провести масштабні популяційні дослідження. Проте виявлені у цьому дослідженні зміни можуть стати орієнтиром для подальшого діагностичного та клінічного вивчення механізмів розвитку плацентарних порушень при пreekлампсії, передчасних пологів, затримкою розвитку плода.

ВИСНОВКИ

1. Під час дослідження концентрацій загального та фосфорильованого p65 NF-kB, а також показника активності p65 NF-kB, було виявлено достовірну різницю між жінками з дефіцитом вітаміну D та контрольною групою ($p < 0,05$). Рівень p65 NF-kB значно підвищений у жінок із дефіцитом вітаміну D, що підтверджує його роль у запальних реакціях.
2. Підвищена активність p65 NF-kB у жінок з дефіцитом вітаміну D пов'язана з плацентарними порушеннями, зокрема пreekлампсією, затримкою розвитку плода та передчасними пологами. У цих пацієнток були виявлені значно вищі рівні загального та фосфорильованого p65 NF-kB, а також активності білка, що свідчить про активацію запальних процесів у плаценті.
3. Жінки з пreekлампсією мали найвищі показники загального p65 NF-kB (64,8 пг/мл) у порівнянні з контрольною групою (41,1 пг/мл), що вказує на взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та запальними процесами в організмі.
4. Отримані результати підтверджують гіпотезу, що дефіцит вітаміну D сприяє активації запальних реакцій через підвищену активність NF-kB, що, у свою чергу, може бути причиною розвитку ускладнень вагітності, таких як пreekлампсія, затримка розвитку плода та передчасні пологи.

Перспективи подальших досліджень. Результати будуть використані у подальшому, зокрема у вивченні патогенезу вітамін-D асоційованих гестаційних ускладнень.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Lin CH, Lin PS, Lee MS, Lin CY, Sung YH, Li ST, et al. Associations between Vitamin D Deficiency and Carbohydrate Intake and Dietary Factors in Taiwanese Pregnant Women. *Medicina* (Kaunas). 2023;59(1):107. DOI: 10.3390/medicina59010107.
2. Wang H, Zhang F, Li B, Fu M, Shan X, Ma Y. Three-stage pattern of rapid increase, plateau, and subsequent decline in vitamin D concentration during pregnancy among Chinese women: a large-scale survey. *Front Nutr.* 2023;10:1238389. DOI: 10.3389/fnut.2023.1238389.
3. Vestergaard AL, Christensen M, Andreasen MF, Larsen A, Bor P. Vitamin D in pregnancy (GRAVITD) - a randomised controlled trial identifying associations and mechanisms linking maternal Vitamin D deficiency to placental dysfunction and adverse pregnancy outcomes - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):177. DOI: 10.1186/s12884-023-05484-x.
4. Abdallah HR, Abdelrazek AA, Youness ER, Orban HA, Mahmoud MA, El Sayed AH, et al. Assessment of vitamin status; A, E and D in Egyptian neonates with IUGR: a cross sectional study. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):144. DOI: 10.1186/s12887-024-04624-2.
5. Wang H, Zhang F, Li B, Fu M, Shan X, Ma Y. Three-stage pattern of rapid increase, plateau, and subsequent decline in vitamin D concentration during pregnancy among Chinese women: a large-scale survey. *Front Nutr.* 2023;10:1238389. DOI: 10.3389/fnut.2023.1238389.
6. Mao D, Yuen LY, Ho CS, Wang CC, Tam CH, Chan MH, et al. Maternal and Neonatal 3-epi-25-hydroxyvitamin D Concentration and Factors Influencing Their Concentrations. *J Endocr Soc.* 2021;6(1). DOI: 10.1210/jeendo/bvab170.
7. Keane KN, Cruzat VF, Calton EK, Hart PH, Soares MJ, Newsholme P, et al. Molecular actions of vitamin D in reproductive cell biology. *Reproduction.* 2017;153(1). DOI: 10.1530/REP-16-0386.
8. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol.* 2019;10:2739. DOI:10.3389/fimmu.2019.02739.
9. Meija L, Piskurjova A, Nikolajeva K, Aizbalte O, Rezgale R, Lejnieks A, et al. Vitamin D Intake and Serum Levels in Pregnant and Postpartum Women. *Nutrients.* 2023;15(15):3493. DOI: 10.3390/nu15153493.
10. Molani-Gol R, Rafrat M. Maternal vitamin D in pregnancy and infant's gut microbiota: a systematic review. *Front Pediatr.* 2023;11:1248517. DOI: 10.3389/fped.2023.1248517.
11. Schröder-Heurich B, von Hardenberg S, Brodowski L, Kipke B, Meyer N, Borns K, et al. Vitamin D improves endothelial barrier integrity and counteracts inflammatory effects on endothelial progenitor cells. *FASEB J.* 2019;33(8):9142-53. DOI: 10.1096/fj.201802750RR.
12. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
13. Vestergaard AL, Christensen M, Andreasen MF, Larsen A, Bor P. Vitamin D in pregnancy (GRAVITD) - a randomised controlled trial identifying associations and mechanisms linking maternal Vitamin D deficiency to placental dysfunction and adverse pregnancy outcomes - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):177. DOI: 10.1186/s12884-023-05484-x.

14. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(5):1496. DOI: 10.3390/ijms19051496.
15. Luo R, Wang J, Yang Y, Xu C, Yang M, Zhu D, et al. The role of serum vitamin D in patients with normal ovarian reserve undergoing the first IVF/ICSI cycle. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1249445. DOI: 10.3389/fendo.2023.1249445.
16. Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. *Reprod Health.* 2024;21(1):61. DOI: 10.1186/s12978-024-01797-y.
17. Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol.* 2016;33(3):258-66. DOI: 10.1055/s-0035-1570379.
18. Wu J, Shao B, Xin X, Luo W, Mo M, Jiang W, et al. Association of vitamin D pathway gene polymorphisms with vitamin D level during pregnancy was modified by season and vitamin D supplement. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3650-60. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.12.029.
19. Anatolou D, Steiropoulos P, Zissimopoulos A, Chadia K, Archontogeorgis K, Kolios G, et al. Polymorphisms in LRP2 and CUBN genes and their association with serum vitamin D levels and sleep apnea. *Sleep Breath.* 2023. DOI: 10.1007/s11325-023-02950-w.
20. Wang S, Xin X, Luo W, Mo M, Si S, Shao B, et al. Association of vitamin D and gene variants in the vitamin D metabolic pathway with preterm birth. *Nutrition.* 2021;89:111349. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111349.
21. Trefilio LM, Bottino L, de Carvalho Cardoso R, Montes GC, Fontes-Dantas FL. The impact of genetic variants related to vitamin D and autoimmunity: A systematic review. *Heliyon.* 2024;10(7). DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27700.
22. Ma Y, Yang Y, Lv M, Zhang Y, He Q, Zhang Y, et al. 1,25(OH)₂D₃ alleviates LPS-induced preeclampsia-like rats impairment in the protective effect by TLR4/NF-κB pathway. *Placenta.* 2022;130:34-41. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.10.012.
23. Gurkan N. Vitamin D supplementation during pregnancy inhibits the activation of fetal membrane NF-κB pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(16):5926-31. DOI: 10.26355/eurrev_202208_29532.
24. Fantini C, Corinaldesi C, Lenzi A, Migliaccio S, Crescioli C. Vitamin D as a Shield against Aging. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(5):4546. <https://DOI.org/10.3390/ijms24054546>
25. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients.* 2020;12(2):575. DOI: 10.3390/nu12020575.
26. Symczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21(18):6644. DOI: 10.3390/ijms21186644
27. Negri M, Gentile A, de Angelis C, Montò T, Patalano R, Colao A, Pivonello R, Pivonello C. Vitamin D-Induced Molecular Mechanisms to Potentiate Cancer Therapy and to Reverse Drug-Resistance in Cancer Cells. *Nutrients.* 2020; 12(6):1798. DOI: 10.3390/nu12061798
28. Matias ML, Romao-Veiga M, Ribeiro VR, Nunes PR, Gomes VJ, Devides AC, et al. Progesterone and vitamin D downregulate the activation of the NLRP1/NLRP3 inflammasomes and TLR4-MyD88-NF-κB pathway in monocytes from pregnant women with preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2021;144:103286. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103286.

Article history:

Received: 25.08.2024

Revision requested: 28.08.2024

Revision received: 10.10.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

THE IMPACT OF VITAMIN D DEFICIENCY ON P65 NF-KB ACTIVITY IN THE PATHOGENESIS OF PLACENTAL DYSFUNCTION

Poladich I.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

iren.poladich@gmail.com

Aim: to study the role of vitamin D in the activation of nuclear factor κ B (NF- κ B) as a factor in the development of placental disorders.

Materials and methods. The study involved 135 women who were observed and gave birth at the Municipal Non-Profit Enterprise "Perinatal Center of Kyiv." The research was conducted as a case-control study, including 105 pregnant women in the main group with placental dysfunction (Group I – 70 women with vitamin D deficiency below 20 ng/ml, Group II – 35 women with vitamin D deficiency between 20 and 30 ng/ml) and 30 women in the control group with a physiological course of pregnancy and uncomplicated term deliveries. The concentration of 25(OH)D in the blood of pregnant women was measured using the immunoassay method with a Monobind reagent kit (USA) and a Sinnova ER 500 microplate reader (China). The determination of p65 NF- κ B was carried out using the RayBio Human Procalcitonin ELISA method (RayBiotech, Inc., USA) with the Phospho-NF- κ B P65 (Ser536) and Total NF- κ B P65 ELISA Kit. Statistical analysis of the data was performed using the MedStat v.5.2 and EZR v.3.4.1 software. Initially, the normality of the data distribution was checked using the Shapiro-Wilk test, followed by the application of multiple comparisons using the Kruskal-Wallis rank-based one-way analysis of variance. Statistical significance was determined at $p < 0.05$.

Results. The study revealed a significant difference in the levels of total and phosphorylated p65 NF- κ B protein between the groups of pregnant women with vitamin D deficiency and the control group ($p < 0.05$). In pregnant women with vitamin D deficiency, there was a marked increase in the levels of total p65 NF- κ B (median 69.5 pg/ml) and its activated form, indicating the activation of inflammatory processes in the placenta. Clinical manifestations of placental dysfunction, such as fetal growth restriction, preeclampsia, and preterm labor, were observed in one-third of the women with vitamin D deficiency. This was accompanied by changes in the hormonal function of the placenta (a decrease in progesterone and stabilization of placental lactogen) and morphological signs of placental abnormalities. The increase in p65 NF- κ B activity was highest in women with placental abnormalities, particularly preeclampsia, fetal growth restriction, and preterm labor, indicating a link between vitamin D deficiency and inflammation in the placenta.

Conclusion. Vitamin D levels below 20 ng/ml are associated with activation of the p65 NF- κ B factor, which correlates with placental dysfunction, regardless of pregnancy outcomes. This confirms the role of vitamin D deficiency in the activation of NF- κ B and the development of placental disorders.

Key words: p65 NF- κ B, vitamin D deficiency, pregnancy, placental dysfunction.

ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГРЕСІЇ ДІАБЕТИЧНОЇ РЕТИНОПАТІЇ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ

¹Сердюк А.В. <https://orcid.org/0000-0003-4909-8662>

²Могилевський С.Ю. <http://orcid.org/0000-0002-8744-3124>

³Зябліцев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

³Гур'янов В.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8509-6301>

¹ Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені Шупика, Київ, Україна

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

anton777serdiyk@gmail.com

Актуальність. Для прогнозування діабетичних ускладнень розроблено чимало прогностичних моделей, проте прогноз прогресії діабетичної ретинопатії (ДР) за умов цукрового діабету 2 типу (ЦД2) лишається актуальною задачею, оскільки на початкових стадіях ДР часто не має чітких офтальмологічних критеріїв.

Ціль: розробка прогностичної моделі прогресії діабетичної ретинопатії на підставі аналізу клінічних даних та вмісту у крові глюкози, глікованого гемоглобіну та показників ліпідного обміну.

Матеріали та методи. Обстежено 358 пацієнтів (358 очей) з ДР, які склали 3 групи: 1-а – з непроліферативною ДР (НПДР; 189 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 96 очей) та 3-я – з проліферативною ДР (ПДР; 73 ока). Пацієнти були обстежені із застосуванням необхідних офтальмологічних методів. У сироватці крові визначали глюкозу натще, глікований гемоглобін (HbA1c), тригліцериди, холестерин та його фракції: ліпопротеїди низької (ЛПНЩ), високої (ЛПВЩ) та дуже низької (ЛПДНЩ) щільності колориметричним методом. Статистичний аналіз проводився із застосуванням пакета EZR v.1.54 (Австрія).

Висновок. За віком та стажем ЦД2 суттєвої різниці між групами встановлено не було ($p > 0,05$). Артеріальний тиск та вміст HbA1c по групах поступово збільшувалися ($p < 0,05$). Вміст холестерину, фракцій ліпопротеїдів та тригліцеридів у 2-й і 3-й групах суттєво не відрізнявся, але був більшим, ніж у 1-й групі в 1,05-1,19 рази ($p < 0,05$). Виявлено позитивний вплив на ризик прогресії НПДР вмісту у крові ЛПДНЩ, HbA1c, ЛПНЩ, холестерину, тригліцеридів, глюкози натще, а також діастолічного і систолічного (САТ) артеріального тиску. У багатофакторному регресійному аналізі була побудована 5-ти факторна модель прогресії НПДР, до якої увійшли вік, САТ та вміст у крові HbA1c, ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Модель мала дуже добру якість прогнозу ($AUC = 0,87$) та високу специфічність (91,5%). Таким чином, предикторами прогресії НПДР були похилий вік, високий САТ та збільшення вмісту у крові HbA1c, ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Модель можна застосовувати у експертних системах визначення ризику прогресії НПДР як критерій доказового медичного прогнозу.

Ключові слова: непроліферативна діабетична ретинопатія, прогресія, артеріальний тиск, глікований гемоглобін, холестерин, ліпопротеїди.

Актуальність. Цукровий діабет (ЦД), як і його ускладнення, є глобальною пандемією, з рівнем захворюваності, що зростає в усьому світі. За даними Міжнародної діабетичної федерації, в 2019 глобальна поширеність ЦД склала 9,3% (463 мільйонів осіб) у пацієнтів у віці від 20 до 79 років, ще 374 мільйонів мають високий ризик розвитку діабету, при цьому принаймні половина діабетиків не обізнані про своє захворювання [1]. До 2030 року глобальна поширеність ЦД складе 10,2% (578 мільйонів), а до 2045 – 10,9% (700 мільйонів), при цьому діабет стане 7 причиною смертності у світі [2].

Найбільш частим ускладненням ЦД є діабетична ретинопатія (ДР) – патологія, що загрожує втратою зору. Вважається, що ДР розвивається у двох третин людей з ЦД 2 типу (ЦД2) та 90% із ЦД 1 типу [3]. 35% пацієнтів страждатимуть на ДР, що взаємопов'язано з підвищеним ризиком системних судинних ускладнень [2, 4]. У світі загальна розповсюдженість будь-якої ДР становить 34,6%, з них 6,96% – для проліферативної ДР (ПДР), 6,81% – для діабетичного макулярного набряку та 10,2% – для загрозової для зору ДР [5].

Спрямовані на запобігання ДР прогностичні заходи дозволяють планувати обсяги скринінгу, індивідуальні підходи до методів лікування, а також розробляти стратегії охорони здоров'я, що, безперечно, є найбільш економічно ефективним у порівнянні з відшкодуванням втрати працездатності [5, 6]. Для прогнозування діабетичних ускладнень розроблено чимало прогностичних моделей, проте концепція точного прогнозу як компонента точної (прецизійної) медицини все ще перебуває в зародковому стані, що потребує подальших епідеміологічних та клінічних досліджень [7, 8].

Одним із напрямів сучасної медицини є прогнозування, метою якої є підвищення точності та достовірності прогнозів результатів, пов'язаних із захворюваннями [9]. Прогностичні моделі ґрунтуються на динамічних тривалих спостереженнях, безпосередньо пов'язуючи дані про фактори ризику з ускладненням [7]. Існуючі прогностичні моделі можуть ви-

користовуватися для оцінки індивідуального ризику відповідних ускладнень на основі індивідуальних профілів ризику, такі моделі надають інформацію про потенційні підгрупи пацієнтів та їх потреби у лікуванні [7]. При цьому відсутність стандартизованих підходів до трактування результатів та недоступність деяких діагностичних компонентів в окремих дослідженнях є проблемними пунктами у проведенні порівняння різних моделей та оцінювання ефективності моделей у різних дослідженнях. До того ж, етіопатолофізіологічна взаємозалежність вторинних діабетасоційованих захворювань, зокрема ожиріння і артеріальної гіпертензії, ускладнює прогноз діабетичних ускладнень [10, 11].

Ціль: розробка прогностичної моделі прогресії діабетичної ретинопатії на підставі аналізу клінічних даних та вмісту у крові глюкози, глікованого гемоглобіну та показників ліпідного обміну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За дизайном дослідження було проспективним, когортним і рандомізованим. Пацієнти надали інформовану згоду на участь. Обстеження пацієнтів та використання результатів досліджень ґрунтувалося на положеннях Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінкської декларації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та чинного законодавства України. На проведення дослідження було отримане дозвіл комісії з етики та академічної доброчесності № 21 від 18.09.24.

Було обстежено 358 пацієнтів (358 очей) з ДР, які склали 3 групи дослідження: 1-а – з непроліферативною ДР (НПДР; 189 очей), 2-а – з препроліферативною ДР (ППДР; 96 очей) та 3-я – з ПДР (73 ока). Вік по групах не відрізнявся і склав, відповідно, 65 (59-72), 64,5 (59-71) і 66 (61,75-71,25) років ($p=0,245$). За статевим складом у групах різниць не виявлено ($p=0,685$), загалом чоловіків було 185 (51,7%), жінок – 173 (48,3%).

Відповідно до мети дослідження хворим були виконані наступні обстеження: дослі-

дження гостроти зору (без корекції та максимальною корекцією), дослідження поля зору (комп'ютерна статична периметрія), об'єктивне дослідження рефракції ока, дослідження рефракції та товщини рогівки, оцінювали рівень внутрішньоочного тиску, проводили біомікроскопію, гоніоскопію, дослідження стану очного дна, за потребою – його фотографування. Також всім пацієнтам проводили оптичну когерентну томографію. Якщо було потрібно уточнити характер змін на сітківці, виконували флуоресцентну ангіографію [3, 6, 8].

При проведенні біохімічних досліджень у сироватці крові визначали рівні глюкози натще, HbA1c, тригліцеридів, загального холестерину та його фракцій – ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та дуже низької (ЛПДНЩ) щільності, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) колориметричним методом (реактиви “Roshe Diagnostics”, США) з використанням біохімічного аналізатора Cobas c311 (Німеччина).

Для статистичної обробки отриманих результатів використано пакет EZR v.1.54 (R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [12]. Закон розподілу даних за критерієм Колмогорова-Смирнова відрізнявся від нормального, відповідно, проводили розрахунок медіани (Me) і міжквартильного інтервалу (QI – QIII). Для оцінки відмінностей між групами застосовано критерій Краскела-Уолліса, для проведення постеріорних порівнянь – критерій Данна, критичний рівень значимості розбіжностей прийнятий рівним 0,05. Визначення факторних ознак, які були пов'язані з ризиком прогресії ДР, проводили шляхом побудови та оцінки моделей логістичної регресії [13]. Для оцінки адекватності моделей застосовували розрахунок площі під ROC-кривою (Area under the ROC curve – AUC). При статистично достеменній відмінності AUC від 0,5 модель вважали адекватною. Оцінку впливу факторних ознак на результуючу змінну оцінювали при розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% вірогідного інтервалу (ВІ). Для графічного відображення щільності цифрових даних використано скрипковий графік (Violin plot with a box-and-whisker plot) [14].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти, що взяли участь у даному дослідженні, за віком та тривалістю ЦД2 не відрізнялися (табл. 1; $p=0,245$ та $0,365$ відповідно). Вміст глюкози у крові був суттєво збільшеним у порівнянні з нормою у всіх пацієнтів, але при порівнянні по групах більшим був тільки у пацієнтів 3-ї групи (у 1,3 рази; $p=0,004$). Натомість вміст HbA1c поступово збільшувався по групах дослідження, що було статистично значущим (при порівнянні груп $p<0,05$).

Артеріальний тиск збільшувався, що було значущим як для САТ ($p=0,004$), так і для ДАТ ($p=0,018$).

При проведенні аналізу результатів дослідження ліпідного обміну виявлено статистично ($p<0,05$) значущу відмінність між показниками пацієнтів 1-ї групи проти 2-ї або 3-ї груп за більшістю показників (див. табл. 1). Вміст холестерину, фракцій ліпопротеїдів та тригліцеридів у 2-й і 3-й групах суттєво не відрізнявся та був більшим, ніж у 1-й групі (рис. 1).

Зв'язок стадій ДР з факторними ознаками проведено при побудові однофакторних логістичних моделей [13]. При ППДР та ПДР (169 пацієнтів) результуюча ознака (Y) дорівнювала 1, при НПДР (189 пацієнтів) – 0. Результати такого аналізу наведено у таблиці 2.

Згідно до отриманих результатів всі досліджені показники, крім віку, тривалості ЦД2 та вмісту ЛПВЩ були прямо зв'язані із збільшенням ризику прогресії НПДР. За величиною ВШ вони розподілялися наступним чином: ЛПДНЩ>HbA1c>ЛПНЩ>холестерин>тригліцериди>глюкоза>ДАТ>САТ. Це доводило зв'язок порушень вуглеводного і ліпідного обміну з прогресуванням ДР на етапі переходу НПДР у наступні стадії.

Для розрахунку прогнозу прогресії ДР та виділення набору пов'язаних факторних ознак та встановлення впливу кожної ознаки з урахуванням впливу інших факторів була побудована багаторфакторна модель логістичної регресії [13]. Незалежні фактори ризику обирали шляхом покрокового включення/виключення (при $p<0,05$ фактор включали, при $p>0,1$ – виключали). Було обрано 4 основні фактори:

Таблиця 1

Досліджені показники на різних стадіях діабетичної ретинопатії, (Me; QI – QIII)

Показник	Група			р
	1-а	2-а	3-я	
Вік, років	65 (59–72)	64,5 (59–71)	66 (61,75–71,25)	0,245
Тривалість ЦД2, років	14 (9–18)	14 (10,5–18)	15 (12–19)	0,365
Глюкоза, ммоль/л	10,25 (7,79–14,1)3	10,7 (8,86–14,9)	13,5 (8,915–18,1)1	0,004
HbA1c, %	7,9 (7,3–8,8)2, 3	9,5 (8,4–10,9)1, 3	11,2 (10,1–11,5)1, 2	<0,001
САТ, мм рт.ст.	145 (135–160)2,3	150 (140–167,5)1	150 (140–165)1	0,004
ДАТ, мм рт.ст.	90 (80–100)	90 (82,5–100)	90 (85–100)	0,018
Холестерин, ммоль/л	5,71 (5,18–6,18)2,3	6,05 (5,46–6,72)1	6,27 (5,49–7,15)1	<0,001
ЛПВЩ, ммоль/л	0,54 (0,45–0,61)3	0,565 (0,47–0,665)	0,61 (0,505–0,71)1	0,006
ЛПНЩ, ммоль/л	4,95 (4,76–5,28)2,3	5,22 (4,9–5,755)1	5,31 (4,88–5,835)1	<0,001
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,95 (0,84–1,13)2,3	1,11 (0,91–1,24)1	1,13 (0,92–1,312)1	<0,001
Тригліцериди, ммоль/л	3,29 (3,16–3,54)2,3	3,54 (3,24–3,74)1	3,55 (3,218–3,83)1	<0,001

Примітки: порівняння проведено за критерієм Крускала-Уолліса, постеріорні порівняння – за критерієм Данна:

- ¹ – відмінність від 1-ї групи статистично значуща, $p<0,05$;
- ² – відмінність від 2-ї групи статистично значуща, $p<0,05$;
- ³ – відмінність від 3-ї групи статистично значуща, $p<0,05$.

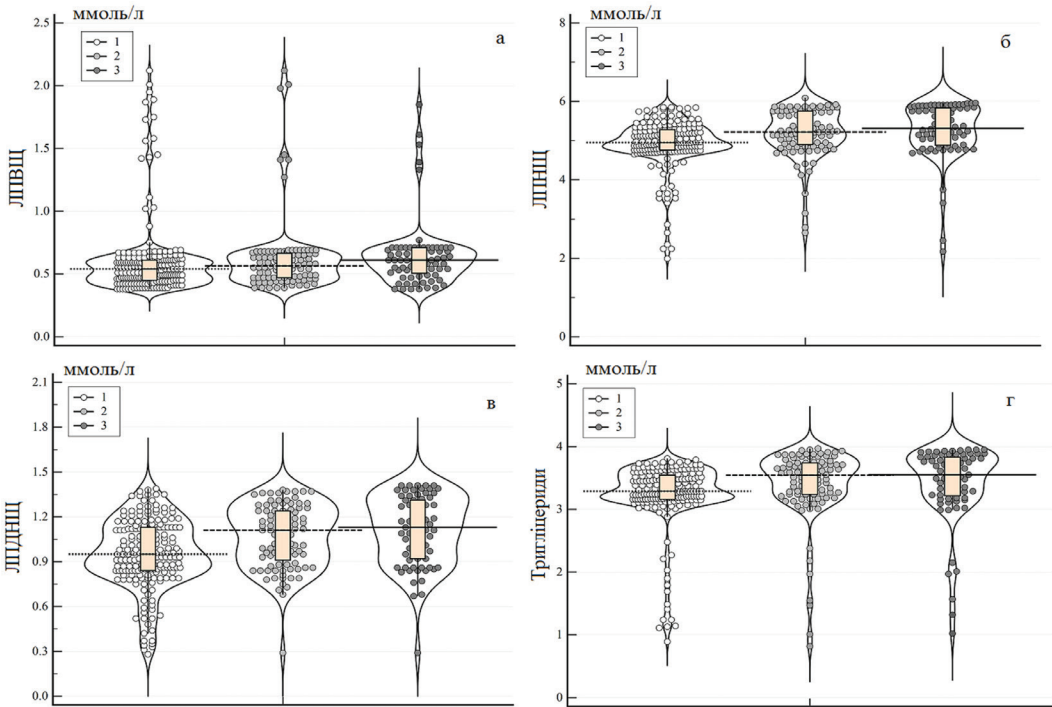


Рис. 1. Вміст у крові ЛПВЩ (а), ЛПНЩ (б), ЛПДНЩ (в) і тригліцеридів (г) у пацієнтів з різними стадіями ДР; 1 –НПДР, 2 – ППДР, 3 – ПДР; вказано медіанне значення (Me), міжквартильний інтервал (QI – QIII), мінімальне та максимальне значення, наведено функцію щільності розподілу показника (violin plot).

Таблиця 2

Однофакторні логістичні моделі прогнозування прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Значимість відмінності ВШ від 1, p	ВШ (95% ВІ)	AUC (95% ВІ)
Вік	0,015 $\pm$ 0,012	0,512	–	–
Тривалість ЦД2	0,015 $\pm$ 0,016	0,339	–	–
Глюкоза	0,074 $\pm$ 0,024	0,002	1,08 (1,03–1,13)	0,59 (0,53–0,64)
HbA1c	0,96 $\pm$ 0,10	<0,001	2,61 (2,15–3,16)	0,84 (0,80–0,88)
САТ	0,019 $\pm$ 0,006	0,002	1,02 (1,01–1,03)	0,60 (0,55–0,65)
ДАТ	0,025 $\pm$ 0,010	0,011	1,03 (1,01–1,05)	0,58 (0,53–0,64)
Холестерин	0,7 $\pm$ 0,14	<0,001	2,02 (1,53–2,6)	0,66 (0,60–0,70)
ЛПВЩ	0,29 $\pm$ 0,34	0,403	–	–
ЛПНЩ	0,80 $\pm$ 0,20	<0,001	2,23 (1,52–2,28)	0,67 (0,62–0,72)
ЛПДНЩ	2,72 $\pm$ 0,52	<0,001	15,16 (5,5–41,9)	0,67 (0,61–0,71)
Тригліцериди	0,56 $\pm$ 0,21	0,008	1,75 (1,16–2,63)	0,66 (0,60–0,71)

Примітки: ВШ – відношення шансів; ВІ – вірогідний інтервал; AUC – Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою моделі).

САТ, HbA1c, ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Модель, яка була розрахована на цих факторних ознаках була адекватною (χ^2 -квадрат=143,9; $p < 0,001$). Результати аналізу наведено в таблиці 3.

Таким чином, при врахуванні взаємних впливів всіх факторів ризику прогресії НПДР незалежний характер зв'язку зберігався тільки для САТ та рівню HbA1c, ЛПДНЩ і ЛПНЩ.

Крім того, проведений аналіз дозволив визначити межові значення за окремими предикторами. Прогноз вважався значущим за умов перевищення рівню HbA1c 8,9% (ВШ=9,9 у порівнянні з рівнем HbA1c менше 8,9%; 95% ВІ 5,82–16,95), величини САТ більшої за 145 мм рт. ст. (ВШ=1,94 у порівнянні з рівнем САТ меншим за 145 мм рт. ст.; 95% ВІ 1,15–3,29), вмісту у крові ЛПДНЩ вищому за 1,3 ммоль/л (ВШ=2,18 у порівнянні з вмістом ЛПДНЩ меншим за 1,3 ммоль/л); 95% ВІ 1,23–2,85), ЛПНЩ – більшому за 5,61 ммоль/л (ВШ=2,67 у порівнянні з вмістом ЛПНЩ меншим за 5,61 ммоль/л; 95% ВІ 1,28–5,55).

На рисунку 2 наведено криву операційних характеристик отриманої моделі.

Площа під ROC-кривою 4-ри факторної моделі прогнозу прогресії НПДР склала AUC=0,86 (95% ВІ 0,82–0,90), що свідчило про сильний зв'язок відібраних показників з САТ і рівнями HbA1c, ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Межове значення моделі за критерієм Youden Index склало >0,4462, чутливість моделі прогнозу прогресії НПДР склала 76,3% (95% ВІ 69,2%–82,5%), специфічність – 79,4% (95% ВІ 72,9%–84,9%).

Розрахована модель мала добру якість прогнозу. Це дозволяло використовувати її для об'єктивізації ризику прогресії НПДР та у якості критерію доказового медичного прогнозу.

Відомо, що існуючі моделі прогнозу ДР включають демографічні і лабораторні показники, що є факторами ризику (стать, етнос, історію тютюнопаління, хвороби, рівень HbA1c і тривалість захворювання на ЦД [7, 9]. Встановлено, що збільшення тривалості ЦД, віку та наявності артеріальної гіпертензії були незалежними факторами розвитку мікроангіопатії при ЦД2 [15]. У нашому дослідженні за тривалістю діабету, статтю та віком значущих розбіжностей між пацієнтами з різними ста-

Таблиця 3

4-ох факторна модель прогнозу прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії

Незалежна ознака		Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Значимість відмінності ВШ від 1, p	ВШ (95% ВІ)
HbA1c	$\leq 8,9\%$	референтний		
	$> 8,9\%$	$2,29 \pm 0,27$	$< 0,001$	9,94 (5,82 – 16,95)
САТ	≤ 145 мм рт.ст.	референтний		
	> 145 мм рт. ст.	$0,67 \pm 0,27$	0,013	1,94 (1,15 – 3,29)
ЛПДНЩ	$\leq 1,13$ ммоль/л	референтний		
	$> 1,13$ ммоль/л	$0,78 \pm 0,29$	0,007	2,18 (1,23 – 2,85)
ЛПНЩ	$\leq 5,61$ ммоль/л	референтний		
	$> 5,61$ ммоль/л	$0,98 \pm 0,37$	0,009	2,67 (1,28 – 5,55)

Примітки: ВШ – відношення шансів; ВІ – вірогідний інтервал; AUC – Area under the ROC curve (площа під ROC-кривою моделі).

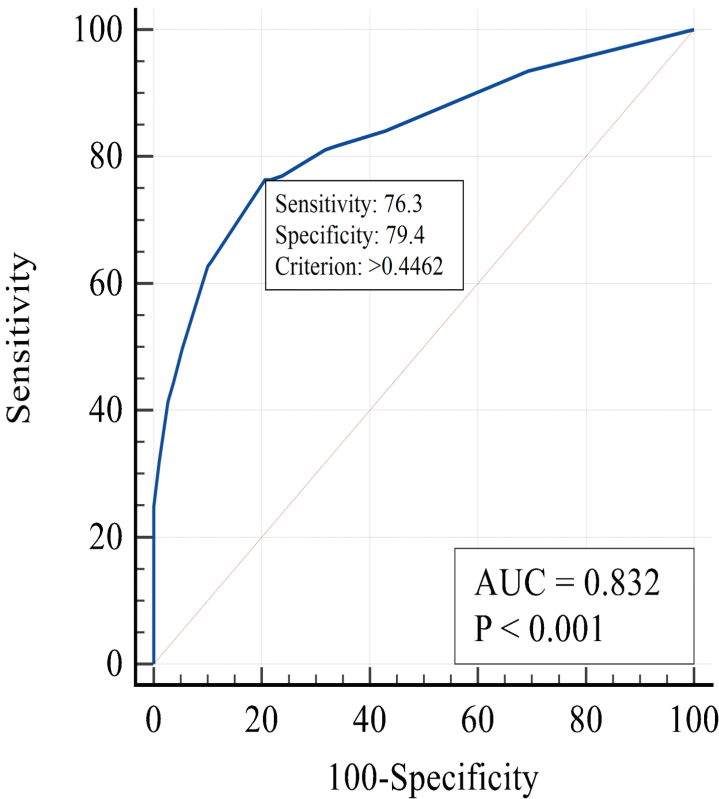


Рис. 2. ROC-крива 4-ри факторної моделі прогнозування ризику прогресії НПДР; AUC=0,832; $p<0,001$; критичне значення Criterion $Y>0,4462$; чутливість – 76,3%; специфічність – 79,4%.

діями ДР встановлено не було. Побудова однофакторних моделей регресії також не встановила зв'язку цих показників з прогресією ДР ($p > 0,1$).

За іншими даними ризик прогресії ДР визначався багатьма факторами (чоловіча стать, вік, тривалість ЦД, глікемія натще, сироватковий загальний холестерин, тригліцериди і HbA1c, артеріальна гіпертензія, діабетична нейро- та нефропатія, [16, 17]. При цьому встановлено, що у людей з НПДР навіть й інтенсивний глікемічний контроль може не давати жодних переваг з погляду на її прогресування [18, 19].

Крім рівню HbA1c та тривалості ЦД, ризик ДР пов'язаний і з іншими факторами, що грають роль у патогенезі ДР, в тому числі – високим артеріальним тиском [20]. Виявлено, що інтенсивний контроль артеріального тиску при ЦД2 знижує відносний ризик виникнення ДР на 17%, однак наявних даних було недостатньо для підтвердження відносного зниження ризику прогресування ДР або частоти ПДР [21]. У нашому дослідженні встановлений вплив збільшення САТ на ризик прогресії НПДР з ВШ=1,02 на кожну одиницю виміру (мм рт. ст.), що може мати значення для людей із значно збільшеним артеріальним тиском. У отриманій нами багатофакторній моделі показаний межовий рівень САТ, який склав 145 мм рт. ст.

На даний час зв'язок між профілем ліпідів та ДР залишається остаточно не вирішеним. Підвищення рівня тригліцеридів у сироватці та САТ показало статистично значущий зв'язок з ДР [22]. Вивчення вмісту дисліпідемії не виявило зв'язку з прогресуванням ДР при незначній різниці показників у групах з НПДР та з ПДР [23]. Узагальнюючою можна вважати думку про те, ризик ДР визначає кластер взаємопов'язаних факторів (ожиріння, дисліпідемія, гіпертонія, запалення та інсулінорезистентність, що визначає виникнення та прогресію ДР, діабетичної хвороби нирок та діабетичної нейропатії [24].

За нашими результатами ризик прогресії НПДР зростає паралельно до збільшення вмісту у крові ЛПДНЩ та ЛПНЩ. Загалом, це є проявом атерогенної дисліпідемії та пов'язане із порушенням ліпідного обміну за умов ЦД2 як у організмі, так і у тканинах сітківки [25].

Мета-аналіз досліджень, що вивчали внесок сироваткових ліпідів у ризик ДР, показав, що хоч і незначне, але значуще підвищення ЛПНЩ було пов'язане з ризиком ДР [21]. Порушення синтезу ліпідів сприяло нейродегенеративним ефектам діабету на сітківку [25].

Таким чином, наші дані показали, що предикторами прогресії НПДР були високий САТ та збільшення вмісту у крові HbA1c, ЛПДНЩ і ЛПНЩ. Ці дані збігалися з наявними у літературі, а висока якість 4-ти факторної моделі прогнозу ($AUC=0,83$) дозволяла встановити сильний зв'язок цих показників з прогресією НПДР та можливість використання моделі для підтвердження клінічних досліджень.

У багатьох пацієнтів з ЦД2 ДР може прогресувати до загрозованої зору стадії без розвитку будь-яких очевидних попередніх симптомів. Хоча тривалість ЦД, гіперглікемія, гіпертонія та гіперліпідемія можуть мати значення для визначення ризику ДР, вони не можуть повністю пояснити вкрай варіабельне прогресування НПДР у ПДР [26, 27]. Так і у наших дослідженнях специфічність отриманої 4-и факторної моделі хоч і була достатньо високою, але все ж таки залишалася відповідна доля невизначеної дисперсії. Виходячи з цього, пошук нових предикторів розвитку та прогресування ДР, що засновані на вивченні її патогенезу, є актуальним для подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз результатів дослідження показав, що вміст у крові глікованого гемоглобіну поступово збільшувався по групах дослідження ($p < 0,05$ при порівнянні груп між собою). Артеріальний тиск також мав тенденцію до збільшення ($p < 0,05$). За показниками ліпідного обміну виявлена значуща відмінність 1-ї групи проти 2-ї та 3-ї ($p < 0,05$). Вміст холестерину, фракцій ліпопротеїдів та тригліцеридів у 2-й і 3-й групах суттєво не відрізнявся, але був більшим, ніж у 1-й групі в 1,05-1,19 рази ($p < 0,05$).
2. В однофакторному аналізі показаний позитивний вплив на ризик прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії вивче-

них чинників, які за величиною відношення шансів розподілялися таким чином: ліпопротеїди дуже низької щільності > глікований гемоглобін > ліпопротеїди низької щільності > холестерин > тригліцериди > глюкоза > діастолічний артеріальний тиск > систолічний артеріальний тиск.

3. Багатофакторний регресійний аналіз дозволив побудувати 4-и факторну модель прогресії непроліферативної діабетичної ретинопатії, до якої увійшли систолічний артеріальний тиск та вміст у крові глікованого гемоглобіну, ліпопротеїдів дуже низької щільності та ліпопротеїдів низької щільності. Модель можна застосовувати у експертних системах визначення ризику прогресії НПДР як критерій доказового медичного прогнозу.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. International Diabetes Federation Diabetes Facts and Figures. [(accessed on 9 July 2023)]. Available on: <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
3. Wong TY, Sabanayagam C. Strategies to tackle the global burden of diabetic retinopathy: From epidemiology to artificial intelligence. *Ophthalmologica.* 2020;243(1):9-20. DOI: 10.1159/000502387.
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, et al. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
5. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: Systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2021 Nov;128(11):1580-1591. DOI: 10.1016/j.optha.2021.04.027.
6. Grover S, Piyasena PN, Zondervan M, Bascaran C. Perspectives on the provision of diabetic retinopathy screening: Survey of eye health care professionals in Haryana. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Jun;70(6):2057-2060. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2642_21.
7. Schiborn C, Schulze MB. Precision prognostics for the development of complications in diabetes. *Diabetologia.* 2022 Nov;65(11):1867-1882. DOI: 10.1007/s00125-022-05731-4.
8. Dai L, Wu L, Li H, Cai C, Wu Q, Kong H, Liu R, Wang X, et al. A deep learning system for detecting diabetic retinopathy across the disease spectrum. *Nat Commun.* 2021 May 28;12(1):3242. DOI: 10.1038/s41467-021-23458-5.
9. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, McCarthy MI, Nolan JJ, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020 Sep;63(9):1671-1693. DOI: 10.1007/s00125-020-05181-w.
10. Kaze AD, Santhanam P, Erqou S, Bertoni AG, Ahima RS, Echouffo-Tcheugui JB. Microvascular disease and cardiovascular outcomes among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Jun;176:108859. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108859.
11. Drinkwater JJ, Davis TME, Davis WA. The relationship between carotid disease and retinopathy in diabetes: a systematic review. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 May 6;19(1):54. DOI: 10.1186/s12933-020-01023-6.
12. Kanda Y. Investigation of the freely available

- easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-8.
13. Guryanov VG, Lyakh YuE, Parii VD, Korotky OV, Chaly OV, Chaly KO, Tsekhmister YaV. [Handbook of biostatistics. Analysis of the results of medical research in the EZR (R-statistics) package]. *Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezul'tativ medychnykh doslidzhen' u paketi EZR (R-statistics)*. Kyiv: Vistka. 2018;208. Ukrainian.
 14. Hintze JL, Nelson RD. Violin Plots: A Box Plot-Density Trace Synergism. *The American Statistician*. 1998;52(2):181-184. DOI: 10.1080/00031305.1998.10480559.
 15. Seid MA, Akalu Y, Gela YY, Belsti Y, Diress M, Fekadu SA, Dagnew B, Getnet M. Microvascular complications and its predictors among type 2 diabetes mellitus patients at Dessie town hospitals, Ethiopia. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Aug 17;13(1):86. DOI: 10.1186/s13098-021-00704-w.
 16. Liu Y, Yang J, Tao L, Lv H, Jiang X, Zhang M, Li X. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *BMJ Open*. 2017 Sep 1;7(9):e016280. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016280.
 17. Ghamdi AHA. Clinical predictors of diabetic retinopathy progression; A systematic review. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(3):242-247. DOI: 10.2174/1573399815666190215120435.
 18. Liu Y, Li J, Ma J, Tong N. The threshold of the severity of diabetic retinopathy below which intensive glycemic control is beneficial in diabetic patients: Estimation using data from large randomized clinical trials. *J Diabetes Res*. 2020 Jan 17;2020:8765139. DOI: 10.1155/2020/8765139.
 19. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 14;2014(2):CD009122. DOI: 10.1002/14651858.CD009122.pub2.
 20. Cardoso CRL, Leite NC, Dib E, Salles GF. Predictors of development and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes: Importance of blood pressure parameters. *Sci Rep*. 2017 Jul 7;7(1):4867. DOI: 10.1038/s41598-017-05159-6.
 21. Zhou Y, Wang C, Shi K, Yin X. Relationship between dyslipidemia and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12283. DOI: 10.1097/MD.00000000000012283.
 22. Alattas K, Alsulami DW, Alem RH, Alotaibi FS, Alghamdi BA, Baesa LS. Relation between lipid profile, blood pressure and retinopathy in diabetic patients in King Abdulaziz University hospital: A retrospective record review study. *Int J Retina Vitreous*. 2022 Mar 9;8(1):20. DOI: 10.1186/s40942-022-00366-4.
 23. Gange WS, Lopez J, Xu BY, Lung K, Seabury SA, Toy BC. Incidence of proliferative diabetic retinopathy and other neovascular sequelae at 5 years following diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Nov;44(11):2518-2526. DOI: 10.2337/dc21-0228.
 24. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, Satterfield S, et al. Health ABC Study. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):801-7. DOI: 10.2337/dc16-0081.
 25. Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, Feldman EL, Gardner TW, Pennathur S, Fort PE. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2019 Sep;62(9):1539-1549. DOI: 10.1007/s00125-019-4959-1.
 26. Sivaprasad S, Pearce E. The unmet need for better risk stratification of non-proliferative diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 2019 Apr;36(4):424-433. DOI: 10.1111/dme.13868.
 27. Panchenko YO, Mogilevskyy SYu, Ziablitshev SV, Chernobrivtsev OP. [New predictive factors of diabetic maculopathy development in diabetes mellitus type 2]. *Novi prohnostychni faktory rozvytku diabetychnoyi makulopatiyi pry tsukrovomu diabeti 2 typu*. *Medical Science of Ukraine*. 2018;3-4(14):60-66. Ukrainian. DOI: 10.32345/2664-4738/3-4.2018.08.

Article history:

Received: 01.09.2024

Revision requested: 05.09.2024

Revision received: 15.10.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

PROGNOSTIC MODEL OF THE DIABETIC RETINOPATHY PROGRESSION IN TYPE 2 DIABETES

¹Serdiuk A. V., ²Mogilevskyy S. Y., ³Ziablitzev S. V., ³Guryanov V. G.

¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

²Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

anton777serdiyk@gmail.com

Background. Many prognostic models have been developed to predict diabetic complications, but predicting the progression of diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains a challenge, as in the early stages of DR there are often no clear ophthalmologic criteria.

Aim: develop a prognostic model of diabetic retinopathy progression based on the analysis of clinical data and blood glucose, glycated hemoglobin, and lipid metabolism.

Materials and methods. We examined 358 patients (358 eyes) with T2DM and DR, who were divided into groups: Group 1 - with nonproliferative DR (NPDR; 189 eyes), Group 2 - with preproliferative DR (PPDR; 96 eyes) and Group 3 - with proliferative DR (PDD; 73 eyes). Patients were examined using ophthalmologic methods, fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), cholesterol, high (HDL), low (LDL) and very low (VLDL) density lipoproteins, triglycerides were determined in the blood serum by colorimetric method. The results of the study were analyzed using the EZR v.1.54 package (Austria).

Conclusion. There was no significant difference between the groups in terms of age and duration of T2DM ($p>0.05$). Blood pressure and HbA1c gradually increased in the groups ($p<0.05$). The content of cholesterol, lipoprotein fractions and triglycerides in groups 2 and 3 did not differ significantly, but was 1.05-1.19 times higher than in group 1 ($p<0.05$). A positive effect on the risk of NPDR progression was found in the blood levels of VLDL, HbA1c, LDL, cholesterol, triglycerides, fasting glucose, as well as diastolic and systolic blood pressure (SBP). In a multivariate regression analysis, a 5-factor model of NPDR progression was built, which included age, SBP, and blood levels of HbA1c, LDL-C, and VLDL-C. The model had very good prediction quality ($AUC=0.87$) and high specificity (91.5%). Thus, predictors of NPDR progression were advanced age, high SBP, and increased blood HbA1c, LDL-C, and VLDL-C. The model can be recommended for confirming a high risk of NPDR progression in questionable clinical cases or as a criterion for evidence-based medical prognosis in appropriate expert systems.

Key words: non-proliferative diabetic retinopathy, progression, blood pressure, glycated hemoglobin, cholesterol, lipoproteins.

ОСТЕОНЕКРОЗ ЩЕЛЕПИ, АСОЦІЙОВАНИЙ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ БІСФОСФОНАТІВ, В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ: ГІСТОПАТОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Волос Л.І. <https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>
Столяр Г.Л. <https://orcid.org/0000-0002-9454-8442>

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна
Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівське обласне патологоанатомічне бюро»

Liliya.volos@gmail.com

Актуальність. Остеонекроз щелепи, пов'язаний із застосуванням бісфосфонатів, таких як золедроновна кислота, виникає у хворих на злоякісні пухлини з метастатичним ураженням кісток і є важким ускладненням, яке значно знижує якість життя та виживання пацієнтів.

Ціль: встановити патоморфологічні особливості бісфосфонатного остеонекрозу щелепи, асоційованого із золедроновною кислотою, у пацієнтів з онкологічною патологією та метастатичним ураженням кісток.

Матеріали та методи. Проведене патоморфологічне дослідження хірургічних зразків, отриманих від пацієнтів після секвестрєктомії щелепи з бісфосфонатним остеонекрозом в клініці хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Пацієнти отримували внутрішньовенно золедронову кислоту для лікування метастазів у кістках; в одному випадку основним діагнозом був рак передміхурової залози, в іншому випадку – рак нирки, причому у пацієнтів не було онкологічного захворювання щелеп і хворі не проходили променеву терапію в цій ділянці в минулому. Зразки тканин щелепи, забрані після хірургічного лікування, фіксували в 10% нейтральному забуференому розчині формаліну, проводили декальцинацію з наступним зневодненням у спиртах зростаючої концентрації і заливкою в парафін за стандартною методикою. З парафінових блоків зі зразками тканини на ротаційному мікротомі Leica RM2235 виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які наносили на предметні скельця з адгезивним покриттям. Для морфологічної діагностики препарати фарбували гематоксилін-еозином за стандартною методикою. Гістологічну оцінку операційного матеріалу проводили із застосуванням універсального оптичного мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH).

Результати. Бісфосфонатний некроз щелепи виявляється переважно в нижніх щелепах і на пізніх стадіях його розвитку, причому тригерним фактором часто є видалення зубів. Патогістологічне дослідження фрагментів, зібраних після хірургічного лікування шляхом секвестрєктомії, встановило розширені міжкісткові лакуни, остеони в стані некробіозу-некрозу, відсутність остеобластів та остеокластів, наявність безструктурного детриту, в тому числі в розширених лакунах з геморагіями. Морфологічними ознаками була відсутність запального інфільтрату та бактеріальних колоній і судинної реакції.

Висновок. Бісфосфонатний некроз щелепи, що виникає у хворих на злоякісні пухлини, які отримують золедронову кислоту, є прогностично не сприятливою ознакою перебігу захворювання. Ризик розвитку остеонекрозу, а також його ускладнень потрібно контролювати шляхом ретельного моніторингу пацієнтів, які отримують лікування бісфосфонатами, у стоматологічних клініках.

Ключові слова: щелепа, резорбція кістки, Гаверсові канали, остеони, остеобласти, остеокласти, остеонекроз, бісфосфонат, золедроновна кислота, онкологія, секвестрєктомія, детрит, гістопатологія.

Актуальність. Злоякісні онкологічні захворювання, такі як рак передміхурової і грудної залози, рак легень, нирок, сечового міхура, шлунково-кишкового тракту, множинна мієлома, які перебігають з метастатичним ураженням кісток, а також остеопороз, гіперкальціємія і хвороба Педжета є станами, що викликають остеорезорбцію у пацієнтів [1].

Лікування таких ускладнень спрямовані на застосування антирезорбтивних та антиангіогенних препаратів, таких як золедренова кислота, ін'єкційний бісфосфонат [2]. Бісфосфонати, які є синтетичними аналогами неорганічних пірофосфатів, що містяться в кістковому матриксі, діють шляхом пригнічення резорбції кістки [3], накопичуючись у лакунах резорбції, розташованих поблизу остеокластів. Під час резорбції кістки бісфосфонати вивільняються локально та поглинаються остеокластами, що призводить до гальмування дозрівання остеокластів, послаблення їх активності і апоптозу [4]. Бісфосфонати не відновлюють наявне пошкодження кістки, але допомагають запобігти утворенню нових літичних уражень. У фізіологічних умовах нормальний ріст і підтримка кістки включає тісно пов'язаний процес резорбції кістки остеокластами та ремоделювання остеобластами.

За даними авторів, у хворих із злоякісними пухлинами терапія золедреновою кислотою при метастазах у кістки може тривати кілька років, і зазвичай препарат призначають щомісяця внутрішньовенно в дозі 4 мг у комбінації з кортикостероїдами [5]. Побічним ефектом і серйозним ускладненням застосування азотомісних бісфосфонатів є бісфосфонатний остеонекроз щелепи [6, 7].

Першим спеціалістом, який повідомив про розвиток остеонекрозу щелеп, був професор хірургії та керівник відділу стоматологічної та щелепно-лицевої хірургії медичної школи Міллера Університету Маямі (США, Флорида) Роберт Е. Маркс, який опублікував у 2003 році першу статтю про несприятливий ефект, що виникає в метастазах кісток у пацієнтів, яких лікували бісфосфонатами, і першим дав визначення процесу, який зараз відомий у всьому світі як остеонекроз бісфосфонатеїну у щелепі [8].

Згодом Американська асоціація щелепно-лицевих хірургів (AAOMS) у 2007 році [9] сформулювала визначення остеонекрозу як бісфосфонатний остеонекроз щелепи. У 2014 році Американська асоціація щелепно-лицевих хірургів змінила назву на медикаментозний остеонекроз щелепи, оскільки цей несприятливий ефект також спостерігався при застосуванні інших типів антирезорбтивних препаратів (інгібітори ліганд рецептора-активатора ядерного фактора-каппа В) та антиангіогенної терапії не лише бісфосфонатами [10]. Варто зазначити, що ліганд рецептор-активатор ядерного фактора-каппа В є кінцевим медіатором здійснюваної остеокластами резорбції кісткової тканини.

Остеонекроз щелепи, пов'язаний із застосуванням бісфосфонатів, таких як золедренова кислота, виникає у хворих на рак у різних відсотках залежно від тривалості лікування (від 0,4% до 1,6% після 1 року терапії; від 0,8% до 2,1% через 2 роки; і 1,0% до 2,3% після 3 років застосування [11] і впливає на якість життя пацієнтів [12]. Він найчастіше може бути спровокований стоматологічними операціями, такими як екстракція зубів [13], а також запальними захворюваннями порожнини рота, пародонтозом, періапикальними ускладненнями карієсу зубів та демографічними, системними і генетичними факторами [14].

У той же час нерідко бісфосфонатні ураження кісткової тканини розвиваються без участі патологічно змінених зубних тканин або слизової оболонки ротової порожнини. Є ще багато невирішених питань стосовно патогенезу, проте автори вважають, що інфекції також можуть відігравати основну роль у розвитку медикаментозного остеонекрозу щелепи [15]. Необхідні подальші дослідження остеонекрозу щелепи з урахуванням гістопатологічних аспектів.

Ціль: встановити патоморфологічні особливості бісфосфонатного остеонекрозу щелепи у пацієнтів з онкологічною патологією та метастатичним ураженням кісток.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було проведено патоморфологічне дослідження хірургічних зразків, отриманих від двох пацієнтів після секвестректомії щелепи з бісфосфонатним остеонекрозом в клініці хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Пацієнти отримували внутрішньовенно золедронову кислоту для лікування метастазів у кістках; в одному випадку основним діагнозом був рак передміхурової залози, в іншому випадку – рак нирки, причому у пацієнтів не було онкологічного захворювання щелеп, і хворі не проходили променеву терапію в цій ділянці в минулому. Після появи болю у нижній щелепі з оголенням некротизованої кістки, після клінічного та рентгенографічного підтвердження діагнозу бісфосфонатного остеонекрозу щелепи та його стадії пацієнти отримували відповідне до протоколу лікування. Хворі надали свою інформовану згоду щодо використання їх персональних та клінічних даних для дослідницьких цілей. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Зразки тканин щелепи, забрані після хірургічного лікування, фіксували в 10% нейтральному забуференому розчині формаліну, проводили декальцинацію з наступним зневодненням у спиртах зростаючої концентрації і заливкою в парафін за стандартною методикою. З парафінових блоків зі зразками тканини на ротаційному мікротомі Leica RM2235 виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які наносили на предметні скельця з адгезивним покриттям. Для морфологічної діагностики препарати фарбували гематоксилін-еозином за стандартною методикою. Гістологічну оцінку операційного матеріалу проводили із застосуванням універсального оптичного мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Так як медикаментозний остеонекроз щелепи, асоційований із застосуванням бісфосфонатів, є рідкісним і серйозним ускладненням у пацієнтів з онкологічною патологією та метастатичними ураженнями кісток, ми подаємо два випадки патогістологічного дослідження твердих тканин хірургічних зразків, отриманих від пацієнтів з бісфосфонатним остеонекрозом щелепи.

Випадок 1

60-річний чоловік звернувся зі скаргами на оголення кістки у ділянці нижнього моляра зліва, які з'явилися місяць тому. Під час збору анамнезу було встановлено, що 4,5 роки тому пацієнту діагностований метастатичний рак передміхурової залози, тоді ж виконано двобічну орхіектомію і призначено тривале лікування золедронову кислоту. В клініці хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії проведено обстеження пацієнта. В ротовій порожнині виявлене оголення кістки в ділянці нижньої щелепи зліва. Пальпаторно ділянка кістки рухома, больовий симптом відсутній. Комп'ютерна томографія щелеп виявила деструкцію і резорбцію кісткової тканини нижньої щелепи зліва розмірами 12-13мм. Була встановлена 2 стадія остеонекрозу щелепи. Хворому виконано секвестректомію нижньої щелепи зліва. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. В гістологічну лабораторію надіслано два фрагменти кісткової тканини по 12-13мм. Для гістопатологічного дослідження були виготовлені декальциновані парафінові зрізи зі зразків твердих тканин. Мікроскопічно фрагменти містили кісткову тканину з розширеними міжтрабекулярними просторами, остеонами і судинами у формі «тіней». Міжтрабекулярні простори заповнені безструктурною субстанцією без запальних клітин з локальними крововиливами (рис.1, рис.2, рис.3, рис.4). Було встановлено патогістологічний діагноз – бісфосфонатний некроз кісткової тканини без судинної та запальної реакції.

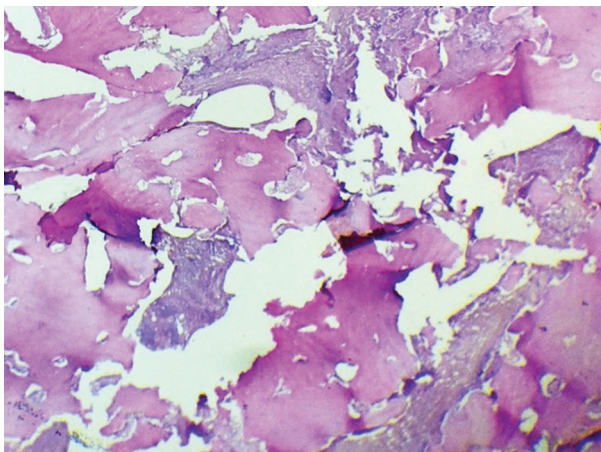


Рис. 1. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Розширені міжтрабекулярні пазухи, частково заповнені безструктурною речовиною. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

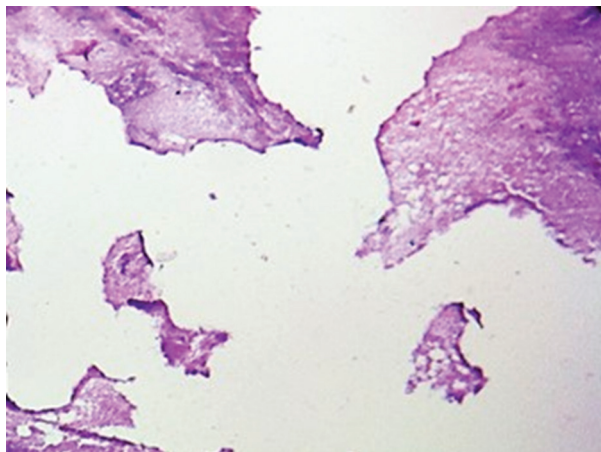


Рис. 2. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Розширені міжтрабекулярні пазухи, кісткова тканина в стані некробіозу-некрозу. В окремих полях зору остеонекроз неоднорідний, з вакуольним виглядом ділянок, ніби «поїдених міллю». Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

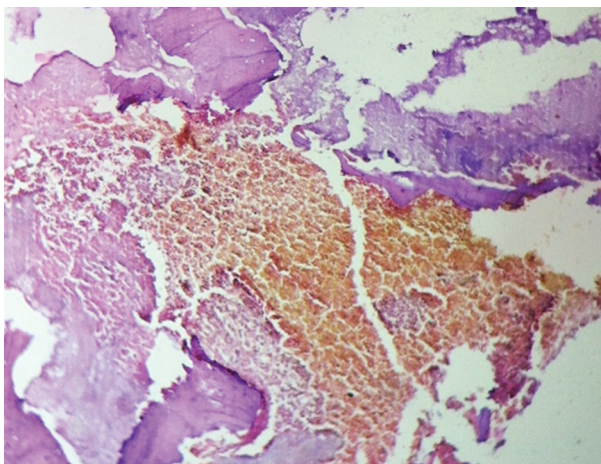


Рис. 3. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Крововиливи в розширених міжтрабекулярних пазухах. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

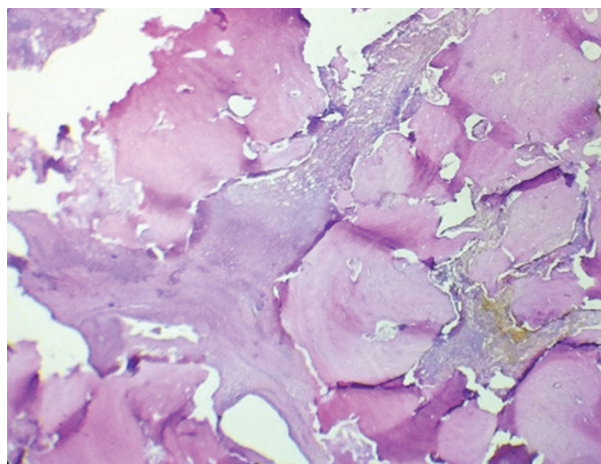


Рис. 4. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Великі та нерівномірні лакуни резорбції пластинчастої кістки, тіні остеонів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

Випадок 2

У клініку хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії звернувся чоловік 56 років зі скаргами на оголення кістки та біль у підборідковій ділянці справа, які з'явилися три тижні тому. При вивченні анамнезу захворювання було встановлено, що у пацієнта три роки тому діагностовано метастатичний рак правої нирки, хворому внутрішньовенно призначено золедронову кислоту. На фоні лікування видалені зуби, після чого розвинувся бісфосфонатний некроз нижньої щелепи справа. В порожнині рота спостерігалось оголення кістки, що поширювалося від правого нижнього ікла до другого моляра. Ортопанорамна рентгенографія виявила прогресуючий остеоліз і пов'язаний з ним патологічний перелом нижньої щелепи справа. На КТ-зображеннях бісфосфонатний некроз нижньої щелепи виглядав як прозорі ділянки остеолізу. На момент операції

у зв'язку з наявністю патологічного перелому діагностована 3 стадія остеонекрозу нижньої щелепи. Розлади жування і больовий синдром зумовили необхідність хірургічного втручання. Хворому виконано секвестректомію підборідкової ділянки справа. В гістологічну лабораторію скеровано два фрагменти кісткової тканини 3 см та 5 см, товщиною до 1 см. Для мікроскопічного дослідження були виготовлені декальциновані парафінові зрізи зі зразків твердих тканин. При забарвленні препаратів гематоксиліном та еозином мікроскопічно у зразках кісткової тканини були типові гістологічні ознаки, включаючи вогнища некрозу з контурами стоншених кісткових балок, з розширеними міжтрабекулярними просторами, дрібними крововиливами, причому запальний інфільтрат, як і гіфи грибів, були відсутні (рис.5, рис.6, рис.7, рис.8). Патогістологічний діагноз: ареактивний некроз, остеоліз.

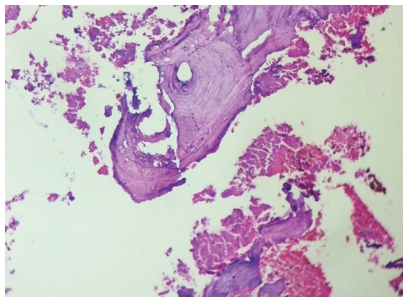


Рис. 5. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Збережені окремі остеони серед детриту та крововиливів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

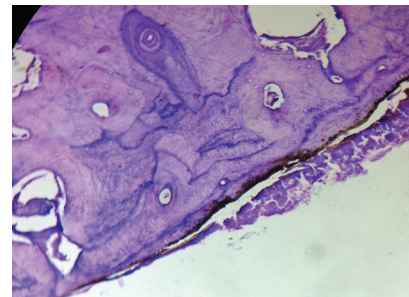


Рис. 6. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Збережені остеони з базофільними лініями, прилеглим детритом та чорно-коричневим стороннім пігментом. Відцентрова резорбція кістки Гаверсових каналів, які мають широкі та нерівні контури. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

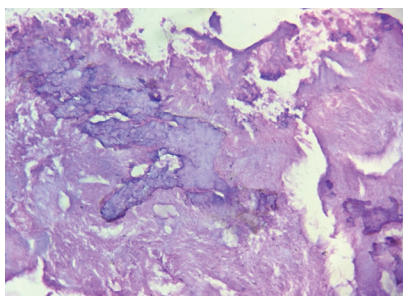


Рис. 7. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Суцільний безструктурний детрит з контурами кісткових балок в стані остеолізу з відсутністю остеокластів та остеобластів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

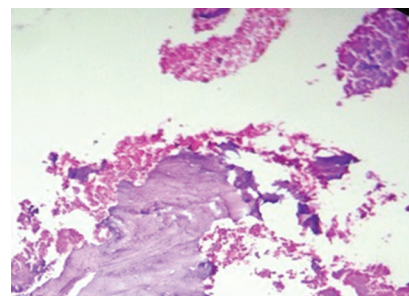


Рис. 8. Бісфосфонатний остеонекроз щелепи. Крововиливи в розширених міжтрабекулярних лакунах. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

ДИСКУСІЯ

Бісфосфонатний остеонекроз щелепи виникає у пацієнтів із злоякісними пухлинами з кістковими метастазами і є частим ускладненням пероральної та внутрішньовенної антирезорбтивної та антиангіогенної терапії, яке іноді може прогресувати до повної деструкції щелепи [16, 17]. Поширеність бісфосфонатного остеонекрозу щелепи вища при лікуванні золедронову кислотою порівняно з іншими бісфосфонатами [17]. У наших досліджених двох випадках бісфосфонатного некрозу щелепи пацієнти раніше щомісяця внутрішньовенно отримували золедронову кислоту з приводу асоційованих метастазів у кістках.

AlRowis зі співавтор. (2022) на підставі проведених досліджень було встановлено, що бісфосфонатний остеонекроз діагностується частіше у нижній щелепі, яка є менш васкуляризованою. Так, у 73% випадків остеонекрозом була уражена нижня щелепа, а в 22,5% випадків – верхня щелепа [18]. Крім того, було показано, що зрідка бісфосфонатний остеонекроз може виникати одночасно в обох щелепах [19]. У наших випадках локалізація бісфосфонатного некрозу була у задній ділянці нижніх щелеп і в одному з них остеонекроз розвинувся після видалення зуба. У рандомізованому дослідженні H.G. Jeong зі співавтор. (2017) повідомили про частоту бісфосфонатного некрозу після видалення зуба верхньої щелепи лише у 0,82% порівняно з частотою 5,24% після видалення зуба нижньої щелепи, реєструючи статистично значущу достовірність [20].

За результатами досліджень А. Марсіанò (2020) задня ділянка щелеп частіше уражалася бісфосфонатним некрозом, ніж передня [21]. У наших випадках також уражалися задні ділянки нижньої щелепи. Роберт Е. Маркс пояснив таке явище високим механічним навантаженням на кістку в цих зонах. Механічне навантаження спричиняє зниження секреції остеоцитами остеопротегерину та збільшене залучення остеокластів для резорбції кістки [22].

Згідно з рекомендаціями Італійського консенсусу (2020), хірургічне лікування повинне проводитися на ранніх стадіях бісфосфонат-

ного некрозу з метою зменшення хірургічної травми у пацієнтів і прискорення загоєння [23]. Клінічні дослідження показали, що хірургічне лікування за допомогою резекції кістки проводилося після виявлення несприятливого ефекту консервативного лікування [24]. Проте через серйозні наслідки резекції та складнішу реабілітацію цей тип лікування поступово був обмежений та замінений на мінімально інвазивну хірургію. У результаті замість резекцій кістки проводили секвестректомію [23]. У наших описуваних випадках хірургічне лікування включало секвестректомію разом із вишкрібанням залишкової кістки до появи кровотечі.

Гістопатологічний аналіз зібраних кісткових фрагментів проводився у пацієнтів відповідно до Італійського консенсусу 2020 [23]. Оскільки бісфосфонати починають свою діяльність на рівні Гаверсових каналів, які містять кровоносні судини, саме некроз кісткової тканини починається на рівні цих каналів. Некроз кістки починається з демінералізації, загибелі клітин остеокластів у їх лакунах, загибелі остеобластів і остеокластів і руйнування кістки до стадії тотального некрозу. У дослідженні А. Bedogni зі співавторами зразки ділянок з остеонекрозом мали велику частину нежиттєздатної кістки з рівними краями та порожніми лакунами. Остеобласти та остеокласти і ремоделювання кістки були практично відсутні, кровоносні судини рідкісні [25]. Крім того, згідно з результатами досліджень F. Petia, зовнішній вигляд ділянок прогресуючого остеонекрозу був неоднорідним, з нерівними краями [26]. У нашому дослідженні ділянки некрозу чергувалися з ділянками кісткової тканини на різних стадіях руйнування, починаючи від інтактної до повністю некротичної кісткової тканини, в окремих полях зору остеонекроз також був неоднорідним, з вакуольним виглядом ділянок, ніби «поїдених міллю». M. Paparella зі співавторами також помітив мозаїчний вигляд кістки [27]. Крім того, автори виявили випадки бісфосфонатного некрозу щелеп, гістологічно подібні до остеомієліту, з кістковим мозком, заміщеним клітинним детритом з бактеріальними колоніями та запальним інфільтратом. Деякі трабекули були товстіші за рахунок кістково-

го склерозу і були подібні на хворобу Педжета з ознаками ремоделювання. Ці ознаки зумовлювали мозаїчний малюнок кістки з погіршенням її кровопостачання та життєздатності, сприяючи розвитку остеонекрозу [27]. G. Favia зі співавторами виявили кілька остеокластів, що прилягають до залишкових кісткових трабекул в зонах некрозу. Остеокласти були невеликими з трьома-п'ятьма ядрами. Запальний інфільтрат складався з поліморфно-ядерних лейкоцитів, плазматичних клітин, моноцитів, лімфоцитів, безклітинного некротичного детриту, тонкостінних розширених кровеносних судин і залишкових інтенсивно базофільних кісткових трабекул. Мала місце деструкція кістки та масивна резорбція у вигляді ніш з нерівними краями, так званих лакун Хаушипа. У ділянках некрозів кісткова структура була ацелюлярною, Гаверсові канали широкі, з нерівними контурами та запальним інфільтратом [28]. У нашому дослідженні клітини запального інфільтрату не виявлялися, проте R. Sabatino зі співавторами описували в інфільтраті макрофаги в невеликій кількості, що пояснюється негативним впливом бісфосфонатів на антигенпрезентуючу активність макрофагів з відповідною підвищеною чутливістю кістки до інфекції [29]. Проте адекватний моніторинг пацієнтів, які отримують бісфосфонати, може знизити ризик остеонекрозу та запобігти ускладненням.

ВИСНОВКИ

1. Бісфосфонатний некроз щелепи, що виникає у хворих на злоякісні пухлини, які отримують золедронову кислоту, є важливим ускладненням, яке значно знижує якість життя та виживаність пацієнтів. Бісфосфонатний некроз щелепи виявляють переважно в нижніх щелепах і на пізніх стадіях його розвитку, причому тригерним фактором часто є видалення зубів.
2. Патогістологічне дослідження фрагментів, зібраних після хірургічного лікування шляхом секвестректомії, виявило розширені міжкісткові лакуни, остеони в стані некробіозу-некрозу, відсутність остеобластів та

остеокластів, наявність безструктурного детриту, в тому числі в розширених лакунах з геморагіями. Морфологічними ознаками також була відсутність запального інфільтрату та бактеріальних колоній і судинної реакції.

3. Ризик розвитку остеонекрозу, а також його ускладнень потрібно контролювати шляхом ретельного моніторингу пацієнтів, які отримують лікування бісфосфонатами, в стоматологічних клініках.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. He F, Matsumoto Y. Basic and clinical associations between bone and cancer. *Immunol Med.* 2020 Sep;43(3):103-106. DOI: 10.1080/25785826.2020.1754084.
2. Chen J, Zhou L, Liu X, Wen X, Li H, Li W. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. *Int J Clin Pharm.* 2021 Feb;43(1):2-10. DOI: 10.1007/s11096-020-01105-1.
3. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer.* 2000 Jun 15;88(12 Suppl):2961-78. DOI: .1002/1097-0142(20000615)88:12+<2961::aid-cncr12>3.3.co;2-c.
4. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995 Oct;10(10):1478-87. DOI: 10.1002/jbmr.5650101008.
5. Goldvaser H, Amir E. Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2019 Mar 14;20(4):26. DOI: 10.1007/s11864-019-0623-8.
6. Chien HI, Chen LW, Liu WC, Lin CT, Ho YY, Tsai WH, Yang KC. Bisphosphonate-Related

- Osteonecrosis of the Jaw. *Ann Plast Surg.* 2021 Feb 1;86(2S Suppl 1): S78-S83. DOI: 10.1097/SAP.0000000000002650.
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022 May;80(5):920-943. DOI: 10.1016/j.joms.2022.02.008. Epub 2022 Feb 21.
8. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7. DOI: 10.1016/s0278-2391(03)00720-1.
9. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Mar;65(3):369-76. DOI: 10.1016/j.joms.2006.11.003.
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1938-56. DOI: 10.1016/j.joms.2014.04.031.
11. Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, Helm A, Bornstein MM, Molinero-Mourelle P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020 May 1;25(3): e326-e336. DOI: 10.4317/medoral.23324.
12. Fusco V, Campisi G, Bedogni A. One changing and challenging scenario: the treatment of cancer patients with bone metastases by bisphosphonates and denosumab, the cost-benefit evaluation of different options, and the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Support Care Cancer.* 2022 Sep;30(9):7047-7051. DOI: 10.1007/s00520-022-06982-y.
13. Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Yanamoto S, Sawada S, Kojima Y, Funahara M, Iwai H, Umeda M, Saito T. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep.* 2021 Aug 26;11(1):17226. DOI: 10.1038/s41598-021-96480-8.
14. Yang G, Singh S, McDonough CW, Lamba JK, Hamadeh I, Holliday LS, Wang D, Katz J, Lakatos PA, Balla B, Kosa JP, Pelliccioni GA, Price DK, Van Driest SL, Figg WD, Langaee T, Moreb JS, Gong Y. Genome-wide Association Study Identified Chromosome 8 Locus Associated with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Dec;110(6):1558-1569. DOI: 10.1002/cpt.2397.
15. Brody A, Scheich B, Dobo-Nagy C. Targeted histological evaluation shows high incidence of actinomyces infection in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Sci Rep.* 2022 Mar 1;12(1):3406. DOI: 10.1038/s41598-022-07375-1.
16. Mauceri R, Coppini M, Attanasio M, Bedogni A, Bettini G, Fusco V, Giudice A, Graziani F, Marcianò A, Nisi M, Isola G, Leonardi RM, Oteri G, Toro C, Campisi G. MRONJ in breast cancer patients under bone modifying agents for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): a multi-hospital-based case series. *BMC Oral Health.* 2023 Feb 4;23(1):71. DOI: 10.1186/s12903-023-02732-6.
17. Wei LY, Kok SH, Lee YC, Chiu WY, Wang JJ, Cheng SJ, Chang HH, Lee JJ. Prognosis of medication-related osteonecrosis of the jaws in metastatic prostate cancer patients. *Oral Dis.* 2022 Jan;28(1):182-192. DOI: 10.1111/odi.13737.
18. AlRowis R, Aldawood A, AlOtaibi M, Alnasser E, AlSaif I, Aljaber A, Natto Z. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. *Saudi Dent J.* 2022 Mar;34(3):202-210. DOI: 10.1016/j.sdentj.2022.01.003.
19. Son HJ, Kim JW, Kim SJ. Pharmacoepidemiology and clinical characteristics of medication-

- related osteonecrosis of the jaw. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2019 Jul 23;41(1):26. DOI: 10.1186/s40902-019-0210-8.
20. Jeong HG, Hwang JJ, Lee JH, Kim YH, Na JY, Han SS. Risk factors of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in osteoporotic patients on oral bisphosphonates. *Imaging Sci Dent*. 2017 Mar;47(1):45-50. DOI: 10.5624/isd.2017.47.1.45.
 21. Marciàno A, Rubino E, Peditto M, Mauceri R, Oteri G. Oral Surgical Management of Bone and Soft Tissues in MRONJ Treatment: A Decisional Tree. *Life (Basel)*. 2020 Jun 29;10(7):99. DOI: 10.3390/life10070099.
 22. Marx RE. A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014 Mar-Apr;29(2): e247-58. DOI: 10.11607/jomi.te61.
 23. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, Gabriele M, Lo Casto A, Lo Muzio L, Marciàno A, Mascitti M, Meleti M, Mignogna MD, Oteri G, Panzarella V, Romeo U, Santarelli A, Vescovi P, Marchetti C, Bedogni A. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug 18;17(16):5998. DOI: 10.3390/ijerph17165998.
 24. Ciobanu GA, Gheorghiu MI, Petrescu OM, Popescu SM, Staicu IE. Mandibulectomy Reconstruction with Pectoralis Major Island Flap Associated with Primary Reconstruction Plate for Mandibular Medication-Related Osteonecrosis. *Curr Health Sci J*. 2021 Jan-Mar;47(1):117-122. DOI: 10.12865/CHSJ.47.01.19.
 25. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, Tregnaghi A, Pietrogrande F, Procopio O, Saia G, Ferretti M, Bedogni G, Chiarini L, Ferronato G, Ninfo V, Lo Russo L, Lo Muzio L, Nocini PF. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Mar;105(3):358-64. DOI: 10.1016/j.tripleo.2007.08.040.
 26. Petia F, Elena G, Nikolai V, Bakardjiev AG. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws – Diagnosis and Management. In *A Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery*. InTech: London, UK, 2013, Edition I, Chapter 10, p.279-300. DOI: 10.5772/53858
 27. Paparella ML, Brandizzi D, Santini-Araujo E, Cabrini RL. Histopathological features of osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates. *Histopathology*. 2012 Feb;60(3):514-6. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2011.04061.x.
 28. Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an analysis of 31 cases with confocal laser scanning microscopy. *Bone*. 2009 Sep;45(3):406-13. DOI: 10.1016/j.bone.2009.05.008.
 29. Sabatino R, Antonelli A, Battistelli S, Schwendener R, Magnani M, Rossi L. Macrophage depletion by free bisphosphonates and zoledronate-loaded red blood cells. *PLoS One*. 2014 Jun 26;9(6): e101260. DOI: 10.1371/journal.pone.0101260.

Article history:

Received: 10.10.2024

Revision requested: 15.10.2024

Revision received: 25.10.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

BISPHOSPHONATE-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAW IN CANCER PATIENTS: A HISTOPATHOLOGICAL STUDY

Volos L.I., Stoliar H.L.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Communal Non-Commercial Enterprise of Lviv Regional Council «Lviv Regional Pathology Bureau».

Liliya.volos@gmail.com

Background. Osteonecrosis of the jaw associated with the use of bisphosphonates, such as zoledronic acid, occurs in patients with malignant tumors with metastatic bone lesions and is a severe complication that significantly reduces the quality of life and survival of patients.

Aim: to investigate pathomorphological features of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in oncologic patients with metastatic cancer in the bones who used zoledronic acid.

Materials and methods. We performed a pathomorphological study of surgical specimens after sequestrectomy of the jaw with bisphosphonate osteonecrosis in patients with metastatic cancer. Patients were treated with intravenous zoledronic acid; in one case the main diagnosis was prostate cancer, in the other case renal cancer, and the patients did not have oncological disease of the jaws and patients had not been treated with radiotherapy to this area in the past. Jaw tissue samples were fixed in 10% neutral buffered formalin solution, decalcified, dehydrated in alcohols of increasing concentration, and embedded in paraffin according to the standard method. Histological sections with a thickness of $5 \pm 1 \mu\text{m}$ were made from paraffin blocks with tissue samples on a Leica RM2235 rotary microtome, placed on glass slides with an adhesive coating. For histological analysis, the preparations were stained with hematoxylin-eosin. Histological evaluation of the surgical material was performed using a Leica DM750 universal light optical microscope (Leica Microsystems GmbH).

Results. Bisphosphonate-induced necrosis of the jaw was diagnosed in the mandibles and at later stages of development, and the trigger factor was tooth extraction. Pathohistological examination of fragments of the jaw after surgical treatment by sequestrectomy revealed dilated interosseous lacunae, osteons in a state of necrobiosis-necrosis, absence of osteoblasts and osteoclasts, presence of structureless detritus, including in dilated lacunae with hemorrhages. Morphological signs were the absence of inflammatory infiltrate, bacterial colonies and vascular reaction.

Conclusion. Bisphosphonate-induced necrosis of the jaw occurs in patients with malignant tumors with metastasis in the bones and with used treated zoledronic acid, which is a prognostically unfavorable sign of the course of the disease. The risk of osteonecrosis, as well as its complications, should be controlled by careful monitoring of patients receiving bisphosphonate treatment in dental clinics.

Key words: jaw, bone resorption, Haversian canals, osteons, osteoblasts, osteoclasts, osteonecrosis, bisphosphonates, zoledronic acid, oncology, sequestrectomy, detritus, histopathology.

ЗБАГАЧЕНА ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМА ПОСИЛЮЄ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ЕЛАГОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ КАРАГЕНАН-СПРИЧИНЕНОМУ ЕКСУДАТИВНОМУ ЗАПАЛЕННІ

Вастьянов Р.С. <https://orcid.org/0000-0001-8585-2517>

Стоянов О.М. <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>

Золотарьова Н.А. <http://orcid.org/0000-0002-1085-366X>

Бабієнко В.В. <https://orcid.org/0000-0002-4597-9908>

Грузевський О.А. <https://orcid.org/0000-0003-1953-8380>

Кірчев В.В. <https://orcid.org/0000-0003-3640-6718>

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

rvastyanov@gmail.com

Актуальність. Запалення – сформована у процесі еволюційного розвитку загальнобіологічна захисно-приспосовувальна реакція організму у відповідь на вплив альтеруючих впливів алергічного, токсичного генезу. Сучасне лікування запальних реакцій потребує тривалого призначення протизапальних стероїдних та нестероїдних фармакологічних засобів, при чому є ризик розвитку виражених побічних реакцій та ускладнень. Ми зацікавилися протизапальними ефектами рослинних поліфенолів, з яких обрали для дослідження елагову кислоту, та аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми крові.

Ціль: визначення протизапальної ефективності збагаченої тромбоцитами плазми при її роздільному та сумісному введенні з елаговою кислотою при карагенан-спричиненому ексудативному запаленні лапи щурів.

Матеріали та методи. В роботі, у щурів за умов гострого експерименту відтворювали карагенан-індукований набряк лапи. З лікувальною метою в групах тварин застосовували роздільне та сумісне введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислот. В якості референс-препарату вводили диклофенак натрію. Через 30 хв 1, 2, 4 і 6 год після інтраплаттарного введення карагенану у щурів оцінювали вираженість проявів асептичного ексудативного запалення лапи - об'єм та товщину запального набряку, а також вираженість сомато-сенсорної (больової) чутливості в тестах на відсмикування хвоста та «гарячої пластини».

Результати. Отримані дані свідчать про досягнуту можливість підвищення ефективності протизапального лікування шляхом додавання до фармакологічної схеми збагаченої тромбоцитами плазми. Цей ефект характеризується редукцією вираженості запального набряку лапи щурів, зниженням запального індексу, а також відновленням соматосенсорної (больової) чутливості тварин при карагенан-індукованому асептичному запаленні після сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти. Виявлена протизапальна дія досліджуваних речовин виявилася максимальною на відтермінованих стадіях запальної реакції при введенні карагенану, а саме, починаючи з 4 год досліді, і тривала до кінця досліді.

Висновок. При сумісному введенні збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти вираженість карагенан-ініційованого асептичного запалення пригнічується завдяки впливу комплексної фармакологічної схеми на основні ланцюги запальної реакції. Виявлена протизапальна ефективність сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти та патогенетична обумовленість реалізації даного захисного ефекту при карагенан-ініційованому запаленні лапи щурів доводить доцільність клінічного тестування протизапальної ефективності цієї фармакологічної схеми.

Ключові слова: ексудативне запалення, карагенан, щури, набряк лапи, больова чутливість, елагова кислота, збагачена тромбоцитами плазма, патофізіологічні механізми.

Актуальність. Запалення відоме як сформована у процесі еволюційного розвитку загальнобіологічна захисно-приспосувальна реакція організму у відповідь на вплив альтеруючих впливів алергічного, токсичного генезу, інфекційних чинників тощо [1]. Означена захисно-приспосувальна реакція організму спрямована на локалізацію флогогену у місці його проникнення в організм, його виведення (елімінацію) з організму та на процеси відновлення (регенерації) ушкодженої ділянки (або тканини) організму. За фундаментальними уявленнями, запалення може маніфестувати в організмі у вигляді гострої патологічної реакції та хронічного патологічного стану [1, 2]. Зазвичай, організм в змозі впоратися із гострою запальною реакцією активацією власного імунного захисту, інша клінічна маніфестація характеризує стани з хронічним запаленням, при яких втрачається захисна (або приспосувальна) функція даного процесу та які потребують більш вираженої, іноді за допомогою фармакологічної терапії, активації імунного захисту та характеризуються розвитком супутніх патологічних реакцій із патологічної дисфункцією інших органів та систем органів (серцево-судинної, травної, суглобово-м'язевої систем та ін.) [3-5]. Подібне потребує перегляду та інколи припинення протизапального лікування [6].

Саме тому механізми найдавнішої та найвідомішої патологічної реакції – запальної реакції організму – дотепер потребують уточнення з точки зору їхніх патофізіологічних механізмів та перегляду протизапальної терапії. В патогенезі гострого запалення доведено прискорення процесів ліпопероксидації, гіперпродукцію прозапальних цитокінів та чинників росту, активацію синтезу окису азоту, арахідонової кислоти та інші патобіохімічні механізми [1, 3, 4]. В ранній стадії запальної реакції доведено залучення процесу дегрануляції базофільних лейкоцитів із визволенням гістаміну, серотоніну, брадікініну, активації циклооксигенази зі збільшенням вмісту простагландинів, в той час як протягом відтермінованої стадії запальної реакції в більшому ступені характерні процеси інфільтрації нейтрофілів та триваючі внаслідок патобіохімічних реакцій судинні реакції [1].

В теперішній час запалення вважається одним із ланцюгів у складних патогенетичних механізмах хронічних остеодинтрофічних процесів, церебральних дегенеративних процесів, запалення та ін., тобто перебіг типового патологічного запального процесу придбав окремі нові клінічні ознаки, які потребують уточнення задля можливості його ранішньої діагностики та послідуочної ефективної патогенетичної фармакокорекції [2, 6-9].

Вважається, що фармакологічним сполукам, які ефективно протидіють прискоренню процесів ліпопероксидації, запобігають утворенню активних вільних радикалів, визволенню прозапальних цитокінів та утворенню білкових медіаторів запалення, гальмують активність циклооксигенази та гіперактивної індуцибельної форми окису азоту, притаманні більш виражені протизапальні властивості, ніж сучасним протизапальним фармакологічним препаратам [10, 11].

З числа можливих напрямів пошуку нових речовин із протизапальною активністю перспективним є дослідження сполук рослинного походження, яким притаманні численні біологічні та фармакологічні ефекти, у тому числі й протизапальні [11-13]. Ми зацікавилися протизапальними ефектами рослинних поліфенолів, з яких обрали для дослідження елагову кислоту (ЕК), для якої доведені антиоксидантні, протибольові, протипухлинні та протизапальні ефекти [14, 15]. Доведені також протизапальні властивості аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) крові [16, 17], що ми розглядаємо в якості можливості перевірки підсилення вираженості протизапального ефекту при сумісному введенні означених двох субстанцій,

Ціль: визначення протизапальної ефективності збагаченої тромбоцитами плазми при її роздільному та сумісному введенні з елаговою кислотою при карагенан-спричиненому ексудативному запаленні лапи щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження були проведені за умов гострого експерименту на щурах-самцях лінії Вістар згідно вимог щодо

використання лабораторних тварин у експериментальних дослідженнях (Конвенція Ради Європи, 1986; Закон України від 21.02.2006, №3447-IV). Щури знаходилися на стандартній дієті та мали вільний доступ до води. Утримання, поводження та всі маніпуляції з експериментальними тваринами та проводилися відповідно до «Міжнародного кодексу медичної етики» (Венеція, 1983), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», прийнятих V Національним конгресом з біоетики (Київ, 2013 р.) та Директиви Європейського Парламенту та Ради 2010/63/ЄС про захист тварин, які використовуються для наукових цілей.

Застосовували наступні групи експериментальних щурів: 1 – контроль (інтактні тварини, $n=6$); 2 - щури з інтраплантарним введенням карагенану ($n=8$); 3 - щури з інтраплантарним введенням карагенану, яким перорально вводили референс-препарат диклофенак натрію (ДН; 2,5% розчин; 8,0 мг/кг; «Лубнифарм», Україна, $n=6$); 4 - щури з інтраплантарним введенням карагенану + ЗТП ($n=8$); 5 - щури з інтраплантарним введенням карагенану + ЕК (2,3,7,8 тетрадоксид(1) бензопіранол (5,4,3-cde)(1) бензопіран-5,10-діон; в/очер; 30 мг/кг; ООО «Хімлаборектив», Україна; $n=8$); 6 - щури з інтраплантарним введенням карагенану + ЕК + ЗТП ($n=8$).

Запальну реакцію викликали введенням 0,1 мл 1,0 % розчину карагенану шляхом субплантарної ін'єкції в стопу правої задньої лапи. Досліджувані фармакологічні сполуки та референс-препарат вводили тваринам за 40 хв до введення карагенану. За щурами після цього спостерігали протягом 6 год. Через 30 хв 1, 2, 4 і 6 год після інтраплантарного введення карагенану у щурів оцінювали вираженість проявів асептичного ексудативного запалення лапи - об'єм та товщину запального набряку. Об'єм набряку вимірювали за допомогою цифрового плетизмометра 37140 ("Ugo Basile", Китай), товщину набряку — електронним штангенциркулем УТ-7201 ("УАТО", Польща) [12]. Набряк лапи щурів визначали за формулою (а-б), в якій вказані показники означали об'єм правої лапи до та після введення карагенану

та призначення відповідних фармакологічних сполук.

Протизапальну активність (Inflammatory response suppression index) оцінювали у відсотках за рівнем редукції набряку в задніх лапах тварин, яким вводили досліджувані фармакологічні сполуки, порівняно аналогічним показником у щурів з карагенан-спричиненим набряком лапи, який приймали за 100%.

У вказані інтервали часу після інтраплантарного введення карагенану поведінку щурів визначали в тесті відсмикування хвоста (tail-flick test) та тесті «гарячої пластини» (hot-plate test), які виконували за загальноприйнятою методикою [18, 19]. В тесті відсмикування хвоста визначали латентний період відсмикування хвоста із рідини з температурою в 50 оС, в тесті «гарячої пластини» визначали температуру металевої поверхні, при якій щури намагалися відсмикувати лапу або підстрибнути.

Збагачену тромбоцитами плазму, яку готували за стандартною методикою, після приготування відразу вводили в праву задню кінцівку щурів об'ємом 0,2 мл лінійно ретроградно від двох точок [17].

Отримані дані обчислювали статистично із застосуванням непараметричного критерію Крускал-Валлісу. $P<0.05$ обирали як критерій вірогідності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перебіг карагенан-спричиненого гострого ексудативного асептичного запалення у щурів характеризувався суттєвим посиленням ексудативного компоненту запальної реакції, максимум вираженості якої реєстрували на 4 год патологічного процесу, що проявлялося суттєвим збільшенням показників товщини та об'єму набряку (9.1 ± 0.9 мм та 8.84 ± 0.08 мл, відповідно; $p<0.01$; Рис. 1).

Роздільне та сумісне введення ЕК та ЗТП виявилось нездатним вплинути на вираженість карагенан-спричиненого набряку лапи протягом перших 2 год ($p>0.05$). Через 4 год після введення карагенану величини досліджуваних показників в разі роздільного та сумісного введення ЕК та ЗТП були значно менше при по-

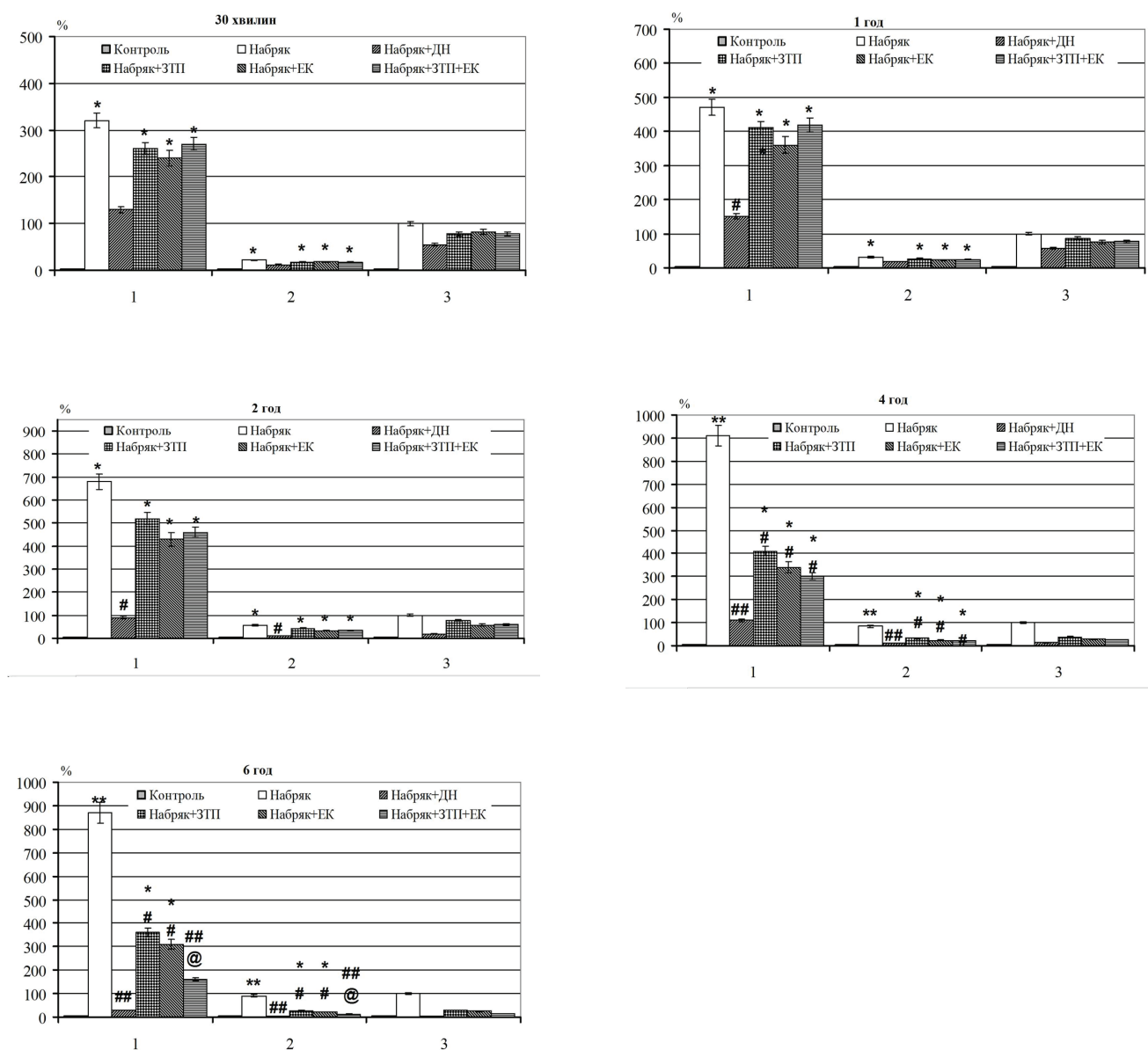


Рис. 1. Вплив роздільного та сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти на вираженість кареган-спричиненого ексудативного запалення лапи щурів.

Позначення: за віссю абсцис – досліджувані групи щурів протягом терміну дослідження (30 хв, 1, 2, 4 і 6 год); за віссю ординат – досліджувані показники, визначені у % відносно відповідних значень у щурів в контрольних спостереженнях: 1 – товщина набряку; 2 – об’єми набряку; 3 – показник пригнічення запальної реакції.

Примітки: * – $p < 0.05$ та ** – $p < 0.01$ – достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів контрольної групи;

– $p < 0.05$ та ## – $p < 0.01$ – достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів з набряком лапи;

@ – $p < 0.05$ – достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів з набряком лапи, яким вводили збагачену тромбоцитами плазму (в усіх обчисленнях застосовували критерій Крускал-Валлісу).

рівнянні з аналогічними показниками у щурів з набряком лапи (в усіх обчисленнях $p < 0.05$), але продовжували залишатися більшими, ніж у щурів без введення фармакологічних препаратів (в усіх обчисленнях $p < 0.05$). При цьому індекс пригнічення запальної реакції у щурів вказаних трьох груп виявився співставним і варіював в межах від 26.2% до 38.1% відносно такого показника у щурів з набряком лапи без введення фармакологічних препаратів (в усіх обчисленнях $p < 0.05$).

На 6-й год досліджу введення ЕК та ЗТП ініціювали практично тотожне зменшення показників запалення лапи, які були на 58.6% та на 70.3% (товщина та об'єм лапи після введення ЗТП) та на 64.4% і на 75.8% (товщина та об'єм лапи після введення ЕК) менше ніж аналогічні показники у щурів із карагенан-ініційованим набряком лапи без введення фармакологічних сполук. Величини досліджуваних показників карагенан-ініційованого запалення лапи в разі

сумісного введення ЗТП та ЕК дорівнювали, відповідно, 1.6 ± 0.2 мм і 0.13 ± 0.01 мл, що, будучи менше відповідних показників у щурів із набряком лапи без лікування (в усіх обчисленнях $p < 0.01$), виявилось в 2.25 та в 2.08 разів менше при порівнянні з аналогічним показниками в щурів із набряком лапи, якими вводили ПРП (в усіх обчисленнях $p < 0.05$). Отримані вірогідні зміни товщини та об'єму набряку лапи щурів на 6-й годині досліджу підтверджувалися зменшенням індексу вираженості запальної реакції.

В тесті відсмикування хвоста протягом перших 2 год після введення карагенану латентний період відсмикування хвоста у групах щурів із набряком лапи та з набряком лапи, яким роздільно та сумісно вводили ЗТП та ЕК, був суттєво менше, ніж такий самий контрольний показник ($p < 0.05$), та виявився тотожним з аналогічним показником у щурів набряком лапи без лікування ($p > 0.05$; Таблиця 1).

Таблиця 1

Вплив роздільного та сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти на поведінку в тестах «відсмикування хвоста» та «гарячої пластини» при карагенан-спричиненому ексудативному запаленні лапи щурів

Групи щурів	Основні досліджувані показники, $M \pm m$	
	Тест на відсмикування хвоста. Латентний період, сек	Тест гарячої пластини. Температура відсмикування лапи, °C
30 хвилин		
1. Контроль, n=6	4.7 ± 0.4	48.4 ± 3.7
2. Щури із набряком лапи, n=8	$2.8 \pm 0.3^*$	$31.1 \pm 3.1^*$
3. Щури із набряком лапи + диклофенак, n=6	$3.1 \pm 0.3^*$	$33.4 \pm 3.2^*$
4. Щури із набряком лапи + ЗТП, n=8	$3.0 \pm 0.3^*$	$29.8 \pm 2.8^*$
5. Щури із набряком лапи + ЕК, n=8	$2.7 \pm 0.3^*$	$30.6 \pm 2.7^*$
6. Щури із набряком лапи + ЗТП + ЕК, n=8	$3.2 \pm 0.3^*$	$31.1 \pm 2.7^*$
1 год.		
1. Контроль, n=6	4.8 ± 0.4	46.4 ± 3.8
2. Щури із набряком лапи, n=8	$2.1 \pm 0.2^*$	$27.6 \pm 2.4^*$

3. Щури із набряком лапи + диклофенак, n=6	3.3±0.3#	36.2±3.1
4. Щури із набряком лапи + ЗТП, n=8	2.6±0.2*	28.4±2.6*
5. Щури із набряком лапи + ЕК, n=8	2.4±0.2*	27.6±2.4*
6. Щури із набряком лапи + ЗТП + ЕК, n=8	2.7±0.3*	29.3±2.7*
2 год.		
1. Контроль, n=6	5.1±0.4	50.1±4.4
2. Щури із набряком лапи, n=8	2.3±0.3*	26.2±2.4*
3. Щури із набряком лапи + диклофенак, n=6	4.1±0.4#	40.4±3.8#
4. Щури із набряком лапи + ЗТП, n=8	2.8±0.3*	26.8±2.8*
5. Щури із набряком лапи + ЕК, n=8	2.7±0.2*	29.6±2.8*
6. Щури із набряком лапи + ЗТП + ЕК, n=8	3.2±0.3*	30.3±2.8*
4 год.		
1. Контроль, n=6	4.6±0.4	44.8±3.8
2. Щури із набряком лапи, n=8	2.2±0.2*	24.8±2.6
3. Щури із набряком лапи + диклофенак, n=6	4.1±0.4#	42.7±4.1#
4. Щури із набряком лапи + ЗТП, n=8	3.3±0.3#	28.4±2.6*
5. Щури із набряком лапи + ЕК, n=8	3.2±0.3#	27.7±2.7*
6. Щури із набряком лапи + ЗТП + ЕК, n=8	3.9±0.3#	34.2±2.9#
6 год.		
1. Контроль, n=6	4.7±0.4	46.7±3.9
2. Щури із набряком лапи, n=8	3.3±0.3*	22.3±2.3
3. Щури із набряком лапи + диклофенак, n=6	4.4±0.4#	42.1±3.8#
4. Щури із набряком лапи + ЗТП, n=8	3.2±0.3#	29.9±2.8#
5. Щури із набряком лапи + ЕК, n=8	3.3±0.3#	31.2±2.9#
6. Щури із набряком лапи + ЗТП + ЕК, n=8	4.3±0.4#@	39.8±3.6#@

Примітки: * – $p < 0.05$ та ** – $p < 0.01$ – достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів контрольної групи; # – $p < 0.05$ та ## – $p < 0.01$ – достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів з набряком лапи; @ – $p < 0.05$ – достовірні відмінності порівняно з відповідними значеннями у щурів з набряком лапи, яким вводили збагачену тромбоцитами плазму (в усіх обчисленнях застосовували критерій Крускал-Валлісу).

На 4-й год перебігу карагенан-спричиненого набряку лапи величина досліджуваного показника у щурів, яким роздільно вводили ЗТП та ЕК, дорівнювала 3.3 ± 0.3 сек та 3.2 ± 0.3 сек, відповідно, що виявилось більше при порівнянні з таким показником у щурів із набряком лапи без лікування ($p < 0.05$). Латентний період відсмикування хвоста в групі щурів із набряком лапи та сумісним введенням ЗТП та ЕК виявився більшим, ніж у щурів із набряком лапи без лікування ($p < 0.05$) та співставним з таким показником при роздільному введенні даних речовин.

На 6-й год досліджу латентний період відсмикування хвоста в групі щурів із набряком лапи та сумісним введенням ЗТП та ЕК дорівнював 4.3 ± 0.4 сек, що виявилось на 30.3% більше, ніж аналогічний показник у щурів із набряком лапи без лікування, та на 34.4% більше при порівнянні з таким показником в групі щурів із набряком лапи, яким окремо вводили ЗТП (в усіх обчисленнях $p < 0.05$).

В тесті «гарячої пластини» роздільне введення щурам із набряком лапи ЗТП та ЕК виявилось неефективним протягом 4 год досліджу – величина досліджуваного показника була співставна з відповідним показником у щурів із карагенан-спричиненим набряком лапи ($p > 0.05$).

За умов сумісного введення щурам із карагенан-спричиненим набряком лапи ЗТП та ЕК латентний період відсмикування лапи щурів на 4-й добі досліджу дорівнював 34.2 ± 2.9 сек, що виявилось на 37.9% більше, ніж у щурів із набряком лапи без лікування ($p < 0.05$). На 6-й год досліджу величина досліджуваного показника, будучи суттєво більшою при порівнянні з аналогічним показником у щурів із набряком лапи без лікування, виявилась на 33.1% більше відповідно такого показника у щурів із набряком лапи, яким вводили ЗТП (в усіх обчисленнях $p < 0.05$).

Таким чином, сукупність отриманих даних свідчить про досягнуту та статистично підтверджену можливість підвищення ефективності протизапального лікування шляхом додавання до фармакологічної схеми ЗТП. Подібне твердження характеризується тим,

що в разі сумісного введення ЗТП і ЕК при карагенан-індукованому асептичному запаленні було зареєстровано редукцію вираженості запального набряку лапи щурів, зниження запального індексу, а також відновлення соматосенсорної чутливості експериментальних тварин.

Виявлена протизапальна дія досліджуваних речовин виявилась максимальною на відтермінованих стадіях запальної реакції при введенні карагенану, а саме, починаючи з 4 год досліджу, і тривала до кінця досліджу. Сумісне введення ЗТП і ЕК при цьому ефективніше усувало набряк лапи та в меншому ступені і пізніше виявилось ефективним в аспекті відновлення больової чутливості. Відзначимо при цьому, що протизапальна ефективність роздільного та сумісного введення ЗТП та ЕК поступалася такому ефекту при введенні референс-препарату диклофенаку натрію.

Отримані дані скоріше за все мають феноменологічне значення. При їх обговоренні ми дозволимо акцентувати увагу на наступних положеннях. По-перше, вважаємо важливим вивчення питання про розробку ефективних схем протизапальної терапії з впливом на його провідні патобіохімічні ланки патогенезу. У цьому аспекті вважаємо важливим не стільки доведені протизапальні ефекти ЕК в умовах карагенан-індукованого запального набряку лапи щура, скільки висвітлену принципову можливість підвищення ефективності протизапального ефекту в результаті сумісного введення ЗТП та ЕК. Ми впевнені, що досягли ефекту адитивності в результаті цього сумісного застосування рослинного поліфенолу та рідини з сумішшю автентичних біологічно активних компонентів, що, на наш погляд, є цікавим та багатообіцяючим фактом, який потребує інтенсивної експериментальної перевірки та клінічної апробації.

По-друге, виявлені результати співвідносяться з отриманими даними, які ще не опубліковані та висвітлюють пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів фактору некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-1-бета при карагенан-спричиненому запаленні внаслідок сумісного введення ЗТП та ЕК. Але все

ж таки, приймаючи до уваги візуальні ефекти та отримані абсолютні дані зменшення вираженості запалення лапи тварин після сумісного введення відзначених речовин, ми впевнені, що при сумісному застосуванні ЗТП та ЕК досягається ефект пригнічення патогенетичних циклічних самопідтримуючихся механізмів запалення, що згубно впливає на стабільність внутрішньоклітинних структур, клітинних мембран і функціональну активність органів і систем організму. Зменшення вивільнення прозапальних цитокінів за вказаних умов лише підтверджує протизапальну ефективність схеми фармакологічної корекції, яка тестується.

По-третє, цікаво, що додатково до зменшення вираженості маніфестації карагенан-ініційованого запального набряку лапи щурів, нами доведено нормалізацію больової реакції за вказаних умов при сумісному введенні ЗТП та ЕК в тестах відсмикування хвоста та «гарячої пластини». Подібне відновлення соматосенсорної чутливості при периферичних невропатіях фахівцями вважається в якості доведення ефективності лікувальних схем, в тому числі і протизапальної спрямованості [20, 21].

Вважаємо доцільним обґрунтувати причини вибору нами ЗТП для цих досліджень. Початкові дані про протективні ефекти ЗТП для клітинної регенерації, хрящової та кісткової репарації, для спортивної медицини, травматології та стоматології отримали надалі суттєві доповнення, які розширили спектр застосування даного джерела біологічно активних субстанцій. В даний час вважається можливим застосовувати ЗТП у тому числі й для надання протизапального ефекту за рахунок факторів росту, що знаходяться в ній [22, 23]. Доведено також здатність ЗТП посилювати локальну перфузію з покращенням трофіки тканини та репаративний ефект у стадії проліферації [24, 25], що також збільшує арсенал показань для перевірки ефективності реалізації протизапального ефекту ЗТП.

І, насамкінець, вважаємо принципово важливим, що внаслідок сумісного введення ЗТА та ЕК не лише зменшується вираженість карагенан-ініційованого асептичного запалення

та відновлюється соматосенсорна чутливість, скільки реалізується можливість впливу на основні ланцюги запальної реакції. При цьому висвітлена протизапальна ефективність сумісного введення ЗТП та ЕК та патогенетична обумовленість реалізації даного захисного ефекту при карагенан-ініційованому запаленні лапи щурів доводить доцільність клінічного тестування протизапальної ефективності даної фармакологічної схеми.

Отже, протизапальна ефективність сумісного введення ЗТП та ЕК при карагенан-індукованому запаленні має важливе прикладне значення, оскільки дозволяє розірвати «порочне коло» патогенезу самопідсилюючої та самопідтримуючої флогогенної патологічної реакції та активізувати саногенетичні механізми.

ВИСНОВКИ

1. Сумісне введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти щурам із карагенан-спричиненим ексудативним запаленням виявляє протизапальну активність, вираженість якої перевищує таку при роздільному введенні цих речовин.
2. Протизапальна ефективність сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти проявляється зменшенням вираженості карагенан-індукованого набряку лапи щурів, зменшенням абсолютної величини показника пригнічення запальної реакції, а також відновленням сомато-сенсорної (больової) чутливості.
3. Відновлення соматосенсорної (больової) чутливості щурів при карагенан-спричиненому ексудативному запаленні проявлялося збільшенням латентного періоду відсмикування хвоста від гарячої води в тесті на відсмикування хвоста та збільшенням температури металевої поверхні, з якої намагалось відсмикнути лапу тварина в тесті «гарячої пластини».
4. Протизапальна дія в разі сумісного введення збагаченої тромбоцитами плазми та елагової кислоти за умов карагенан-спричиненого ексудативного запалення виявилася максимальною на відтермінованих стадіях

запальної реакції при, а саме, на 4 год дослід-
ду, і тривала до кінця дослід-
ду.

5. При сумісному введенні збагаченої тромбо-
цитами плазми та елагової кислоти вираже-
ність карагенан-ініційованого асептичного
запалення пригнічується завдяки впливу
комплексної фармакологічної схеми на ос-
новні ланцюги запальної реакції.
6. Виявлена протизапальна ефективність су-
місного введення збагаченої тромбоцитами
плазми та елагової кислоти та патогенетич-
на обумовленість реалізації даного захис-
ного ефекту при карагенан-ініційованому
запаленні лапи щурів доводить доцільність
клінічного тестування протизапальної
ефективності цієї фармакологічної схеми.

REFERENCES

1. Клименко МО. Низькоступеневе дифузне
хронічне запалення. Актуальні проблеми
транспортної медицини. 2022; 3(69): 7-19.
DOI: 10.5281/zenodo.7188166
2. Petryk N, Shevchenko O. Anti-inflammatory
Activity of Mesenchymal Stem Cells in
 λ -Carrageenan-Induced Chronic Inflammation
in Rats: Reactions of the Blood System,
Leukocyte-Monocyte Ratio. *Inflammation*.
2020; 43(5): 1893–1901. DOI: 10.1007/s10753-
020-01262-5
3. Antonelli M, Kushner I. It's time to redefine
inflammation. *FASEB J*. 2017; 31: 1787-1791.
DOI: 10.1096/fj.201601326R
4. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS,
Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. *Physiology*.
Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.
5. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L.
Cardiovascular risks of diclofenac versus
other older COX-2 inhibitors (meloxicam
and etodolac) and newer COX-2 inhibitors
(celecoxib and etoricoxib): a series of nationwide
emulated trials. *Drug Saf*. 2022; 45(9): 983–994.
DOI: 10.1007/s40264-022-01211-1
6. Roe K. An inflammation classification system
using cytokine parameters. *Scand J Immunol*.
2021; 93(2): e12970. DOI: 10.1111/sji.12970.
7. Андреева Т.О., Стоянов О.М., Мірджуряєв
Е.М., Чеботарьова Г.М., Калашніков В.Й.,
Вастьянов Р.С., Дарій В.І. Клініко-морфо-
метричні зміни шийного відділу хребта в
людей і тварин з болем у шиї. *Біль. Суглоби*.
Хребет. 2024; 154(3): 51-58. DOI: 10.22141/
rjs.14.3.2024.430
8. Вастьянов РС, Олейник АА, Шандра АА.
Взаємозв'язок епілепсії та запалення. *Інте-
гративна антропологія*. 2006; 1(7): 34–41
9. van Luijtelaaar G, Lyashenko S, Vastyanov R,
Verbeek G, Oleinik A, van Rijn C, Volokhova G,
Shandra A, Coenen A, Godlevsky L. Cytokines
and absence seizures in a genetic rat model.
Neurophysiology. 2012; 43(6): 478-486
10. Jurcau MC, Jurcau A, Cristian A, Hogeia
VO, Diaconu RG, Nunkoo VS. Inflammaging
and Brain Aging. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(19):
10535. DOI: 10.3390/ijms251910535.
11. Leńska-Mieciek M, Madetko-Alster N,
Alster P, Królicki L, Fiszer U, Kozirowski D.
Inflammation in multiple system atrophy. *Front
Immunol*. 2023; 14: 1214677. DOI: 10.3389/
fimmu.2023.1214677.
12. Черних ВВ, Шебеко СК, Зупанець КО. Про-
тизапальні властивості стандартизованої
рослинної композиції ВНО 2103 у щурів
з флогоген-індукованим набряком стопи.
Фармакологія та лікарська токсикологія.
2022; 16(1): 57-66. DOI: 10.33250/16.01.057
13. Hoffmann A, Ettle B, Battis K, Reiprich
S, Schlachetzki JCM, Masliah E, et al. .
Oligodendroglial α -synucleinopathy-driven
neuroinflammation in multiple system atrophy.
Brain Pathol (2019) 29(3):380–96. DOI:
10.1111/bpa.12678
14. Čižmaríková M, Michalková R, Mirossay L,
Mojžišová G, Zigová M, Bardelčíková A. et al.
Ellagic Acid and Cancer Hallmarks: Insights
from Experimental Evidence. *Biomolecules*.
2023; 13(11): 1653. DOI: 10.3390/
biom13111653.
15. Jeong S, Bae S, Shin EC, Lee JH, Ha JH. Ellagic
Acid Prevents Particulate Matter-Induced
Pulmonary Inflammation and Hyperactivity in
Mice: A Pilot Study. *Int J Environ Res Public
Health*. 2023; 20(5): 4523. DOI: 10.3390/
ijerph20054523.
16. Qiao J, Guo X, Zhang L, Zhao H, He X.
Autologous platelet rich plasma injection can

- be effective in the management of osteoarthritis of the knee: impact on IL-1 β , TNF- α , hs-CRP. *J Orthop Surg Res.* 2024; 19(1): 703. DOI: 10.1186/s13018-024-05060-9.
17. Vastyanov RS, Chekhlova OV. Pathophysiological model of indirect revascularization in rats with microangiopathy of limbs caused by experimental streptozocin diabetes. *Reports of Morphology.* 2019; 25(4): 24-29. DOI: 10.31393/morphology-journal-2019-25(4)-04
 18. Ядловський ОЕ, Суворовіа ЗС, Науменко МВ. Особливості використання тесту «Гаряча пластина» у фармакологічних дослідженнях. *Фармакологія та лікарська токсикологія.* 2020; 14(3): 177–184. DOI: 10.33250/14.03.177
 19. Singh P, Kongara K, Harding D, Ward N, Dukkipati VSR, Johnson C, Chambers P. Comparison of electroencephalographic changes in response to acute electrical and thermal stimuli with the tail flick and hot plate test in rats administered with opiorphin. *BMC Neurol.* 2018; 18(1): 43. DOI: 10.1186/s12883-018-1047-y.
 20. Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology.* 2018; 129(2): 343-366. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002130.
 21. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth.* 2019; 33(1): 131-139. DOI: 10.1007/s00540-018-2579-4.
 22. Everts PA, van Erp A, DeSimone A, Cohen DS, Gardner RD. Platelet rich plasma in orthopedic surgical medicine. *Platelets.* 2021; 32(2): 163–174. DOI: 10.1080/09537104.2020.1869717
 23. Gupta S, Paliczak A, Delgado D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev Hematol.* 2021; 14(1): 97–108. DOI: 10.1080/17474086.2021.1860002
 24. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(20): 7794. DOI: 10.3390/ijms21207794.
 25. Fang J, Wang X, Jiang W, Zhu Y, Hu Y, Zhao Y. et al. Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Diseases Associated with Orthopedic Injuries. *Tissue Eng Part B Rev.* 2020; 26(6): 571-585. DOI: 10.1089/ten.TEB.2019.0292.

Article history:

Received: 09.09.2024

Revision requested: 12.09.2024

Revision received: 01.12.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

PLATELET-RICH PLASMA ENHANCES THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECT OF ELLAGIC ACID IN CARRAGEENAN-INDUCED EXUDATIVE INFLAMMATION

Vastyanov R.S., Stoyanov O.M., Zolotaryova N.A., Babienko V.V., Hruzevskiy O.A., Kirchev V.V.

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

rvastyanov@gmail.com

Background. Inflammation is an evolutionary developed general biological protective and adaptive reaction of the body in response to the alternative agents of allergic, toxic genesis influence. Modern treatment of inflammation requires prolonged administration of anti-inflammatory both steroid and non-steroidal pharmacological agents which increase the risk of expressive adverse reactions and complications development. We were interested in the anti-inflammatory effects of plant polyphenols, especially ellagic acid, and autologous platelet-rich plasma investigation.

Aim: to determine the expression of platelet-rich plasma anti-inflammatory effect in conditions of its complex use in a model of carrageenan-induced exudative inflammation of rats paw.

Materials and methods. In the work, carrageenan-induced paw edema was induced in rats in conditions of acute experiment. Platelet-rich plasma and ellagic acids separate and combined administration was used with therapeutic purposes in animals. Diclofenac sodium was chosen as a reference drug. The aseptic exudative paw edema expression - the volume and thickness of inflammatory edema, as well as the severity of somatosensory (pain) sensitivity in the tail-flick and "hot plate" tests - were determined 30 min, 1, 2, 4 and 6 hrs after carrageenan administration.

Results. The data obtained indicate the achieved possibility of anti-inflammatory treatment efficacy increasing by platelet-rich plasma adding to the pharmacological regimen. This effect is characterized by the severity of rats' paw inflammatory edema reduction, an inflammatory index decreases as well as the somatosensory (pain) sensitivity restoration in animals in conditions of carrageenan-induced aseptic inflammation after platelet-rich plasma and ellagic acid combined administration. The investigated compounds anti-inflammatory effect was maximal at the delayed stages of inflammatory reaction, namely, starting from 4 hour and continued till the end of the trial.

Conclusion. The expression of carrageenan-initiated aseptic inflammation suppressed as a result of platelet-rich plasma and ellagic acid combined administration due to this complex pharmacological scheme impact on the main chains of the inflammatory reaction development. The revealed platelet-rich plasma and ellagic acid combined administration anti-inflammatory efficacy together with this protective effect pathogenetic background in conditions of rat paw carrageenan-initiated inflammation prove the reasonability of this pharmacological scheme anti-inflammatory efficacy clinical testing.

Key words: exudative inflammation, carrageenan, rats, paw edema, pain sensitivity, ellagic acid, platelet-rich plasma, pathophysiological mechanisms.

ДЕТЕКЦІЯ ЗНАЧУЩИХ ЧИННИКІВ РИЗИКУ РЕКУРЕНТНИХ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

^{1,2}Волошин О. М. <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>

¹Марушко Ю. В. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

³Білик Ю. В. <https://orcid.org/0009-0004-9709-1515>

⁴Пристапу В. С. <https://orcid.org/0009-0002-7293-9669>

²Осичнюк Л. М. <https://orcid.org/0000-0002-6547-3023>

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

² Луганський державний медичний університет, Рівне, Україна

³ Рівненська обласна дитяча лікарня, Рівне, Україна

⁴ Рівненська міська дитяча лікарня, Рівне, Україна

ditlikar@ukr.net

Актуальність. Найчастіше self-limited рекурентні респіраторні інфекції (PPI) діагностуються серед дітей дошкільного віку. З одного боку, ці інфекції спричиняють значне навантаження на систему охорони здоров'я в суспільстві через часті звернення до лікарів і госпіталізації. Водночас вони мають виражений негативний вплив на соціально-економічний стан у державі через тривалу відсутність батьків на роботі, пов'язану з необхідністю догляду за дитиною, яка часто хворіє.

Ціль: виявити найбільш впливові фактори, що сприяють підвищеній схильності дітей дошкільного віку до self-limited PPI.

Матеріали та методи. Обстежено 45 дітей (21 хлопчик і 24 дівчинки) віком 1-6 років, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу гострої респіраторної інфекції (ГРІ) у дитячих лікарнях м. Рівне. У них враховано кількість епізодів ГРІ за попередній рік їхнього життя, індекс резистентності, а також 21 потенційний фактор ризику self-limited PPI. Статистичну обробку цифрових даних здійснено за допомогою ліцензованого програмного забезпечення «IBM SPSS Statistics 28» із розрахунком довірчого інтервалу для коефіцієнта ρ -Спірмена й відношення шансів.

Результати. Серед вивчених дихотомічних факторів ризику self-limited PPI найбільш значущими в обстежених дітей дошкільного віку виявилися наступні: 1) проживання в міській локації; 2) присутність у сім'ї інших дітей, які мають/мали схильність до PPI; 3) застосування антибіотиків із лікувальною метою за попередній рік 3 рази й більше; 4) пасивний вплив тютюнового диму на дитину; 5) тютюнопаління матері на час вагітності, внаслідок якої народилася обстежена дитина. Загалом, для 9 з 20 врахованих дихотомічних факторів встановлено незаперечну вірогідність їхнього ефекту на схильність дітей до частих ГРІ. Водночас бінарна логістична регресія продемонструвала асоціацію між нижчими значеннями концентрації гемоглобіну крові й приналежністю дітей до підгрупи з частішими епізодами ГРІ. При цьому частка зазначеного гематологічного показника в представленій моделі склала 51,7%.

Висновок. Не зафіксовано суттєвих відмінностей у переліку значущих факторів ризику self-limited PPI між дітьми дошкільного віку, які проживають у східному й західному регіонах України. Отримані результати будуть враховані в комплексному прогнозуванні підвищеної схильності дітей у цьому віці до частих епізодів ГРІ.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, фактори ризику, комплексний аналіз.

Актуальність. Натепер гострі респіраторні інфекції (ГРІ) обґрунтовано вважаються однією з найактуальніших проблем повсякденної педіатричної практики, перебуваючи в полі зору насамперед педіатрів, сімейних лікарів, дитячих інфекціоністів та імунологів у всьому світі [1-6]. В Україні щорічно на ГРІ хворіє 10-14 млн осіб, що становить 25-30% загальної та 75-90% інфекційної захворюваності [7], а 85% цих захворювань припадає саме на пацієнтів дитячого віку [8]. У Великій Британії частка ГРІ складає близько третини всіх педіатричних консультацій у первинній ланці надання медичної допомоги населенню і 8-18% усіх госпіталізацій [9]. За таких обставин, з одного боку, вважається, що до 10 епізодів ГРІ протягом одного року для дітей дошкільного віку необхідні, аби забезпечити ефективний імунний захист проти різноманітних збудників респіраторних захворювань. З іншого, вельми поширеними є клінічні випадки, коли часті епізоди ГРІ призводять до серйозного погіршення їхнього здоров'я [8]. Саме зазначена вікова категорія дітей найперше страждає від повторних або рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ). Останні спричиняють значне навантаження на систему охорони здоров'я в суспільстві через часті звернення до лікарів і госпіталізації, а також мають виражений негативний вплив на соціально-економічний стан у державі через тривалу відсутність одного з батьків на роботі, пов'язану з необхідністю догляду за дитиною, яка часто хворіє [6,10-16].

Варто зауважити, що натепер відсутнє чітке загальноприйняте визначення РРІ [17]. За даними, які розміщено на сторінках одного з популярних медичних інтернет-видань США, інфекції дихальної системи рахуються рекурентними, якщо вони виникають з інтервалом не менше 2 тижнів, а в проміжках між ними не виявляються будь-які клінічні респіраторні симптоми [18]. Згідно з даними, представленими М. J. Butte та Е. R. Stiehm [19], рецидивуючі інфекції визначаються як 2 і більше тяжкі або 3 і більше середньотяжкі респіраторні інфекції протягом 1 року або ті, що супроводжуються призначенням антибіотиків протягом 2 міс. впродовж 1 року. На додаток, слід зауважити,

що існують навіть національні особливості у визначенні критеріїв рекурентного перебігу ГРІ в дітей [16].

Значна кількість захворювань і патологічних станів може спричиняти рекурентний перебіг захворювань дихальної системи.[18-23]. Втім, не зважаючи на зазначене етіологічне різноманіття, у переважній більшості дітей дошкільного віку РРІ є самообмеженими (self-limited), тобто такими, що мають зникнути з часом спонтанно, не потребуючи специфічного лікування [6,9]. Головними причинами self-limited РРІ вважаються насамперед транзиторна незрілість імунних механізмів у дітей дошкільного віку, вплив численних «зовнішніх» чинників і спадкова схильність до рекурентного перебігу ГРІ [24]. Щодо «зовнішніх» факторів ризику self-limited РРІ, то в наукових публікаціях найчастіше згадуються такі, як 1) непроведення або раннє припинення грудного вигодовування; 2) відсутність або недостатність профілактики дефіциту вітаміну D; 3) рання соціалізація дитини; 4) наявність у сім'ї інших дітей, які відвідують організовані дитячі колективи; 5) значний ступінь забруднення навколишнього середовища; 6) пасивне вдихання тютюнового диму; 7) низький рівень фінансового забезпечення сім'ї; 8) неналежні санітарно-гігієнічні умови в помешканні тощо [17,25-30]. При цьому наголошується, що домінуючий вплив якогось одного чинника серед їх численної сукупності є малоюмовірним [31].

Ціль: Виявити найбільш впливові фактори, що сприяють підвищеній схильності дітей дошкільного віку до self-limited РРІ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обсерваційне дослідження здійснене серед дітей дошкільного віку в дитячій обласній і міській лікарнях м. Рівне (Україна) у 2023-2024 рр. Обстежено 45 дітей, які початково перебували на госпітальному лікуванні в дитячих соматичних відділеннях із приводу чергового епізоду ГРІ та мали в анамнезі self-limited РРІ. Так, у пацієнтів зареєстровано від 1 до 11 епізодів ГРІ протягом попереднього року життя, включно з поточним захворюванням. Результ-

тати розподілення групи спостереження за окремими ознаками наведено в таблиці 1.

Критерії залучення дітей до групи спостереження були такими: 1) вік – від 1 року, що виповнився, до 7 років, що не виповнилися; 2) стать - хлопчики й дівчатка; 3) діагностована під час госпітального етапу лікування ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого вродженого або набутого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення в їхньої дитини наукових досліджень, а також щодо збору й обробки персональних відомостей пацієнта.

До того ж у разі виникнення будь-яких ускладнень під час проведення терапевтичних заходів або самовільного припинення батьками лікування дитини до закінчення запланова-

ного обстеження цю дитину вилучали з групи спостереження. Слід зауважити, що дизайном дослідження не було передбачено формування групи контролю, оскільки діти в групі спостереження мали суттєве диференціювання за частотою епізодів ГРІ в анамнезі.

У кожного пацієнта розраховано індекс резистентності (ІнР), що відображає середню кількість епізодів ГРІ за 1 міс. протягом попереднього року. Крім того, у них враховано концентрацію гемоглобіну (Hb), відомості про яку отримано з клінічного аналізу крові, що проводився на 1-2 день госпітального лікування. Відомості щодо присутності/відсутності в обстежених дітей 19 облікових факторів ризику self-limited PPI, які отримано шляхом опитування їх батьків, представлено в таблиці 2.

Таблиця 1

Стратифікація обстежених дітей за обліковими ознаками

Ознака	Категорія	Кількість дітей	
		абсолютна, n	відносна, %
Стать	хлопчики	21	46,7
	дівчатка	24	53,3
	усього	45	100
Клінічна форма гострого ураження респіраторної системи на час обстеження	назофарингіт	3	6,7
	ларингофарингіт	1	2,2
	ларинготрахеїт	2	4,5
	простий бронхіт	15	33,3
	обструктивний бронхіт	6	13,3
	позалікарняна пневмонія	18	40,0
	усього	45	100
Кількість епізодів ГРІ за попередній рік життя	7 і більше	22	48,9
	1-6	23	51,1
	усього	45	100

Таблиця 2

**Враховані дихотомічні фактори ризику self-limited рекурентних
респіраторних інфекцій в обстежених дітей**

№ з/п	Фактор ризику	Кількість дітей	Дихотомічна варіація фак- тора ¹	Стратифікована кількість дітей	
				абсолютна, n	відносна, %
1	Гестаційний вік	45	недоношеність доношеність	7 38	15,6 84,4
2	Локація проживання	45	місто село	30 15	66,7 33,3
3	Тютюнопаління матері до вагітності, внаслідок якої народилася обстежена дитина	45	так ні	18 27	40,0 60,0
4	Тютюнопаління матері на час вагітності, внаслідок якої народилася обстежена дитина	45	так ні	12 33	26,7 73,3
5	Повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року ²	38	так ні	24 14	63,2 36,8
6	Тривалість грудного вигодовування після народження	45	0-4 міс. більше 4 міс.	21 24	46,7 53,3
7	Профілактичне застосування вітаміну D за попередній рік	45	0-3 міс. більше 3 міс.	18 27	40,0 60,0
8	Індивідуальний посуд у дитини	45	ні так	20 25	44,4 55,6
9	Пасивний вплив тютюнового диму на дитину	45	так ні	16 29	35,6 64,4
10	Наявність килима(ів) на підлозі кімнати, де мешкає дитина	45	так ні	20 25	44,4 55,6
11	Тривале контактування з домашніми тваринами	45	так ні	17 28	37,8 62,2
12	Схильність матері до РРІ в дошкільному віці	45	так ні	18 27	40,0 60,0
13	Схильність батька до РРІ в дошкільному віці	45	так ні	16 29	35,6 64,4
14	Присутність у сім'ї інших дітей, які мають а бо мали схильність до РРІ ³	28	так ні	11 17	39,3 60,7
15	Наявність у матері хоча б одного алергічного захворювання	45	так ні	6 39	13,3 86,7
16	Наявність у батька хоча б одного алергічного захворювання	45	так ні	6 39	13,3 86,7
17	Лікувальне застосування антибіотиків за попередній рік	45	3 рази й більше 0-2 рази	16 29	35,6 64,4
18	Атопічний дерматит в анамнезі ⁴	45	так ні	12 33	26,7 73,3
19	Тривалі закрепи протягом попереднього року (більше 3 міс.)	45	так ні	5 40	11,1 88,9

Примітки: 1 – потенційно несприятливу варіацію фактора зазначено першою; 2 – не враховано матерів, які мали часткову зайнятість на роботі; 3 – не враховано сім'ї, які мали лише одну дитину; 4 – ніхто з дітей на час обстеження не мав клінічних проявів атопічного дерматиту.

Дослідження здійснено згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісіями з біоетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ) і Луганського державного медичного університету (м. Рівне).

Статистичну обробку цифрових даних здійснено з використанням ліцензованої програми IBM SPSS Statistics 28 (№ 3922/01/2021) на платформі PS IMAGO PRO 8.0 (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень інтервальних показників у варіаційних рядах проведено шляхом визначення критерію Шапіро-Вілка. Розраховані значення цього критерію стали підставою для подальшого застосування методів непараметричної статистики. Для опису вивчених варіаційних рядів використано такі непараметричні характеристики, як медіана (Me) або Q2 (50%) квартиль, Q1 (25%) і Q3 (75%) квартилі, відносний показник квартильної варіації (Vq), мінімальне (Xmin) і максимальне (Xmax) значення показника.

Стан парного взаємозв'язку між одним інтервальним й одним дихотомічним показником з'ясовано шляхом визначення стандартного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ). Розраховано також 95% довірчий інтервал (ДІ) для зазначеного коефіцієнта. Якісна оцінка сили кореляційного зв'язку здійснена за шкалою Чеддока.

Дослідження кореляційних зв'язків між показниками з номінальною шкалою розподілення здійснено в таблицях спряженості. Визначення розміру ефекту незалежного фактору на залежну змінну в разі його вірогідності проведено шляхом урахування коефіцієнта фс-Крамера, кількості ступенів свободи при розрахунку коефіцієнта χ^2 -Пірсона, застосовуючи відповідні стандартні критерії для інтерпретації даних. У використаних таблицях спряженості форматом «2 × 2» за необхідності враховувались результати з поправкою на безперервність Йейтса.

Розрахунок відношення шансів (ВШ) щодо ступеня впливу врахованих бінарних факторів ризику на частоту епізодів ГРІ в обстежених дітей виконано з використанням кростабуляції. Вірогідність ВШ перевірялась як за його асимптотичною значущістю, що визначалась двома способами – за Кокреном (p_1) і за Хантелем-Менцелем (p_2), так і шляхом врахування меж його 95% ДІ. Застосовано також бінарну логістичну регресію для визначення асоціації між концентрацією Нб крові дітей і їхньою схильністю до частих ГРІ.

Усі отримані результати прийнято як статистично вірогідні за їхньої асимптотичної значущості, що виявилася меншою за 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 3 відображено визначені параметри дескриптивних статистик для врахованих у дітей інтервальних показників. Встановлено, що найнижчий показник квартильної варіації мала концентрація Нб крові (5%). Водночас він виявився суттєво вищим і для віку пацієнтів (31,82%), і для їхнього ІнР (33,40%). Слід додати, що лише 5 (11,1%) пацієнтів мали рівень Нб, що відповідав анемії (І ступінь).

Відомості про стан взаємозалежності між ІнР і врахованими потенційними факторами ризику РРІ представлено в таблиці 4. Насамперед слід зазначити, що вірогідні коефіцієнти кореляції завжди мали від'ємне значення, оскільки частіші епізоди ГРІ кодувалися як «1», а рідші – «2». Найтісніший, а саме виражений, взаємозв'язок зафіксовано для таких чинників, як 1) концентрація Нб крові ($\rho = -0,677$; $p < 0,001$; ДІ: $(-0,813) - (-0,472)$), 2) присутність у сім'ї інших дітей, які мають/мали схильність до РРІ ($\rho = -0,607$; $p < 0,001$; ДІ: $(-0,803) - (-0,292)$) і 3) проживання в міській локації ($\rho = -0,543$; $p < 0,001$; ДІ: $(-0,726) - (-0,289)$). Як видно, для 8 факторів виявлено помірну тісноту кореляції. Водночас асоціації між ІнР і ще 10 врахованими чинниками не зареєстровано.

Таблиця 3

Описові статистики врахованих інтервальних показників (n=45)

Показник	Me	Q1 – Q3	Vq,%	Xmin	Xmax
Вік, міс.	44,0	30,0 – 58,0	31,82	19	77
ІнР, у.о.*	0,500	0,333 – 0,667	33,40	0,083	0,917
Концентрація Нб крові, г/л	120,0	114,5 – 126,5	5,00	103	141

Примітка: * – умовна одиниця

Таблиця 4

Рангова кореляції між індексом резистентності та врахованими незалежними факторами в обстежених дітей

Потенційний фактор ризику РРІ	ρ- Спірмена	p (ρ)	Межа 95% ДІ (ρ)	
			верхня	нижня
Стать	0,259	0,085	-0,046	0,520
Недоношеність	-0,393*	0,008	-0,621	-0,103
Проживання в міській локації	-0,543*	<0,001	-0,726	-0,289
Тютюнопаління матері до вагітності, внаслідок якої народилася обстежена дитина	-0,269	0,074	-0,528	0,035
Тютюнопаління матері на час вагітності, внаслідок якої народилася обстежена дитина	-0,382*	0,010	-0,613	-0,091
Повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року	-0,296	0,071	-0,569	0,035
Відсутність/короткотривалість грудного вигодовування після народження	-0,425*	0,004	-0,644	-0,142
Відсутність/короткотривалість профілактичного застосування вітаміну D за попередній рік	-0,232	0,125	-0,499	,075
Відсутність індивідуального посуду в дитини	-0,029	0,847	-0,328	0,275
Пасивний вплив тютюнового диму на дитину	-0,391*	0,008	-0,619	-0,101
Наявність килима(ів) на підлозі кімнати, де мешкає дитина	-0,335*	0,025	-0,578	-0,037
Тривале контактування з домашніми тваринами	-0,290	0,053	-0,544	0,013
Схильність матері до РРІ в дошкільному віці	-0,310*	0,038	-0,559	-0,009
Схильність батька до РРІ в дошкільному віці	-0,432*	0,003	-0,649	-0,150
Присутність у сім'ї інших дітей, які мають/мали схильність до РРІ	-0,607*	<0,001	-0,803	-0,292
Наявність у матері хоча б одного алергічного захворювання	-0,155	0,310	-0,436	0,154
Наявність у батька хоча б одного алергічного захворювання	0,109	0,476	-0,199	0,398
Багаторазове застосування антибіотиків за попередній рік	-0,486*	<0,001	-0,687	-0,216
Атопічний дерматит в анамнезі	-0,273	0,070	-0,531	0,031
Наявність тривалих закріпів протягом попереднього року	-0,041	0,788	-0,339	0,264
Концентрація Нб крові	-0,677*	<0,001	-0,813	-0,472

Примітка. * – вірогідна кореляція.

У таблиці 5 відображено результати визначення ступеня впливу 20 врахованих біваріативних факторів на схильність обстежених дітей дошкільного віку до self-limited PPI. Значущими факторами, що сприяють виникненню в них частих ГРІ, виявились наступні: 1) проживання в міській локації (ВШ=32,667); 2) присутність у сім'ї інших дітей, які мають/мали схильність до PPI (ВШ=32,500); 3) застосування антибіотиків із лікувальною метою за попередній рік 3 рази й більше (ВШ=9,630); 4) пасивний вплив тютюнового диму на дитину (ВШ=9,630); 5) тютюнопаління матері на час вагітності, внаслідок якої народилася обстежена дитина (ВШ=8,750); 6) тривале контактування з домашніми тваринами (ВШ=6,861); 7) повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року (ВШ=6,111); 8) схильність батька до PPI в дошкільному віці (ВШ=5,700); 9) схильність матері до PPI в дошкільному віці (ВШ=5,200). При цьому варто зазначити, що для перерахованих факторів вірогідність ВШ було підтверджено як значенням його 95% ДІ, так і двома застосованими способами визначення його асимптотичної значущості. Водночас значення ВШ щодо решти вивчених факторів виявились або вірогідними не за всіма застосованими критеріями (3 фактори), або взагалі невірогідними (8 факторів). Примітно, що перераховані вище значущі фактори за №№ 3 й 4 мали абсолютно ідентичні ВШ та статистичні критерії їх вірогідності. До того ж для факторів за №№ 1,2,3,4,5,8 і 9 встановлено чітку асоціацію між вірогідністю ВШ і вірогідністю розрахованих коефіцієнтів рангової кореляції (таблиця 4). Вельми широкі межі 95% ДІ, що зафіксовані для окремих досліджених факторів, очевидно, зумовлені відносно незначною загальною кількістю суб'єктів спостереження. Нарешті, визначений розмір ефекту фс-Крамера практично завжди мав пряму кореляцію з ВШ.

За переліком впливових факторів ризику self-limited PPI отримані результати є значною мірою схожими на ті, що були опубліковані раніше на підставі досліджень, здійснених серед дітей дошкільного віку в Луганській обл. [28,32]. Водночас за значеннями ВШ існує

відмінність між ними, що, певно, насамперед пов'язано з меншою кількістю залучених суб'єктів у цьому дослідженні. Загалом же, якихось суттєвих особливостей щодо спектру вагомих факторів ризику частих ГРІ в східному (Луганська обл.) і західному (Рівненська обл.) регіонах України не виявлено. До того ж отримані нами відомості в переважній більшості узгоджуються з результатами подібних досліджень, проведених науковцями в різних країнах світу [25,29,31,33].

Шляхом застосування бінарної логістичної регресії визначена залежність приналежності обстежених дітей до підгрупи з рідшими або частішими епізодами ГРІ від єдиної інтервальної коваріати – концентрації Нб крові. Спочатку було встановлено лінійну регресійну залежність (Z) для цієї коваріати (формула 1), що є ключовим етапом для подальших розрахунків:

$$Z = -27,517^* + 0,229^{**} \times \text{Нб (г/л)} \quad (1),$$

де * – константа В ($p < 0,001$);

** – коефіцієнт β ($p < 0,001$).

Визначена у такий спосіб величина Z для окремої дитини використовується у формулі бінарної логістичної регресії – « $P = 1/1 + e^{-Z}$ » – вже безпосередньо з метою розрахунку відсоткової ймовірності її приналежності до підгрупи з рідшими (1-6/рік) епізодами ГРІ. Відповідно до представленого алгоритму, збільшення концентрації Нб крові поєднується з підвищенням ймовірності приналежності дитини до підгрупи з меншою кількістю епізодів ГРІ і, навпаки, її нижчі значення асоціюються з вищим ступенем рекурентності респіраторних інфекцій. Отже, не лише сама наявність анемії є фактором ризику PPI, що відображено у відповідних публікаціях [34,35], але й нижча концентрація Нб крові є підґрунтям, яке сприяє таким інфекціям. Додатково необхідно зауважити, що згідно з проведеним аналізом загальне коректне розподілення пацієнтів у підгрупах із рідшими й частішими епізодами ГРІ дорівнювало 77,8%. Водночас значення R2 Нейджелкерка – 0,517 – свідчить про те, що частка мінливості процесу, яку враховує представлена модель, склала 51,7%.

Таблиця 5

**Відношення шансів приналежності обстежених дітей до підгрупи з частішими гострими респіраторними інфекціями щодо врахованих факторів ризику
(за таблицями форматом «2 × 2»)**

Потенційний фактор ризику	ВШ (95 % ДІ)	Асимптотична значущість		Розмір ефекту φс-Крамера
		p1	p2	
Стать ¹	0,300 (0,088-1,024)	0,051	0,102	φс=0,291; p=0,051 відсутній
Недоношеність ²	8,250 (0,903-75,414)	0,034	0,091	φс=0,316; p=0,034 середній
Проживання в міській локації ³	32,667 (3,715-287,206)	<0,001	<0,001	φс=0,597; p<0,001 значний
Тютюнопаління матері до вагітності, внаслідок якої народилася обстежена дитина ¹	3,400 (0,971-11,905)	0,051	0,104	φс=0,290; p=0,051 відсутній
Тютюнопаління матері на час вагітності, внаслідок якої народилася обстежена дитина ³	8,750 (1,638-46,747)	0,005	0,015	φс=0,416; p=0,005 середній
Повна зайнятість матері на роботі протягом попереднього року ³	6,111 (1,336-27,962)	0,014	0,037	φс=0,397; p=0,014 середній
Відсутність/короткотривалість грудного вигодовування після народження ⁴	4,000 (1,115-13,855)	0,026	0,056	φс=0,333; p=0,026 середній
Відсутність/короткотривалість профілактичного застосування вітаміну D за попередній рік ¹	3,400 (0,971-11,905)	0,051	0,104	φс=0,290; p=0,051 відсутній
Відсутність індивідуального посуду в дитини ¹	1,083 (0,334-3,513)	0,894	0,869	φс=0,020; p=0,894 відсутній
Пасивний вплив тютюнового диму на дитину ³	9,630 (2,189-42,397)	0,001	0,004	φс=0,481; p=0,001 середній
Наявність килима(ів) на підлозі в кімнаті, де мешкає дитина ¹	3,302 (0,966-11,288)	0,053	0,106	φс=0,288; p=0,053 відсутній
Тривале контактування з домашніми тваринами ³	6,861 (1,738-27,079)	0,004	0,011	φс=0,430; p=0,004 середній
Схильність матері до РРІ в дошкільному віці ³	5,200 (1,410-19,183)	0,011	0,026	φс=0,381; p=0,011 середній
Схильність батька до РРІ в дошкільному віці ³	5,700 (1,454-22,349)	0,009	0,023	φс=0,388; p=0,009 середній
Присутність у сім'ї інших дітей, які мають/мали схильність до РРІ ³	32,500 (3,127-337,813)	<0,001	0,002	φс=0,658; p<0,001 значний
Наявність у матері хоча б одного алергічного захворювання ¹	2,333 (0,382-14,263)	0,349	0,623	φс=0,139; p=0,349 відсутній
Наявність у батька хоча б одного алергічного захворювання ¹	1,053 (0,189-5,873)	0,953	0,707	φс=0,009; p=0,953 відсутній
Багаторазове застосування антибіотиків за попередній рік ³	9,630 (2,189-42,367)	0,001	0,004	φс=0,481; p=0,001 середній
Атопічний дерматит в анамнезі ⁴	4,615 (1,049-20,306)	0,035	0,079	φс=0,315; p=0,035 середній
Наявність тривалих закрепів протягом попереднього року ¹	1,658 (0,250-11,016)	0,598	0,958	φс=0,079; p=0,598 відсутній

Примітки: ¹ – вірогідність ВШ відсутня; ² – вірогідність ВШ підтверджено лише його асимптотичною значущістю за Кокреном; ³ – вірогідність ВШ підтверджено межами його 95% ДІ й асимптотичною значущістю за Кокреном і Мантелем-Хенцелем; ⁴ – вірогідність ВШ підтверджено межами його 95% ДІ й асимптотичною значущістю за Кокреном.

Варто також визнати наявність кількох обмежень, що мали місце в проведеному дослідженні. По-перше, як вже було зазначено, загальна кількість суб'єктів спостереження була відносно невеликою. По-друге, здійснено обстеження лише тих дітей, які початково перебували на госпітальному лікуванні, а амбулаторні пацієнти залишилися поза увагою. По-третє, враховано тільки частину потенційних факторів ризику PPI, тоді як невраховані чинники могли мати вагомий вплив на вивчену схильність дітей із групи спостереження до частих ГРІ. Водночас вважаємо, що означені обмеження не ставлять під сумнів значущість отриманих результатів.

ВИСНОВКИ

1. Серед вивчених дихотомічних факторів ризику self-limited PPI найбільш значущими в обстежених дітей дошкільного віку виявилися наступні: 1) проживання в міській локації; 2) присутність у сім'ї інших дітей, які мають/мали схильність до PPI; 3) застосування антибіотиків із лікувальною метою за попередній рік 3 рази й більше; 4) пасивний вплив тютюнового диму на дитину; 5) тютюнопаління матері на час вагітності, внаслідок якої народилася обстежена дитина. Загалом, для 9 з 20 біваріативних факторів встановлено незаперечну вірогідність їхнього ефекту на схильність дітей до частих ГРІ.
2. Бінарна логістична регресія продемонструвала асоціацію між нижчими значеннями концентрації Нб крові й приналежністю дітей до підгрупи з частішими епізодами ГРІ. При цьому частка зазначеного гематологічного показника в представленій моделі склала 51,7%.
3. Не зафіксовано суттєвих відмінностей у переліку впливових факторів ризику self-limited PPI між дітьми дошкільного віку зі східного й західного регіонів України.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів під час виконання дослідження та написання представленої рукопису.

Джерела фінансування. Виконання цього дослідження та написання рукопису було здійснено без залучення зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Ballarini S, Rossi GA, Principi N, Esposito S. Dysbiosis in Pediatrics Is Associated with Respiratory Infections: Is There a Place for Bacterial-Derived Products? *Microorganisms*. 2021; 9(2):448. DOI: 10.3390/microorganisms9020448.
2. Chernyshova LI. [Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture)]. *Sovremennaya pediatriya*. 2018; 3:92-97. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2018.91.92.
3. Etrhuni S, Omar R, Hadid I. Risk factors of acute respiratory infections in children in Tripoli, Libya. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. 2020; 12(3):200-207. DOI: 10.4103/ijmbs.ijmbs_77_20.
4. Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II. [A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections]. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023; 3:13-21. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2023.131.13.
5. Wang X, Li X, Jin C, Bai X, Qi X, Wang J, Zhang L, Li N, Jin N, Song W, Gao H, Gao B, Zhang Y, Wang L. Association Between Serum Vitamin A Levels and Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. *Frontiers in Pediatrics*. 2021; 9:756217. DOI: 10.3389/fped.2021.756217.
6. Zuccotti GV, Mameli C. Respiratory infections and immunostimulants in childhood: an update. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2015; 4(2):e040218. DOI: 10.7363/040218.
7. Andrikevych II. [Acute respiratory infections in children: current trends in antiviral therapy]. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021; 6:61-66. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2021.118.61.
8. Synoverska OB, Berezna TH, Vovk ZV, Lazurkevych KhO, Yakubiv-Han IH. [Recurrent respiratory diseases in children: new

- opportunities for prevention]. *Child's Health*. 2020; 15(4):21-26. [in Ukrainian]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/49524>.
9. De Benedictis FM, Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *British Medical Journal*. 2018; 362:k2698. DOI: 10.1136/bmj.k2698.
10. Biezen R, Brijnath B, Grando D, Mazza D. Management of respiratory tract infections in young children - A qualitative study of primary care providers' perspectives. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine*. 2017; 27:15. DOI: 10.1038/s41533-017-0018-x.
11. Marengo RL, Ciceran A, Del Río Navarro BE. Upper Respiratory Tract Infections in Children and Adults: Burden and Management. *European Medical Journal Respiratory*. 2017; 5[Suppl 14]:22-28. DOI: 10.33590/emjrespir/10313231.
12. Ostrzyżek-Przeździecka K, Panczyk M, Bronikowski M, Gasior JS, Feleszko W. Association of low physical activity with higher respiratory tract infections frequency among pre-school children. *Pediatric Research*. 2023; 94(2):594-602. DOI: 10.1038/s41390-022-02436-7.
13. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, de Martino M, Antonini S, Becherucci P, Biasci P, Bortone B, Bottero S, Caldarelli V, Cardinale F, Gattinara GC, Ciarcià M, Ciofi D, D'Elia S, Di Mauro G, Doria M, Indinnimeo L, Lo Vecchio A, Macrì F, Mattina R, Miniello VL, Del Giudice MM, Morbin G, Motisi MA, Novelli A, Palamara AT, Panatta ML, Pasinato A, Peroni D, Perruccio K, Piacentini G, Pifferi M, Pignataro L, Sitzia E, Tersigni C, Torretta S, Trambusti I, Trippella G, Valentini D, Valentini S, Varricchio A, Verga MC, Vicini C, Zecca M, Villani A. Prevention of recurrent respiratory infections. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021; 47:211. DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
14. Chicoulas B, Haas H, Viala J, Salvétat M, Olives JP. How French general practitioners manage and prevent recurrent respiratory tract infections in children: the SOURIRRE survey. *International Journal of General Medicine*. 2017; 10:61-68. DOI: 10.2147/IJGM.S125806.
15. Esposito S, Jones MH, Feleszko W, Martell JAO, Falup-Pecurariu O, Geppe N, Martín-Torres F, Shen KL, Roth M, Principi N. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIID). *Microorganisms*. 2020; 8(11):1810. DOI: 10.3390/microorganisms8111810.
16. Nagaraju K, Shah R, Ganapathy S, Roy SR, Bhatia R, Kumar PS, Kanaujia S, Karadkhele A, Muchhala S, Rathod R, Suvana VR. Practical Approach for the Diagnosis, Prevention, and Management of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children: Report from an Expert Closed-group Discussion. *Pediatric Infectious Disease*. 2021; 3(3):105-112. DOI: 10.5005/jp-journals-10081-1321.
17. Corsello A, Milani GP, Picca M, Buzzetti R, Carrozzo R, Gambino M, Chiaffoni G, Marchisio P, Mameli C. Recurrent upper respiratory tract infections in early childhood: a newly defined clinical condition. *Italian Journal of Pediatrics*. 2024; 50(1):30. DOI: 10.1186/s13052-024-01600-5.
18. Eldridge L. Recurrent Respiratory Infections in Children. Potential Causes and When to See Your Doctor. *Verywellhealth*. 2023. Available on: <https://www.verywellhealth.com/recurrent-respiratory-infections-in-children-4778323>.
19. Butte MJ, Stiehm ER. Approach to the child with recurrent infections. *UpToDate*. 2022. Available on: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections>.
20. Alebaji MB, Marie S, Al Kuwaiti N. Uncovering the Hidden Cause of Recurrent Chest Infections in a Child: A Case Report. *International Medical Case Reports Journal*. 2024; 17:789-793. DOI: 10.2147/IMCRJ.S478959.
21. Ameli F, Brocchetti F, Mignosi S, Tosca MA, Gallo F, Ciprandi G. Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. *Acta Biomedica*. 2020; 91(4):e2020179. DOI: 10.23750/abm.v91i4.8585.
22. Zhang X, Dai X, Li X, Xie X, Chen Y, Chen Y, Guan H, Zhao Y. Recurrent respiratory tract infections in children might be associated with

- vitamin A status: a case-control study. *Frontiers in Pediatrics*. 2024; 11:1165037. DOI: 10.3389/fped.2023.1165037.
- 23.Reddy A, Thakur C, Bhatia A, Mathew JL. A Child with Recurrent Respiratory Infections: When Right is Not Always Right! *Indian Pediatrics Case Reports*. 2022; 2(4):258-260. DOI: 10.4103/ipcares.ipcares_250_22.
- 24.Cardinale F, La Torre F, Tricarico LG, Verriello G, Mastorilli C. Why do some Children Get Sick with Recurrent Respiratory Infections? *Current Pediatric Reviews*. 2024; 20(3):203-215. DOI: 10.2174/1573396320666230912103056.
- 25.Asyiroh H, Setyoningrum RA, Fatmaningrum W, Utomo B. Risk Factors of Recurrent Upper Respiratory Tract Infection in Children Aged 3-60 Months at Primary Healthcare Centers (Puskemas) in Gresik. *Jurnal Respirasi*. 2021; 7(1):8-13. DOI: 10.20473/jr.v7-I.1.2021.8-13.
- 26.Fathmawati F, Rauf S, Indraswari BW. Factors related with the incidence of acute respiratory infections in toddlers in Sleman, Yogyakarta, Indonesia: Evidence from the Sleman Health and Demographic Surveillance System. *PLoS ONE*. 2021; 16(9):e0257881. DOI: 10.1371/journal.pone.0257881.
- 27.Schaad UB, Esposito S, Razi CH. (2016). Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 2016; 4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinfect.31039.
- 28.Voloshin OM. [A comprehensive assessment of postnatal risk factors associated with recurrent respiratory infections in preschool children]. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2023; 4:81-90. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/PP.2023.96.81.
- 29.Kansen HM, Lebbink MA, Mul J, van Erp FC, van Engelen M, de Vries E, Prevaes SMPJ, Le TM, van der Ent CK, Verhagen LM. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric Pulmonology*. 2020; 55:3168-3179. DOI: 10.1002/ppul.25042.
- 30.Nicolai A, Frassanito A, Nenna R, Cangiano G, Petrarca L, Papoff P, Pierangeli A, Scagnolari C, Moretti C, Midulla F. Risk Factors for Virus-induced Acute Respiratory Tract Infections in Children Younger Than 3 Years and Recurrent Wheezing at 36 Months Follow-Up After Discharge. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017; 36(2):179-183. DOI: 10.1097/INF.0000000000001385.
- 31.Zhou B, Niu W, Liu F, Yuan Y, Wang K, Zhang J, Wang Y, Zhang Z. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatric research*. 2021; 90(1):223-231. DOI: 10.1038/s41390-020-01233-4.
- 32.Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II, Osychniuk LM. [Family risk factors in the recurrent course of acute respiratory infections in children aged 2-5 years]. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023; 7:23-32. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2023.135.23.
- 33.Dietler D, Loss G, Farnham A, de Hoogh K, Fink G, Utzinger J, Winkler M. Housing conditions and respiratory health in children in mining communities: An analysis of data from 27 countries in sub-Saharan Africa. *Environmental Impact Assessment Review*. 2021; 89:106591. DOI: 10.1016/j.eiar.2021.106591.
- 34.Akand N, Sarkar PK, Alam J, Mollah AH, Kamruzzaman, Sarabontahura, Selim ASM, Rahman M, Debnath S. Anemia: A Risk Factor for Acute Lower Respiratory Tract Infection in Children under 5 years of age. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2020; 19(3):53-59. DOI: 10.9790/0853-1903115359.
- 35.Jayamanna U, Sampath Jayaweera JAA. Childhood Anemia and Risk for Acute Respiratory Infection, Gastroenteritis, and Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2023; 18(2):61-70. DOI: 10.1055/s-0042-1760237.

Article history:

Received: 08.08.2024

Revision requested: 15.08.2024

Revision received: 24.09.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

DETECTION OF SIGNIFICANT RISK FACTORS FOR RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN PRESCHOOL CHILDREN

^{1,2} Voloshin O. M., ¹ Marushko Yu. V., ³ Bilyk Yu. V., ^{3,4} Prystupa V. S., ² Osychniuk L. M.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine

³Rivne Regional Children's Hospital, Rivne, Ukraine

⁴Rivne City Children's Hospital, Rivne, Ukraine

ditlikar@ukr.net

Background. Most often, self-limited recurrent respiratory infections (RRI) are diagnosed among preschool children. On the one hand, these infections pose a significant burden on the healthcare system because of frequent visits to doctors and hospitalizations. At the same time, they have a significant negative impact on the socio-economic situation in countries, caused by parents' prolonged absence from work due to the need to care for frequently ill child.

Aim: to identify the most impactful factors contributing to the increased susceptibility of preschool children to self-limited RRI.

Materials and methods. A total of 45 children (21 boys and 24 girls) aged 1-6 years, undergoing inpatient treatment on acute respiratory infection (ARI) in Rivne children's hospitals, were involved in the clinical study. The number of ARI episodes during the previous year of their lives, the resistance index and 21 potential risk factors for self-limited RRI were taken into account. The statistical processing of the digital data was performed using IBM SPSS Statistics 28 licensed software with the calculation of the confidence interval for Spearman's rank correlation coefficient and odds ratio.

Results. Among the studied dichotomous risk factors for self-limited RRI, the following were the most significant in the observed preschool children: 1) urban residence; 2) presence of other children in a family who have/had a predisposition to RRI; 3) use of antibiotics for therapeutic purposes 3 or more times over the previous year; 4) passive exposure to tobacco smoke; 5) maternal smoking during the pregnancy resulting in the birth of the examined child. Overall, for 9 out of 20 dichotomous factors taken into consideration, the undeniable probability of their effect on children's susceptibility to frequent ARI was found. Also, binary logistic regression showed an association between lower blood hemoglobin concentrations and children belonging to the subgroup with more frequent ARI episodes. The proportion of this hematological indicator in the model presented was 51.7%.

Conclusion. There were no significant differences in the list of substantial risk factors for self-limited RRI between preschool children living in the eastern and western regions of Ukraine. The findings will be considered in the integrated prediction of preschoolers' increased susceptibility to frequent ARI episodes.

Key words: preschool children, recurrent respiratory infections, risk factors, comprehensive analysis.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПРОВАДЖЕННЯ ПСИХОЛОГІЧНИХ ІНСТРУМЕНТІВ У ШКОЛАХ ДЛЯ ПІДТРИМКИ ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я ШКОЛЯРІВ У ВОЄННИЙ ЧАС

Гозак С.В. <https://orcid.org/0000-0002-6379-7331>

Єлізарова О.Т. <https://orcid.org/0000-0002-2860-9059>

Станкевич Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-3998-3748>

Парац А.М. <https://orcid.org/0000-0003-4301-5336>

ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України, Київ, Україна

school_health@meta.ua

Актуальність. У 2022/2023 навчальному році за рекомендацією МОН України у загальноосвітніх навчальних закладах були впроваджені заходи щодо регулярного використання психологічних інструментів у навчальному процесі. Впровадження таких масштабних заходів потребує моніторингу на популяційному рівні, не тільки для оцінки ефективності, а й для пошуку шляхів удосконалення.

Ціль: оцінити вплив впровадження психологічних інструментів у навчальний процес на депресивні та тривожні прояви школярів під час воєнного стану.

Матеріали та методи. У кінці 2022/2023 та 2023/2024 навчальних років було проведено анкетування 3456 батьків школярів за допомогою опитувальників Q-RAPH та RCADS-25 у різних регіонах України. Шанси зниження розвитку тривожно-депресивних симптомів під впливом проведення "психологічних хвилинок" оцінювали за допомогою моделей логістичної регресії.

Результати. У 2023/2024 навчальному році відносно 2022/2023 інформованість батьків щодо проведення «психологічних хвилинок» знизилась в 1,9 разів ($p < 0,001$). При проведенні «психологічних хвилинок», шанси розвитку симптомів депресії у дітей шкільного віку були на 28,2% ($OR = 0,78$; $CI\ 0,61-0,99$) нижчими порівняно з відсутністю такого втручання. Шанси розвитку тривожних симптомів у учнів знижувались на 26,6% ($OR = 0,79$; $DI\ 0,57-1,08$).

Висновки. Використання психологічних методик під час навчання допомагає попередити розвиток депресивних проявів у дітей шкільного віку, проте все ще існує потреба в подальших дослідженнях щодо розробки підходів до зменшення симптомів тривоги. Результати цього дослідження сприятимуть розробці стратегій психологічної підтримки в освітніх закладах, особливо у складні часи, і підкреслюють важливість поточних досліджень у цій галузі.

Ключові слова: «психологічні хвилинки», інтервенції, школи, психологічні інструменти, ментальне здоров'я, школярі, війна.

Актуальність. Зростання розладів ментального здоров'я в останні десятиліття відбувається у всьому світі і депресивно-тривожні розлади за даними ВООЗ є суттєвою складовою загального тягаря захворювань [1,2], тому збереження психічного благополуччя дітей і підлітків є одним з основних завдань сьогодення. В Україні одним з провідних факторів ризику, який впливає на ментальне здоров'я дітей і підлітків є війна. Наукові дослідження свідчать, що збройні конфлікти є чинником, які негативно впливають на здоров'я дітей

через зміну архітектури мозку та нейроендокринної функції, що призводить до погіршення фізичного та психічного здоров'я протягом подальшого життя [4-5]. До того ж, ці фактори несуть небезпеку не тільки здоров'ю сьогодишнього покоління, а й мають серйозний трансгенераційний ефект через епігенетичні фактори впливу [6].

На сьогодні проведено декілька досліджень, які переконливо демонструють погіршення ментального здоров'я українських дітей та підлітків під впливом факторів війни. Дослі-

дження [7] свідчить про значне підвищення негативних емоцій у дітей після початку повномасштабного вторгнення порівняно з періодом до 24 лютого 2022 року. У дослідженні проведеному у 2023 році визначено, що більшість батьків школярів спостерігали у своїх дітей тривожно-депресивні симптоми [8]. Автори дослідження підкреслюють важливість впровадження профілактичних та освітніх програм, спрямованих на зниження рівня стресу у школярів. У рандомізованому дослідженні ментального здоров'я школярів м. Київ було встановлено, що кожна десята дитина мала межові та клінічні ознаки тривоги і кожна третя дитина мала клінічно значущі депресивні ознаки у 2022-2023 роках [9].

Результати останніх досліджень щодо підвищення стійкості дітей у військових конфліктах підкреслюють вирішальну роль, яку відіграють батьки, школа та ширший суспільний вплив. При цьому Nuttman-Shwartz O., 2019, підкреслює роль школи, як суттєвого джерела зниження рівня психологічного стресу дітей та підлітків під час війни [10]. Враховуючи значущий вплив факторів війни на здоров'я дітей, з метою стабілізації емоційного стану школярів та підвищення їх працездатності у 2022/2023 навчальному році за рекомендацією Міністерство освіти і науки (МОН) України у загальноосвітніх навчальних закладах (ЗНЗ) були впроваджені заходи щодо регулярного використання психологічних інструментів у навчальному процесі під назвою «психологічні хвилини» [11-12]. Ці заходи були продовжені й у 2023/2024 навчальному році, однак, ми не знайшли у доступних публікаціях оцінки ефективності використання цих інструментів для стабілізації емоційного стану дітей та підлітків. Між тим, впровадження таких масштабних заходів потребує моніторингу на популяційному рівні не тільки для оцінки ефективності, а й для пошуку шляхів удосконалення.

Ціль: оцінити вплив впровадження психологічних інструментів у навчальний процес на депресивні та тривожні прояви школярів під час воєнного стану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У кінці 2022/2023 та 2023/2024 навчальних років ми провели опитування батьків школярів щодо впровадження «психологічних хвилин» у навчальних закладах, де навчаються їх діти і проаналізували особливості депресивних та тривожних проявів у цих дітей за шкалою RCADS-P-25 [13-14]. Анкетування проводилось онлайн і було частиною дослідження «Самопочуття та життєдіяльність українців під час війни», яке виконувалось в рамках НДР «Гігієнічна оцінка особливостей життєдіяльності дітей і підлітків в умовах сучасних викликів» № держреєстрації 0123U100968. Дослідження було схвалене на засіданні комітету з медичної етики ДУ «Інститут громадського здоров'я НАМН України» (протокол №1 від 28.02.2022 р.) і відповідало встановленим стандартам Гельсінкської декларації. Школи були вибрані за допомогою генератора випадкових чисел і посилання на онлайн опитування було поширене у батьківських групах за допомогою територіальних департаментів освіти. Також посилання на опитувальник були опубліковані на сторінці Facebook ДУ «Інститут громадського здоров'я ім.О.М.Марзєєва НАМНУ». Батьки ознайомились з інформацією про дослідження і підписали інформовану згоду. Було проаналізовано 3456 анкет від батьків школярів від 6 до 18 років. Середній вік дітей становив $11,1 \pm 0,1$ років.

Батькам ставилось питання «Чи проводяться під час уроків «психологічні хвилини» (наприклад, дихальні вправи, вправи на розслаблення, арт-терапія)?» з варіантами відповідей «так, ні, не знаю».

Окрім цього питання, батьки відповідали на низку питань щодо демографічних (стать, вік, клас навчання, місце проживання (міська/сільська місцевість), наявність хронічних захворювань), антропометричних (зріст, вага) показників та особливостей міграції (не переїжджали через бойові дії, переїжджали, але повернулись, внутрішньо переміщені особи (ВПО) та виїхали за кордон) і форми навчання (очна, дистанційна, змішана). Для оцінки гармонійності фізичного розвитку був розрахований ін-

декс маси тіла (ІМТ) та оцінений за методикою ВООЗ для хлопців та дівчат різного віку.

Для визначення ефективності застосування психологічних хвилюнок під час навчання для стабілізації емоційного стану дітей, ми побудували три моделі логістичної регресії з депресивними, тривожними та тривожно-депресивними симптомами учнів у якості залежної змінної (0=немає тривожно-депресивних симптомів; 1=є тривожно-депресивні симптоми) і змінними стать, вік, індекс маси тіла, хронічні захворювання, особливості міграції, форма навчання та проведення «психологічних хвилюнок» у якості предикторів. При включенні змінної «проведення психологічних хвилюнок» враховували тільки відповіді батьків «Так» і «Ні», а відповідь «Не знаю» не враховувалась. Розрахунки проводились за допомогою IBM SPSS Statistics, version 26.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні були включені анкети від 1542 батьків дітей, які навчаються у 1-4 класах, 1635 батьків дітей 5-9 класів і 279 батьків старшокласників (табл.1). Співвідношення хлопці:дівчата статистично не відрізнялось за віковими групами ($p>0,1$). Відмінності ІМТ

відповідали віковим особливостям розвитку ($F=61,9$; $p<0,001$).

Особливості фізичного здоров'я школярів, місця їх проживання та міграції представлені в табл.2. Зі слів батьків хронічні захворювання були у $35,3\pm0,8\%$ дітей. У містах проживало $85,2\pm0,6\%$. При цьому не переїздили у зв'язку з війною $48,2\pm0,9\%$ і повернулись на попереднє місце проживання $36,2\pm0,8\%$ респондентів, частка внутрішньо переміщених осіб становила $9,9\pm0,5\%$, за кордоном знаходились $5,7\pm0,4\%$ осіб. За наявністю хронічних захворювань та місцем проживання вибірки 2022/2023 і 2023/2024 н.р. статистично не відрізнялись ($p>0,1$), але було визначено відмінності щодо міграції ($p<0,05$) у учнів 5-11 класів.

В таблиці 3 представлені особливості оцінки вираженості тривожно-депресивних проявів школярів. Як бачимо з даних таблиці, у кінці 2023/2024 навчального року, частка школярів як з тривожними, так і з депресивними проявами значуще знизилась у всіх вікових групах ($p<0,001$).

Під час опитування наприкінці 2022/2023 навчального року $63,6\pm1,2\%$ батьків зазначили, що знають про те, що у класі, де навчається дитина, проводяться «психологічні хвилинки», $24,7\pm1,1\%$ вказали, що не прово-

Таблиця 1
Демографічно-антропометричні характеристики вибірки, 2023-2024 рр

Навчальний рік	Вікові групи	Стать дитини				ІМТ, кг/м2	
		Хлопці		Дівчата		Хлопці	Дівчата
		n	%	n	%	%±m	%±m
2022/2023	1-4 кл	408	50,8	395	49,2	17,2±0,1	16,8±0,1
	5-9 кл	430	52,8	384	47,2	19,8±0,2	19,1±0,2
	10-11 кл	87	51,2	83	48,8	20,9±0,3	20,2±0,3
	1-11 кл	925	51,8	862	48,2	18,8±0,1	18,1±0,1
2023/2024	1-4 кл	394	53,3	345	46,7	17,1±0,2	16,2±0,1
	5-9 кл	407	49,6	414	50,4	20,2±0,2	18,8±0,2
	10-11 кл	50	45,9	59	54,1	21,5±0,5	20,4±0,4
	1-11 кл	851	51,0	818	49,0	18,8±0,2	17,8±0,1
Вся вибірка		1776	51,4	1680	48,6	18,8±0,1	18,0±0,1

Таблиця 2

Розподіл вибірки за наявністю хронічних захворювань, місця проживання та особливостями міграції, %

Вікові групи	Навчальний рік	Хронічні захворювання	Місто	Міграція			
				Ні	ВПО	За кордоном	Повернулись
1-4 кл	2022/2023	27,9±1,6	86,3±1,2	38,9±1,7	11,1±1,1	9,0±1,0	41,0±1,7
	2023/2024	31,0±1,7	85,4±1,3	50,2±1,8	7,0±0,9	1,5±0,4	41,3±1,8
	Всього	29,4±1,2	85,8±0,9	44,3±1,3	9,2±0,7	5,4±0,6	41,1±1,3
5-9 кл	2022/2023	37,9±1,7	84,8±1,3	38,0±1,7	11,9±1,1	9,4±1,0	40,7±1,7
	2023/2024	39,2±1,7	83,4±1,3	65,1±1,7	9,3±1,0	1,7±0,5	23,9±1,5
	Всього	38,5±1,2	84,1±0,9	51,6±1,2	10,6±0,8	5,5±0,6	32,3±1,2
10-11 кл	2022/2023	46,4±3,8	89,4±2,4	42,4±3,8	12,4±2,5	11,8±2,5	33,5±3,6
	2023/2024	51,4±4,8	87,2±3,2	59,6±4,7	7,3±2,5	3,7±1,8	29,4±4,4
	Всього	48,4±3,0	88,5±1,9	49,1±3,0	10,4±1,8	8,6±1,7	31,9±2,8
Вся вибірка		35,3±0,8	85,2±0,6	48,2±0,9	9,9±0,5	5,7±0,4	36,2±0,8

Таблиця 3

Особливості ментального здоров'я школярів, %, 2023-2024 рр

Вікові групи	Навчальний рік	Частка школярів								
		Депресивні симптоми			Тривожні симптоми			Тривожно-депресивні симптоми		
		n	%	m	n	%	m	N	%	m
1-4 кл	2022/2023	145	23,9	1,7	64	10,6	1,2	108	17,8	1,6
	2023/2024	70	13,5	1,5	43	8,3	1,2	58	11,2	1,4
	Всього	215	19,1	1,2	107	9,5	0,9	166	14,8	1,1
5-9 кл	2022/2023	236	30,4	1,7	104	13,4	1,2	158	20,4	1,4
	2023/2024	151	18,4	1,4	76	9,3	1,0	95	11,6	1,1
	Всього	387	24,2	1,1	180	11,3	0,8	253	15,8	0,9
10-11 кл	2022/2023	52	31,1	3,6	28	16,8	2,9	40	24,0	3,3
	2023/2024	29	26,6	4,2	17	15,6	3,5	23	21,1	3,9
	Всього	81	29,4	2,7	45	16,3	2,2	63	22,8	2,5
1-11 кл	2022/2023	433	28,0	2,2	196	12,7	0,8	306	19,8	1,0
	2023/2024	250	17,3	1,0	136	9,4	0,8	176	12,2	0,9
	Всього	683	22,8	0,8	332	11,1	0,6	482	16,1	0,7
χ^2		32,0			48,6			8,1		
p		0,001			0,001			0,004		

дяться, а $11,7 \pm 0,8\%$ батьків не знали про такий захід. Відповіді батьків наприкінці 2023/2024 навчального року достовірно відрізнялись від отриманих у попередньому році ($\chi^2=357,9$; $p<0,001$). Ствердну відповідь щодо проведення «психологічних хвилинок» у кінці 2023/2024 н.р. дало $34,0 \pm 1,2\%$ батьків, $29,4 \pm 1,1\%$ батьків вказали, що «психологічні хвилинки» не проводяться і $36,6 \pm 1,2\%$ повідомили, що не знають про такі підходи.

Як у 2022/2023, так і у 2023/2024 навчальних роках не було визначено статистично значущих відмінностей відповідей батьків в залежності від статі дитини ($p>0,4$) та місцевості (місто/село) проживання ($p>0,1$), тому ми не наводимо ці дані. Проте, зі слів батьків, було визначено відмінності щодо проведення «психологічних хвилинок» в залежності від класу навчання ($r=0,23$; $p<0,001$). На рис.1 представлені відповіді батьків щодо проведення «психологічних хвилинок» за класами навчання.

Також були визначені відмінності щодо інформованості батьків учнів різних вікових груп. Так, наприкінці 2023/2024 навчального року $79,9 \pm 1,5\%$ батьків учнів 1-4 класів, $53,6 \pm 1,8\%$ батьків учнів 5-9 класів і $36,6 \pm 4,0\%$ батьків старшокласників повідомили, що знають про те, що «психологічні хвилинки» проводились під час навчання їх дітей. Однак, не мали інформації про такі підходи $9,1 \pm 1,1\%$ батьків учнів молодших класів, $11,9 \pm 1,2\%$ батьків середніх класів і $22,5 \pm 3,5\%$ старшокласників. Ці результати були статистично достовірними ($\chi^2=168,5$; $p<0,001$). Наприкінці 2023/2024 навчального року порівняно з

2022/2023, частка батьків, що не мали інформації про застосування психологічних інструментів для стабілізації емоційного стану їх дітей у школах підвищилась в 4,0 разів серед батьків дітей 1-4 класів ($\chi^2=165,7$; $p<0,001$), у 3,1 разів серед батьків дітей 5-9 класів ($\chi^2=199,5$; $p<0,001$) і в 1,8 разів серед батьків старшокласників ($\chi^2=17,2$; $p<0,001$).

Встановлені відмінності щодо інформованості батьків в залежності від форми навчання школярів ($\chi^2=76,4$; $p<0,001$). Наприкінці 2022/2023 н.р. при дистанційній формі навчання $48,2 \pm 2,8\%$ батьків знали про проведення «психологічних хвилинок», а при очній і змішаній формі – $68,4 \pm 1,7\%$ і $66,4 \pm 2,2\%$ відповідно (табл.4). У цей період, батьки не мали інформації про проведення такого заходу у $13,9 \pm 1,2\%$ випадках при очній формі навчання, у $10,1 \pm 1,7\%$ при дистанційній та $9,0 \pm 1,4\%$ при змішаній. У 2023/2024 н.р. спостерігались інші тенденції щодо інформованості батьків. Так, про проведення «психологічних хвилинок» знали $37,0 \pm 1,4\%$ респондентів при очній формі навчання, $30,3 \pm 3,6$ при дистанційній і $26,1 \pm 2,3\%$ при змішаній. Не володіли інформацією $37,4 \pm 1,4\%$ та $35,4 \pm 2,5\%$ батьків при очній та змішаній формі навчання відповідно і $33,9 \pm 4,4\%$ при дистанційній (табл.4). Відмінності між групами також були статистично достовірні ($\chi^2=28,7$; $p<0,001$).

Встановлено, що частки дітей з тривожно-депресивними симптомами при проведенні «психологічних хвилинок» були достовірно нижчими, ніж у групі дітей, де такі заходи не впроваджувались і у групі дітей, де батьки не

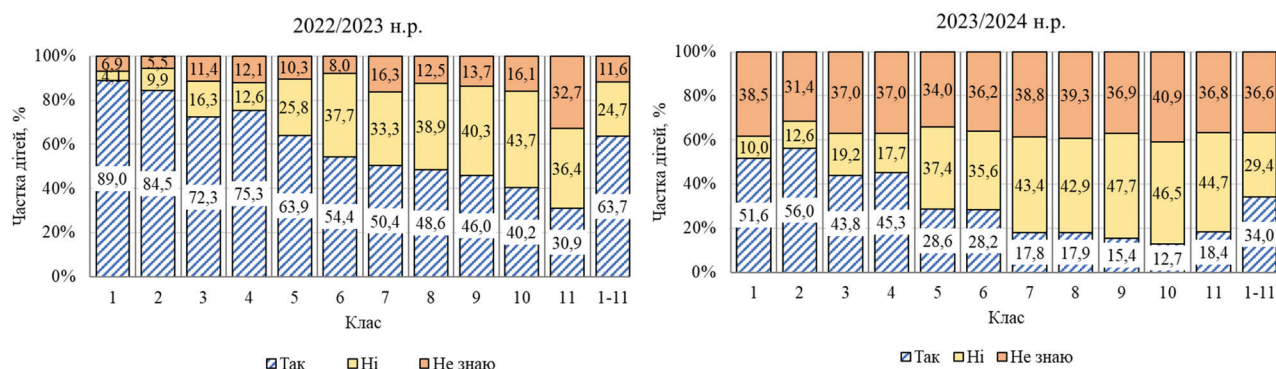


Рис. 1. Відповіді батьків щодо проведення «психологічних хвилинок» за класами навчання, 2023-2024 рр., %

Таблиця 4

**Інформованість батьків щодо проведення «психологічних хвилинок»
при різних формах навчання, %**

Навчальний рік	ФН	Чи знаєте ви про проведення «психологічних хвилинок»?								
		Так			Ні			Не знаю		
		n	%	m	n	%	m	n	%	m
2022/2023 $\chi^2=76,4$; $p<0,001$	очне	536	68,4	1,7	139	17,7	1,4	109	13,9	1,2
	дистанційне	158	48,2	2,8	137	41,8	2,7	33	10,1	1,7
	змішане	295	66,4	2,2	109	24,6	2,0	40	9,0	1,4
	Всього	989	63,6	1,2	385	24,7	1,1	182	11,7	0,8
2023/2024 $\chi^2=28,7$; $p<0,001$	очне	426	37,0	1,4	295	25,6	1,3	430	37,4	1,4
	дистанційне	49	30,3	3,6	58	35,8	3,8	55	33,9	3,7
	змішане	93	26,1	2,3	137	38,5	2,6	126	35,4	2,5
	Всього	568	34,0	1,2	490	29,4	1,1	611	36,6	1,2

мали такої інформації ($\chi^2=8,6$; $p=0,014$ і $\chi^2=9,6$; $p=0,008$ у 2023 та 2024 рр. відповідно). При цьому частки дітей з порушеннями ментального здоров'я між останніми двома групами статистично не відрізнялись, хоча частка дітей з тривожно-депресивними проявами була дещо вищою в групі дітей, де «психологічні хвилинки» не проводились ($p>0,1$). У табл.5 представлені отримані результати.

Побудована модель шансів розвитку депресивних симптомів правильно прокласифікувала 78,1% спостережень. Предиктори «стать» та «місце проживання» у цій моделі були незначущими, а інші змінні впливали на шанси розвитку депресивних симптомів. Визначено, що шанси розвитку депресивних проявів у школярів при застосуванні «психологічних хвилинок» були нижчими на 28,2% ($OR=0,78$; ДІ 0,61-0,99), ніж при відсутності такого заходу при інших рівних умовах. Найбільший вплив на розвиток депресивних симптомів під час війни мали хронічні захворювання і шанси розвитку депресивних симптомів підвищувались при наявності хронічних захворювань в 2,6 разів ($OR=2,59$; ДІ 2,09-3,22). У дітей ВПО шанси розвитку депресивних симптомів були вищими втричі ($OR=3,38$; ДІ 3,02-3,78).

При проведенні «психологічних хвилинок» шанси розвитку тривожних симптомів у учнів знижувались на 26,6% ($OR=0,79$; ДІ 0,57-1,08) порівняно з їх ровесниками, у яких «психологічні хвилинки» не проводились, але отримані розрахунки не були статистично достовірними для цієї змінної, хоча модель правильно класифікувала 89,3% випадків. Для моделі були значущими змінні «навчальний рік» та «ІМТ».

Оскільки, наприкінці 2023/2024 навчального року кожна десята дитина мала одночасно і тривожні, і депресивні симптоми ми розраховували модель логістичної регресії також для цієї групи дітей. Правильно прокласифіковано 84,1% випадків. Визначено, що шанси розвитку тривожно-депресивних проявів у школярів були нижчими на 33,3% при застосуванні «психологічних хвилинок» ($OR=0,75$; ДІ 0,57-0,99), ніж без них. Значущими у цій моделі також були змінні «навчальний рік», «ІМТ» та «особливості міграції». Зокрема, розвиток тривожно-депресивних симптомів у дітей ВПО також був вищим втричі порівняно з іншими групами дослідження ($OR=3,58$; ДІ 3,17-4,04).

Підсумовуючи отримані результати можна відмітити, що у кінці 2023/2024 навчального року частка дітей та підлітків з симптомами

Таблиця 5

Розподіл вибірки за роком спостереження та інформованістю батьків щодо проведення «психологічних хвилинок», 2022/2023-2023/2024 навчальні роки

Навчальний рік	Проведення психологічних хвилинок	Оцінка тривожно-депресивних проявів					
		Норма			Тривожно-депресивні симптоми		
		n	%	m	n	%	m
2022/2023	Так	828	83,4	1,2	165	16,6	1,2
	Ні	296	76,7	2,2	90	23,3	2,2
	Не знаю	145	79,7	3,0	37	20,3	3,0
	Всього	1269	81,3	1,0	292	18,7	1,0
2023/2024	Так	519	91,4	1,2	49	8,6	1,2
	Ні	418	85,3	1,6	72	14,7	1,6
	Не знаю	542	88,7	1,3	69	11,3	1,3
	Всього	1479	88,6	0,8	190	11,4	0,8
Вся вибірка		2748	85,1	0,6	482	14,9	0,6

тривоги і депресії достовірно знизилась порівняно з 2022/2023 навчальним роком. Це може бути пов'язано як з адаптацією до стресових умов, так і вказувати на резильєнтність дітей або звикання до стресових умов. Кожна з цих стратегій має свої як позитивні так і негативні особливості, а також наслідки для подальшого життя, тому для формування практичних рекомендацій необхідним є визначення індивідуальних стратегій, які допомагають дітям краще справлятися з емоційними труднощами, пов'язаними з війною. Проведення таких досліджень є запорукою правильного і ефективного планування подальших втручань. Привертають увагу як високі показники тривоги і депресії у дітей ВПО, так і низький рівень інформованості батьків у цих групах, які мають додаткові стресові фактори у зв'язку з адаптацією у нове для себе середовище [15-16], що визначає цих дітей як цільову групу для психологічних втручань.

Отримані результати свідчать про те, що застосування психологічних інструментів у навчальному процесі, можуть бути ефективними у зменшенні депресивних проявів у дітей в умовах війни. Водночас, відсутність зна-

чущої різниці в шансах розвитку тривожних проявів може вказувати на те, що хоча тенденція до зниження шансів розвитку симптомів тривоги під впливом психологічних втручань під час навчального процесу є, цих втручань недостатньо. Тобто, для зниження тривоги, можливо, необхідно застосовувати інші психологічні інструменти або використовувати більш інтенсивні втручання і це питання потребує додаткових досліджень. Особливо це стосується навчання учнів підліткового віку, для яких, можливо, необхідно розробляти окремі програми з урахуванням особливостей їх розвитку.

Зважаючи на те, що третина батьків не була проінформована щодо застосування психологічних інструментів під час навчання їх дітей і серед батьків переселенців ця частка сягала 50%, варто звернути увагу на підвищення обізнаності батьків щодо інтеграції психологічних інструментів у навчальний процес для закріплення знань і звичок, набутих учнями під час уроків, а також покращення ментального благополуччя батьків, що сприятиме у тому числі і кращому сімейному спілкуванню. Також, враховуючи багатокomпонентну

біопсихосоціальну модель здоров'я, школам рекомендується акцентувати увагу батьків щодо переваг регулярних фізичних вправ і повноцінного харчування для психічного благополуччя родини. А також, бажано заохочувати школярів брати участь у громадських та групових заходах незалежно від формату навчання, оскільки спілкування та соціальна підтримка значно впливають на психічне здоров'я [17].

ВИСНОВКИ

Застосування психологічних інструментів під час навчального процесу є ефективним засобом профілактики розвитку депресивних та тривожно-депресивних симптомів у школярів. Поряд з цим, отримані результати свідчать про необхідність перегляду підходів до впровадження програм психологічної підтримки у загальноосвітніх навчальних закладах у напрямку пошуку ефективних втручань, які спрямовані на зниження тривожних проявів у учнів. Результати цього дослідження будуть корисними для розробки подальших стратегій психологічної підтримки в освітніх закладах під час війни і підкреслюють важливість продовження досліджень у цьому напрямку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження виконане у рамках НДР «Гігієнічна оцінка особливостей життєдіяльності дітей і підлітків в умовах сучасних викликів» № держреєстрації 0123U100968.

REFERENCES

1. Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific brief, 2 March Geneva: World Health Organization; 2022. 11p. Available on: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1
2. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021 Nov;398(10312):1700–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
3. Attanayake V, McKay R, Joffres M, Singh S, Burkle F, Mills E. Prevalence of mental disorders among children exposed to war: a systematic review of 7,920 children. *Medicine, Conflict and Survival*. 2009 Jan;25(1):4–19. DOI: 10.1080/13623690802568913
4. Kadir A, Shenoda S, Goldhagen J. Effects of armed conflict on child health and development: A systematic review. Das JK, editor. *PLoS ONE*. 2019 Jan 16;14(1):e0210071. DOI: 10.1371/journal.pone.0210071
5. Trifu SC, Trifu AC, Aluaş E, Tătaru MA, Costea RV. Brain changes in depression. *Rom J Morphol Embryol*. 2020 Dec 30;61(2):361–70. DOI: 10.47162/RJME.61.2.06
6. Cunningham AM, Walker DM, Nestler EJ. Paternal transgenerational epigenetic mechanisms mediating stress phenotypes of offspring. *Eur J of Neuroscience*. 2021 Jan;53(1):271–80. DOI: 10.1111/ejn.14582
7. Danylenko GM, Strashok LA, Sydorenko TP, Isakova MY, Zavelya EM, Vodolazhskiy ML. Peculiarities of the psychological state of internally displaced school-age children and adolescents in war conditions. *MPU*. 2023 May 28;(4(132)):51–5. DOI: 10.15574/SP.2023.132.51.
8. Kotsur N, Tovkun L, Kotsur N, Tovkun L. Assessing the impact of stress factors of the educational process on psychosomatic health of schoolchildren in the conditions of the Russo-Ukrainian war. *SetS*. 2023 Dec 12;2(2):8–21. DOI: 10.69587/ss/2.2023.08

9. Hozak SV, Yelizarova OT, Stankevych TV, Parats AM, Lebedynets NV. Association between lifestyle and mental health of Kyiv children in the second year of the war. *Dovkil Zdor.* 2024 Mar;(1 (110)):18–25. DOI: 10.32402/dovkil2024.01.018
10. Nuttman-Shwartz O. The Moderating Role of Resilience Resources and Sense of Belonging to the School Among Children and Adolescents in Continuous Traumatic Stress Situations. *The Journal of Early Adolescence.* 2019 Nov;39(9):1261–85. DOI: 10.1177/0272431618812719
11. «Pro instruktyvno-metodychni rekomendatsii shchodo orhanizatsii osvithnoho protsesu ta vykladannia navchalnykh predmetiv/intehrovanykh kursiv u zakladakh zahalnoi serednoi osvity u 2022/2023 navchalnomu rotsi». Letter of the Ministry of Education and Science № 1/9530-22 Data 19.08.2022. [in Ukrainian] Available on: https://osvita.ua/legislation/Ser_osv/87596/
12. «Pro instruktyvno-metodychni rekomendatsii shchodo vykladannia navchalnykh predmetiv/intehrovanykh kursiv u zakladakh zahalnoi serednoi osvity u 2023/2024 navchalnomu rotsi». Letter of the Ministry of Education and Science № 1/13749-23 Data 12.09.2023. [in Ukrainian] Available on: https://osvita.ua/legislation/Ser_osv/89974/
13. Ebesutani C, Chorpita BF, Higa-McMillan CK, Nakamura BJ, Regan J, Lynch RE. A psychometric analysis of the Revised Child Anxiety and Depression Scales--parent version in a school sample. *J Abnorm Child Psychol.* 2011 Feb;39(2):173–85. DOI: 10.1007/s10802-010-9460-8
14. Yelizarova OT, Hozak SV, Stankevych TV, Parats AM, Yelizarov VO . Validity and reliability assessment of the RCADS-P-25 in the ukrainian population. *Dovkil Zdor.* 2024 Aug;(3 (112)):10–6. [in Ukrainian] DOI: 10.32402/dovkil2024.03.010
15. Maruta NO, Panko TV, Kalenska GYu, Kolyadko SP, Yavdak IO, Volkova SO. Faktory psykhichnoi travmatyzatsii u vnutrishno peremishchenykh osib: yikh struktura ta dynamika u chasi. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny.* 2020 May 6;(1):120–7. [in Ukrainian] DOI: 10.11603/1811-2471.2020.v.i1.11079
16. Nedostup IS, Han RZ, Kocherha ZR, Lotovska TV, Glovyak VG, Fedyshyn LL. STRESS IN CHILDREN OF INTERNALLY DISPLACED PERSONS AND WAYS OF OVERCOMING IT. *Scientific and practical journal.* 2023 Dec 10;223–9. DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.223
17. Hozak SV, Yelizarova OT, Stankevych TV, Parats AM. Rol vplyvu informatsiinoho navantazhennia ta sotsialnoi pidtrymky na rozvytok tryvozhykh i depresyvykh proiaviv u naselennia Ukrainy pid chas viiny. In: *Aktualni problemy profilaktychnoi medytsyny ta medychnoi ekolohii : zbirnyk materialiv naukovo-praktychnoi konferentsii.* Liha-Pres. 2024 May 22–23:26–31. [in Ukrainian] DOI: 10.36059/978-966-397-385-2-4

Article history:

Received: 11.09.2024

Revision requested: 14.09.2024

Revision received: 27.11.2024

Accepted: 25.11.2024

Published: 30.12.2024

THE EFFECTIVENESS OF IMPLEMENTING PSYCHOLOGICAL TOOLS IN SCHOOLS TO SUPPORT THE MENTAL HEALTH OF STUDENTS DURING WARTIME

Hozak S.V., Yelizarova O.T., Stankevych T.V., Parats A.M.

State Institution «Marzieiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» Kyiv, Ukraine

school_health@meta.ua

Background. In the 2022/2023 academic year, the Ministry of Education of Ukraine recommended the regular incorporation of psychological tools in the educational process in schools. Monitoring such extensive measures at the population level is essential to assess their effectiveness and identify areas for improvement.

Aim: the study aimed to evaluate the impact of implementing psychological tools in the educational process on depressive and anxiety symptoms in school-age children during martial law.

Materials and methods. At the end of the 2022/2023 and 2023/2024 academic years, 3,456 parents of school-age children in different regions of Ukraine were surveyed using the Q-RAPH and RCADS-25 questionnaires. The chances of reducing the development of anxiety and depressive symptoms under the influence of new approaches were assessed using logistic regression models.

Results. In the 2023/2024 academic year, relative to 2022/2023, parents' awareness of such intervention decreased by 1.9 times ($p < 0.001$). It was found that implementing "psychological minutes" decreased the likelihood of school-aged children developing symptoms of depression by 28.2% (OR=0.78; CI 0.61-0.99) compared to no intervention. The chances of developing anxiety symptoms decreased by 26.6% (OR=0.79; CI 0.57-1.08).

Conclusion. Implementing psychological tools during education helps prevent the development of depressive symptoms in school-age children, but further research is needed on approaches to reducing anxiety symptoms. This study's results will contribute to developing psychological support strategies in educational institutions, especially during difficult times, and highlight the importance of current research in this area.

Key words: "psychological minutes," interventions, schools, psychological tools, mental health, school-age children, war.

ПАРОДОНТАЛЬНИЙ СТАТУС ХВОРИХ З РІЗНИМ СТАВЛЕННЯМ ДО КОМПЛАЄНСА ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТИТА

Лахтін Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-5055-3162>

Кузенко Є.В. <https://orcid.org/0000-0003-3985-8912>

Галич Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-8454-6427>

Циганок О.В. <https://orcid.org/0000-0002-5442-1922>

Москаленко П.О. <https://orcid.org/0000-0003-3207-4146>

Навчально – науковий медичний інститут Сумського державного університету, Суми, Україна

y.lahtin@med.sumdu.edu.ua

Актуальність. Дотримання комплаєнса пародонтальної терапії може позитивно або негативно вплинути на початок або прогресування захворювання пародонту. Нерегулярна підтримуюча терапія зумовлює вищі показники рецидиву пародонтиту порівняно з пацієнтами, які регулярно дотримуються режиму лікування.

Ціль: встановлення зв'язку пародонтального статусу з дотриманням хворими комплаєнса лікування генералізованого пародонтиту та з'ясування можливих причин його порушення.

Матеріали та методи. Обстежено стан тканин пародонта 104 хворих на генералізований пародонтит II ступеня тяжкості, хронічного перебігу у віці 35-44 років за загальноприйнятою методикою. Визначали пробу Шиллера-Пісарєва, йодне число Свракова, глибину пародонтальних кишень, індекс РМА, комплексний пародонтальний індекс, кровоточивість ясен, гігієнічний індекс за Федоровим-Володкіною в перше відвідування, через 3, 6, 9 і 12 місяців. Проводили базову і підтримуючу пародонтальну терапію. Всі пацієнти заповнювали розроблений нами опитувальник при кожному повторному візиті.

Результати. Через 3 місяці після базового лікування стан тканин пародонта був значно кращим, відмічалось статистично значуще покращення по всім показникам. Через 6 місяців стан пародонта погіршився. У 11 з 58 хворих (19%) відмічали загострення запального процесу, але більшість показників пародонтального статусу були кращими за показники первинного огляду. Через 9 місяців відмічали погіршення стану тканин пародонта за всіма показниками, вони не мали статистично значущої різниці з показниками при первинному огляді, до базової пародонтальної терапії. У 14 з 80 осіб (17,5%) було загострення запального процесу. Через 12 місяців пародонтальний статус був значно гіршими за попередній термін і майже наближався до рівня при первинному огляді. Загострення запального процесу в тканинах пародонта реєстрували у 23 з 94 (24,5%) хворих. Регулярність візитів хворими для підтримуючої пародонтальної терапії, була вкрай незадовільною. Так, після базової пародонтальної терапії з 104 хворих на підтримуючу терапію з'явилося через 3 місяці 34 (32,7%), 6 місяців – 58 (55,8%), 9 місяців – 80 (85,1%), 12 місяців – 94 (90,4%) осіб. Результати опитування за першим блоком питань свідчать, що всім хворим надавали інформацію про його хворобу, лікування та рекомендації щодо гігієнічного догляду за ротовою порожниною. Проте, від 3,4% до 15% хворим інформація про його хворобу була незрозуміла або частково зрозуміла. Інформація лікаря щодо лікування пародонтиту була частково зрозуміла 15-17,6% пацієнтам. Не розуміли або частково розуміли рекомендації лікаря щодо гігієнічного догляду за ротовою порожниною 2,5-4,3% хворих. Аналіз відповідей на другий блок питань свідчив, що від 41,4% до 63,8% хворих не дотримувались запланованих візитів до лікаря, 3,4–29,4% - не виконували або частково виконували призначення лікаря, 10,3–14,9% - частково дотримувались гігієнічного догляду за ротовою порожниною.

Висновки. Отже, порушення хворими комплаєнса лікування генералізованого пародонтиту призводить до погіршення їх пародонтального статусу. Причинами порушення комплаєнса лікування пародонтиту можуть виступати фактори, обумовлені діями як лікаря, так і пацієнта.

Ключові слова: стоматологія, пародонт, пародонтит, періодонтальна зв'язка – щілина, комплаєнс.

Актуальність. Поширеність захворювань тканин пародонту серед населення різних країн досить висока, в тому числі і в Україні [1, 2, 3, 4]. Останнім часом більше уваги приділяється оцінці ризику виникнення пародонтиту, тому що першим і раннім етіологічним чинником захворювання та його прогресування є поширений серед населення гінгівіт [5]. Як і будь-яке хронічне захворювання, пародонтит піддається лікуванню, яке призупиняє прогресування захворювання, але не усуває його, тому підтримка здоров'я тканин пародонта вимагає постійного усунення накопичення бактерій на зубах і яснах на рівні періодичної професійної допомоги [6].

Для пацієнтів із пародонтитом регулярна підтримуюча пародонтальна терапія знижує ризику втрати зубів, зберігає зуби довше, ніж нерегулярна [7]. Рівень дотримання пародонтальної терапії та призначень лікаря для підтримки здоров'я пародонта (також в літературі називається «прихильністю») може позитивно або негативно вплинути на початок або прогресування захворювання пародонту [8]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала вичерпну доповідь під назвою «Прихильність до довготривалої терапії: докази для дій», в якій дала визначення змісту прихильності до тривалої терапії як «наскільки поведінка людини (прийом ліків, дотримання дієти та/або зміна способу життя) відповідає узгодженим рекомендаціям медичного працівника» [9].

В даний час лікування пародонтиту не завжди є успішним через низку аспектів, в тому числі і при порушенні комплаєнса лікування, недотриманні пацієнтом планових візитів [8]. Нерегулярне притримування режиму лікування зумовлює вищі показники рецидиву пародонтиту порівняно з пацієнтами, які регулярно його додержуються [10].

Найважливішим є те, що пацієнт мусить активно слідувати рекомендаціям стоматолога. Успіх лікування значною мірою залежить від готовності хворого придержуватись рекомендацій лікаря та систематичності відвідування клініки [11]. Тривалість підтримуючої пародонтальної допомоги і її систематичність

визначається як фактор ризику втрати зубів [12]. Виконання лікарем комплаєнса ведення пародонтологічного хворого призводить до зменшення зубного нальоту та кровоточивості ясен під час зондування, а також потенційного уповільнення або зупинки прогресування захворювання [6].

Результати досліджень вказують на неприпустимий відсоток пацієнтів, які припиняють підтримуючу пародонтальну терапію [6]. Припинення терапії чи порушення її плану може бути обумовлено і стоматологічною фобією, яка спричиняє прогресування захворювання та погіршення клінічних результатів, оскільки пародонтологічна допомога надається вже на пізніх стадіях хвороби і потребує більш інвазивного лікування [13]. Запущені ураження тканин пародонта зазвичай пов'язані зі зниженим дренажем глибокої пародонтальної кишені, викликають швидке руйнування тканин, що може поставити під загрозу прогноз зубів і є однією з найчастіших причин для їх видалення [14].

Отже, комплаєнс, прихильність і наполегливість пацієнта є найважливішими для довгострокового успіху пародонтальної терапії [6]. Причинами недостатнього ставлення пацієнтів до комплаєнса лікування пародонтита можуть виступати різні фактори, які обумовлені діями як з боку лікаря, так і самого пацієнта. В доступній літературі ми не знайшли даних про залежність пародонтального статусу пацієнтів від причин їх недостатньої прихильності до лікування пародонтиту.

Ціль: встановлення зв'язку пародонтального статусу з дотриманням хворими комплаєнса лікування генералізованого пародонтиту та з'ясування можливих причин його порушення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 104 хворих (46 – чоловіків і 58 жінок) у віці 35-44 років. Усі пацієнти мали II ступінь тяжкості генералізованого пародонтиту, хронічного перебігу. Обстеження включало збір анамнезу, визначення пародонтального статусу за загальноприйнятою методикою в перше відвідування, через 3, 6, 9 і 12

місяців [15]: глибина пародонтальних кишень (ПК), якісна проба Шилера-Пісарєва, йодне число Свракова (ЙЧС), індекс РМА у модифікації Парма, комплексний пародонтальний індекс (КПІ), кровоточивість ясен (РВІ), гігієнічний індекс за Федоровим-Володкіною. Для встановлення ступеня тяжкості процесу проводили ортопантомографічне дослідження в перше відвідування. При діагностиці захворювань пародонта і формулюванні діагнозу додержувались рекомендованої тематики захворювань (Данилевський М.Ф., Борисенко А.В., 2000) [16].

До початку медикаментозної терапії велику увагу приділяли гігієнічному стану ротової порожнини. З хворими проводили бесіду про дотримання гігієни ротової порожнини, навчання пацієнтів, давали рекомендації щодо методів і засобів гігієнічного догляду. Базову терапію починали з професійної гігієни ротової порожнини і усунення місцевих подразнюючих факторів: видаляли мінералізовані та немінералізовані зубні відкладення скейлером, проводили пришліфовування або заміну пломб, санували ротову порожнину. Для впливу на мікрофлору використовували розчин Гівалексу для механічної обробки зубів і ясен та у вигляді інстиляцій на турундах в ПК протягом 15 хвилин з одночасною аплікацією препарату на ясна. Розведення розчину відповідало вказівкам в інструкції. Додатково ополіскувач призначали пацієнтам 4 рази на день протягом 5 днів.. Для патогенетичної терапії використовували гель Індовазин, який накладали у вигляді пародонтальні пов'язки на окису цинку, білій глині і водному дентині в співвідношенні 2:2:1 на 30 хвилин. В комплекс лікувальних заходів включали за показанням хірургічні – кюретаж ПК, гігнівотомію. Ортопедичні заходи були спрямовані на досягнення артикуляційної рівноваги, усунення парафункцій, відновлення жувальної ефективності, нормалізації прикусу: вибіркоче пришліфовування зубів, тимчасове шинування армованими композитами. У випадках дефектів зубного ряду хворих направляли до ортопеда-стоматолога. При наявності супутньої патології хворих консультували у відповідних фахівців. Із засобів

загальної терапії призначали декамевіт по 1 таблетці 1 раз на добу, протягом 20 діб. Базову пародонтальну терапію (БПТ) проводили при первинному зверненні і підтримуючу пародонтальну терапію (ППТ) при кожному повторному візиті пацієнтів через 3, 6, 9 та 12 місяців (за показанням).

Пропонували всім пацієнтам заповнити розроблений нами опитувальник при кожному повторному візиті.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на ПЕОМ IBM PC/AT за допомогою інтегрованого пакету статистичної програми AtteStat 10.8.4. for MS Excel. Проводили перевірку нормальності розподілу кількісних значень з використанням критерію Колмогорова-Смірнова, визначали середнє (М) та її похибку (m). Статистичну значущість різниці в двох незалежних групах при нормальному розподілі варіант визначали за допомогою параметричного двостороннього t-критерію (критерій Ст'юдента). У разі ненормального розподілу використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, дані показників пародонтального статусу у хворих на генералізований пародонтит змінюються залежно від терміну відвідування лікаря. При первинному обстеженні хворих їх стан пародонта відповідав клінічній картині генералізованого пародонтита II ступеня тяжкості, хронічного перебігу хвороби.

Через 3 місяці після лікування на підтримуючу терапію з'явилося 34 з 104 хворих (32,7%). Стан тканин пародонта був значно кращим, відмічалось статистично значуще покращення по всім показникам (крім глибини ПК).

Через 6 місяців підтримуючу пародонтальну терапію отримали 58 з 104 пацієнтів (55,8%), з них 24 особи, які повторно не звернулися на 3-й місяць спостереження. Вже в цей термін перебігу хвороби стан тканин пародонта погіршився. У 11 з 58 хворих (19%) відмічали загострення запального процесу, але більшість

показників пародонтального статусу були кращими за показники первинного огляду.

Через 9 місяців на ППТ звернулись 80 з 104 пацієнтів (76,9%). Серед них 34 особи, яким було проведено ППТ через 3 та 6 міс і 19 – після ППТ через 6 місяців. Первинно на підтримуючу терапію з'явилося 27 хворих. При огляді відмічали погіршення стану тканин пародонта за всіма показниками, вони не мали статистично значущої різниці з показниками при первинному огляді, до базової пародонтальної терапії. У більшості хворих відмічали хронічний перебіг захворювання, проте 14 з 80 осіб (17,5%) мали загострення запального процесу.

Через 12 місяців на ППТ звернулись 94 з 104 пацієнтів (90,4%). Серед них 34 особи, яким було проведено ППТ через 3 та 6 міс, 19 – після ППТ через 6 місяців, 23 – після ППТ через 9 місяців. Первинно підтримуюча терапія проведена 18 хворим. Показники пародонтального статусу були значно гіршими за попередній термін і майже наближались до рівня показників при первинному огляді. Загострення запального процесу в тканинах пародонта реєстрували у 23 з 94 (24,5%) хворих.

Аналізуючи дані про кількість візитів хворими для підтримуючої пародонтальної терапії, слід звернути увагу, що їх відвідування

були вкрай нерегулярними. Так, після БПТ з 104 хворих на підтримуючу терапію з'явилося через 3 місяці 34 (32,7%), 6 місяців – 58 (55,8%), 9 місяців – 80 (85,1%), 12 місяців – 94 (90,4%) осіб. Цілком очевидно, що у вказані терміни зверталися за пародонтологічною допомогою ті, хто регулярно проходив підтримуючу терапію, а також й ті, хто не дотримувався регулярності візитів до лікаря. Іноді ППТ починалася лише через 6, 9 або навіть 12 місяців. Нерегулярні відвідування хворих при лікуванні пародонтиту виступали головним чинником загострення процесу в тканинах пародонта і погіршення пародонтального статусу.

Для з'ясування можливих причин нерегулярного відвідування з метою підтримуючої терапії, нами був розроблений опитувальник, який пацієнти заповнювали під час кожного візиту (табл. 2). Умовно він складався з двох блоків питань. Перший блок охоплював оцінку дій лікаря, другий – самого пацієнта. Зауважимо, що відповіді на питання могли відрізнятися залежно від термінів візиту. Наприклад, відповіді «ні» або «частково» при відвідуванні лікаря через 6 місяців могли в подальшому інтерпретовані пацієнтами як «так» при візиті через 9 місяців, коли вони отримували повторну (додаткову, уточнюючу) інформацію.

Таблиця 1

Динаміка пародонтального статусу хворих за візитами

Показники статусу	Первинний огляд + БПТ (n-104)	Повторні візити + ППТ			
		3 міс (n-34)	6 міс. (n-58)	9 міс. (n-80)	12 міс. (n-94)
ГІ, бали	4,62±0,30	0,79±0,25*	2,97±0,20*	3,60±0,20	4,41±0,12
РМА, %	76,97±3,28	6,06±1,90*	38,18±3,78*	45,45±1,61	69,47±2,11
ЙЧС, бали	4,28±0,31	0,72±0,12*	1,84±0,17*	3,34±0,12	4,01±0,20
РВІ, бали	2,53±0,11	0,64±0,11*	1,87±0,12	1,89±0,11	2,06±0,04
ПК, мм	4,51±0,10	3,41±0,11	3,74±0,15	3,92±0,12	3,96±0,13
КПШ, бали	14,48±0,46	5,15±0,21*	9,22±0,28*	10,37±0,26	13,80±0,27

Примітка: * - статистично значуща різниця між даними первинного огляду і повторними візитами (p<0,05).

Таблиця 2

Опитувальник (перше відвідування з метою базового лікування, n=104)

Питання	Відповіді	Візити для підтримуючого лікування, n (%)			
		3 міс. (n-34)	6 міс. (n-58)	9 міс. (n-80)	12 міс. (n-94)
Вам надали інформацію про Вашу хворобу при відвідуванні лікаря?	так	34 (100)	58 (100)	80 (100)	94 (100)
	ні	–	–	–	–
Вам була зрозуміла надана інформація лікаря про Вашу хворобу?	так	31 (91,2)	50 (86,2)	68 (85,0)	75 (79,8)
	ні	–	2 (3,4)	–	5 (5,3)
	частково	3 (8,8)	6 (10,3)	12 (15,0)	14 (14,9)
Вам надали інформацію щодо лікування?	так	34 (100)	58 (100)	80 (100)	94 (100)
	ні	–	–	–	–
Вам була зрозуміла надана інформація лікаря щодо лікування?	так	28 (82,4)	49 (84,3)	68 (85,0)	80 (85,1)
	ні	–	–	–	–
	частково	6 (17,6)	9(15,5)	12(15,0)	14(14,9)
Вам надали рекомендації щодо гігієнічного догляду за ротовою порожниною?	так	33 (97,0)	58(100)	80(100)	94(100)
	ні	1 (3,0)	–	–	–
Вам була зрозуміла надана інформація щодо гігієнічного догляду за ротовою порожниною?	так	33 (97,0)	56(96,6)	77(96,3)	90(95,7)
	ні	1 (3,0)	–	–	–
	частково	–	2(3,4)	3(2,5)	4(4,3)
Ви дотримувалися запланованих візитів до лікаря?	так	34 (100)	34(58,6)	34(42,5)	34(36,2)
	ні	–	24(41,4)	46(57,5)	60(63,8)
	частково	–	–	–	–
Ви виконували призначення лікаря?	так	24 (70,6)	40(69,0)	61(76,3)	70(74,5)
	ні	–	2(3,4)	9(11,3)	14(14,9)
	частково	10 (29,4)	16(27,6)	10(12,5)	10(10,6)
Якщо не виконували призначення лікаря, вкажіть причину	див. в розділі «Результати»				
Ви дотримувалися гігієнічного догляду за ротовою порожниною?	так	30 (88,2)	52(89,7)	72(90,0)	80(85,1)
	ні	–	–	–	–
	частково	4(11,8)	6(10,3)	10(12,5)	14(14,9)

Результати опитування за першим блоком питань свідчать, що всім хворим надавали інформацію про його хворобу, лікування та рекомендації щодо гігієнічного догляду за ротовою порожниною. Проте, від 3,4% до 15% хворим інформація про його хворобу була незрозуміла або частково зрозуміла. Інформація лікаря щодо лікування пародонтиту була частково зрозуміла 15-17,6% пацієнтам. Не розуміли або частково розуміли рекомендації лікаря щодо гігієнічного догляду за ротовою порожниною 2,5 – 4,3% хворих. Це може зорієнтувати лікаря на можливі приховані резерви щодо мотивації хворих дотримуватися комплаєнта лікування. Якщо хворий чітко не розуміє питань, які стосуються його захворювання і лікування, відповідним буде і його поведінкове ставлення до рекомендацій лікаря. А поведінкові реакції хворих можуть значно покращити ступінь їх мотивації, дотримання та наполегливості щодо гігієни порожнини рота та підтримуючого лікування пародонту [6].

Аналіз відповідей на другий блок питань свідчив, що від 41,4% до 63,8% хворих не дотримувались запланованих візитів до лікаря, 3,4 – 29,4% не виконували або частково виконували призначення лікаря, 10,3 – 14,9% частково дотримувались гігієнічного догляду за ротовою порожниною. Тобто, хворі не були мотивовані повністю виконувати рекомендації лікаря.

Заслуговує на увагу причини, через які пацієнти порушували комплаєнс лікування пародонтиту. Серед них близько 3% хворим лікар не виписував рецепт та надавав рекомендації і призначав лікування в усній формі, 12,4% пацієнтів – через недостатнє розуміння плану лікування і призначених ліків, 2,4% – через відсутність наполегливості/переконливості з боку лікаря, 78,8,2% – через обмеження фінансових ресурсів, 3,4% – через інші причини.

Отже, дотримання комплаєнса лікування пародонтиту пацієнтами залежить від низки багатьох факторів, які можуть сприяти результату лікування пародонтиту [8]. Комплаєнс пацієнта можна вважати фактором, який модифікує захворювання і це позитивно впливає на збереження зубів при пародонтиті в подальшому [6].

ВИСНОВОК

Порушення хворими комплаєнса лікування генералізованого пародонтиту призводить до погіршення їх пародонтального статусу. Причинами порушення комплаєнса лікування пародонтиту можуть виступати фактори, обумовлені діями як лікаря, так і самого пацієнта.

Конфлікт інтересів. При підготовці та написанні статті конфлікти інтересів відсутні.

Джерела фінансування. Виконання цього дослідження та написання рукопису було здійснено без залучення зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Ababneh KT, Abu Hwaj ZM, Khader YS. Prevalence and risk indicators of gingivitis and periodontitis in a multi-centre study in North Jordan: a cross sectional study. BMC Oral Health. 2012;12:8. DOI: 10.1186/1472-6831-12-1
2. Tadjoeidin FM, Fitri AH, Kuswandani SO, Sulijaya B, Soeroso Y. The Correlation between Age and Periodontal Diseases. Journal of International Dental and Medical Research. 2017;10(2):327-332.
3. Sluchevska OO, Pavlenko OV, Mochalov YuO, Shupiatyskyi IM. [Some aspects of the prevalence of severe forms of generalised periodontitis in the population of Ukraine.] Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy. 2021;4(90):19-24. [in Ukrainian] DOI:10.11603/1681-2786.2021.4.12848
4. Bilan VO, Bandrivskyi YuL. The prevalence and structure of periodontal tissue diseases in the Armed Forces of Ukraine depending on age and duration of stay in the combat zone. Intermedical journal. 2024;(1):10-5. [in Ukrainian] DOI:10.32782/2786-7684/2024-1-2
5. Mihaela SS, Gianina I, Liliana P, Georgeta SI, Ioana M, Ionuț L, Silvia M. Risk predictors in periodontal disease. Romanian Journal of Oral Rehabilitation. 2017;9(3):89-96
6. Echeverría, JJ, Echeverría A, Caffesse RG. Adherence to supportive periodontal treatment. Periodontology 2000. 2019;79(1):200-9. DOI :10.1111/prd.12256

7. Schwendicke F, Stolpe M, Plaumann A, Graetz C. Cost-effectiveness of regular versus irregular supportive periodontal therapy or tooth removal. *Journal of Clinical Periodontology*. 2016;43(11):940-7. DOI:10.1111/jcpe.12595
8. Jaramillo RM, Agudelo-Suárez AA. Factors related to compliance with periodontal disease treatment appointments: a literature review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2022;14(11):967-971. DOI:10.4317/jced.59752
9. Evidence for action World Health Organization 2003 [Internet]. Available on: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Costa FO, Cota LOM, Cortelli JR, Cortelli SC, Cyrino RM, Lages EJP, Oliveira APL. Surgical and Non-Surgical Procedures Associated with Recurrence of Periodontitis in Periodontal Maintenance Therapy: 5-Year Prospective Study. *PLOS ONE*. 2015;10(10):1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0140847
11. Rabelo CC, Feres M, Gonçalves C, Figueiredo LC, Faveri M, Tu Y-K, Chambrone L. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(7):647-657. DOI: 10.1111/jcpe.12427
12. Bartha V, Mohr J, Krumm B, Herz MM, Wolff D, Petsos H. Minimal periodontal basic care- no surgery, no antibiotics, low adherence. What can be expected? A retrospective data analysis. *Quintessence International* (Berlin, Germany: 1985). 2022;53(8):66-675. DOI:10.3290/j.qi.b3149423
13. Appukuttan DP. Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia: literature review. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2016;8:35-50. DOI: 10.2147/CCIDE.S63626.
14. Herrera D, Retamal-Valdes B, Alonso B, Feres M. Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions. *Journal of clinical periodontology*. 2018;45:78-94. DOI: 10.1111/jcpe.12941.
15. Batih VM, Mytchenok OV, Kilmukhametova YuH. [Diagnostic process in therapeutic dentistry]. Chernivci: BSMU. 2018. 84 p [in Ukrainian].
16. Danylevskyy MF, Borysenko AV, Antonenko MYu, Sidelnikova LF, Nesyn OF, Dikova IH. (2018). [Therapeutic dentistry]. Kyiv: VSV «Medytsyna» 2018. 624 p. [in Ukrainian].

Article history:

Received: 15.11.2024

Revision requested: 18.11.2024

Revision received: 20.12.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

PERIODONTAL STATUS OF PATIENTS WITH DIFFERENT ATTITUDES TO PERIODONTITIS TREATMENT COMPLIANCE

Lakhtin Y. V., Kuzenko Y. V., Galich L. V., Tsyganok O. V., Moskalenko P. O.

Educational-scientific Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine

y.lakhtin@med.sumdu.edu.ua

Background. Adherence to periodontal therapy can positively or negatively affect the onset or progression of periodontal disease. Irregular maintenance therapy leads to higher rates of periodontitis recurrence compared to patients who regularly adhere to the treatment regimen.

Aim: to establish the relationship between periodontal status and patients' compliance with the treatment of generalised periodontitis and to find out the possible causes of its violation.

Materials and methods. The state of periodontal tissues of 104 patients with generalised periodontitis of II degree of severity, chronic course at the age of 35-44 years was examined by conventional methods. The Schiller-Pisarev test, Svrakov iodine number, periodontal pocket depth, PMA index, comprehensive periodontal index, gingival bleeding, and Fedorov-Volodkina hygiene index were determined at the first visit, 3, 6, 9, and 12 months later. Basic and maintenance periodontal therapy was performed. All patients filled out a questionnaire developed by us at each follow-up visit.

Results. In 3 months after the baseline treatment, the condition of periodontal tissues was significantly better, with statistically significant improvement in all indicators. After 6 months, the periodontal condition worsened. In 11 out of 58 patients (19%), there was an exacerbation of the inflammatory process, but most periodontal status indicators were better than at the initial examination. After 9 months, deterioration of periodontal tissues was noted by all indicators, they did not have a statistically significant difference with the indicators at the initial examination, before basic periodontal therapy. In 14 out of 80 patients (17.5%) there was an exacerbation of the inflammatory process. After 12 months, the periodontal status was significantly worse than before and almost approached the level at the initial examination. Exacerbation of the inflammatory process in periodontal tissues was recorded in 23 of 94 (24.5%) patients. The regularity of patients' visits for maintenance periodontal therapy was extremely unsatisfactory. Thus, after basic periodontal therapy, 34 (32.7%) out of 104 patients came for maintenance therapy in 3 months, 58 (55.8%) in 6 months, 80 (85.1%) in 9 months, and 94 (90.4%) in 12 months. The results of the survey on the first set of questions show that all patients were given information about their disease, treatment and recommendations for oral hygiene care. However, from 3.4% to 15% of patients did not understand or partially understood the information about their disease. The doctor's information on periodontitis treatment was partly understood by 15-17.6% of patients. The doctor's recommendations for oral hygiene care were not understood or partially understood by 2.5-4.3% of patients. The analysis of answers to the second set of questions showed that 41.4% to 63.8% of patients did not keep their scheduled visits to the doctor, 3.4-29.4% did not fulfill or partially fulfill their doctor's prescriptions, and 10.3-14.9% partially adhered to oral hygiene care.

Conclusion. Thus, patients' failure to comply with the treatment of generalised periodontitis leads to a deterioration in their periodontal status. The reasons for the violation of compliance with periodontitis treatment may be factors caused by the actions of both the doctor and the patient.

Key words: dentistry, periodontium, periodontitis, periodontal ligament – gap, compliance.

IN SILICO ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ХІМІЧНИХ СПОЛУК СЕРЕД 5-АРИЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ РОДАНІНУ З БЕНЗОТІАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ

Мосула Л. М. <https://orcid.org/0000-0003-3339-0562>

Мосула В. С. <https://orcid.org/0009-0000-6918-3229>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна

mosula@tdmu.edu.ua

Актуальність. Для ефективного лікування захворювань важливі знання про біологічні мішені. Розвиток комп'ютерних технологій сприяв появі ряду веб-ресурсів, які можуть допомогти у цьому на початкових етапах створення ліків. Спираючись на відомий фармакологічний потенціал бензотіазолзаміщених роданінів та використовуючи сучасні інструменти віртуального скринінгу, ми здійснили цілеспрямований пошук біологічно активних молекул серед 5- арилідензаміщених похідних роданіну з бензотіазольним фрагментом у молекулах. Вивчено вплив різних арильних замісників на вияв інгібуючої активності сполук ряду щодо терапевтичних мішеней.

Ціль: оцінити потенційну фармакологічну активність в ряду 5- ариліденпохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду із використанням віртуальної комп'ютерної програми.

Матеріали та методи. Досліджено серію 5-ариліденпохідних 2-тіоксоотіазолідин-4-ону (роданіну) з 2-оксобензотіазольним фрагментом у 3 положенні базового гетероциклу за допомогою вільно доступної програми SuperPred 3.0. Віртуальний скринінг похідних проведено з метою виявлення потенційних біологічно активних речовин.

Результати. Похідні із різними ариліденовими замісниками в 5 положенні базового гетероциклу показали високу ймовірність взаємодії з багатьма мішенями. Спільними прогнозованими мішенями для сполук ряду з найвищими показниками зв'язування і високою точністю моделей є Aldose reductase, Transcription intermediary factor 1-alpha та Cathepsin D. Найвищі значення ймовірного зв'язування з мішенями властиві сполукам 3 (97,49% при взаємодії з Transcription intermediary factor 1-alpha), 5 (98,42% при взаємодії з Aldose reductase) і 9 (98,39% при взаємодії з Cathepsin D). Точність моделей прогнозування цих мішеней достатньо висока і становить 95,56%, 92,38% і 98,95%, відповідно.

Висновки. Середширокого спектра ймовірних видів біологічної активності досліджуваних сполук, переважаючою є протипухлинна дія. Найперспективнішим похідним із ймовірним впливом на пухлинні мішені вважаємо сполуку 8. У ході аналізу «структура – дія» встановлено важливу роль 5-енового фрагменту базового роданінового scaffold у забезпеченні афінності до цих біомішеней. Вплив 5-ариліденпохідних на відповідні білкові молекули вищий, ніж це прогнозується для базової сполуки. Одержані дані потребують подальшого експериментального підтвердження.

Ключові слова: бензотіазолзаміщений 2-тіоксотіазолідин-4-он (роданін), 5- ариліденові замісники, in silico скринінг, протипухлинна активність, взаємозв'язок «структура – біологічна активність».

Актуальність. Основним завданням сучасної медичної хімії є пошук нових високоактивних сполук із широким спектром біологічної дії та низьким рівнем токсичності. Відкриття та розробка нових лікарських засобів – процес складний, тривалий та ресурсозатратний, що включає ідентифікацію і перевірку мішеней, знаходження сполук-лідерів, оптимізацію їх структури, оцінку токсичності малих молекул, а також доклінічні дослідження й клінічні випробування [1]. Процес від ідентифікації сполуки-лідера до клінічних випробувань займає близько 12 років. Вартість розробки лікарського препарату (ЛП) від синтезу діючої речовини до етапу впровадження його на фармацевтичний ринок в останні роки зросла до 1,8 млрд \$ [2]. Щоб заощадити час та кошти, а також зменшити кількість експериментів на тваринах, на початкових етапах створення ліків доцільно використовувати *in silico* методи, більшість з яких є високоточними [3]. Ефективні комп'ютерні методи дозволяють на основі структурної формули молекули прогнозувати види біологічної активності хімічної сполуки та ймовірність її зв'язування з відповідними мішенями.

У цьому плані увагу вчених привертають похідні п'ятичленних гетероциклічних систем. Завдяки широкому спектру біологічної активності цікавими є сполуки, що містять ядро 1,3-тіазолідину. Особливий інтерес становлять молекули з екзоциклічними атомами Сульфуру та Оксигену, зокрема похідні 2-тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну). Як підтверджують наукові дослідження, роданін є одним із ключових scaffold для розробки нових ліків. Похідні, що містять цю субструктуру, є цікавою та важливою частиною широкої бібліотеки біологічно активних сполук. Вони виявляють протівірусну, протигрибкову, протизапальну, антидіабетичну, антисудомну та інші види біологічної активності, дієві проти хвороби Альцгеймера. Ці сполуки діють як інгібітори альдозоредуктази, протеїну тирозинфосфатази РТР, агрегації тау-білків, інтегрази ВІЛ-1, протеази та β -лактамази, циклооксигеназ, α -амілази, глутатіон-S-трансфераз та інших ферментів [4-6]. Доведено, що на вияв різнопланової

фармакологічної активності похідних впливає 5-еновий фрагмент базового тіазолідинового циклу. Ця система завдяки екзоциклічному подвійному зв'язку забезпечує зв'язування з нуклеофільними залишками білкових структур та забезпечує афінність до потенційних біомішеней. З цих причин 5-ариліденроданіни стали предметом численних досліджень вчених, зокрема і наших. Для знаходження дієвих лігандів для більш, ніж одного типу рецепторів або ферментних мішеней, доцільно поєднувати в одній молекулі так звані «привілейовані структури» [7]. Цікавим у цьому плані є ядро бензотіазолу, про біологічну активність якого відомо давно. Його похідні ефективні при лікуванні серцево-судинних і онкологічних захворювань. Крім того, вони володіють антимікробною, антивірусною, знеболюючою, протисудомною, протитуберкульозною, антиоксидантною та іншими видами активності [8-9]. Попередньо проведені нами дослідження дозволяють констатувати, що поєднання 4-тіазолідинового каркасу з бензотіазольним фрагментом є оправданим підходом для створення «лікоподібних» молекул [10]. Ми раніше повідомляли, що синтезовані похідні роданіну з бензотіазольним фрагментом у молекулах, крім протипухлинної активності [11], продемонстрували протівірусну, протитуберкульозну дію [12, 13]. Тепер ми вирішили за допомогою *in silico* прогнозування відкрити нові можливості для вже синтезованих сполук і детально дослідити раніше невідомі похідні.

Ціль: оцінити потенційну фармакологічну активність в ряду 5-ариліденпохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду із використанням віртуальної комп'ютерної програми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У процесі пошуку фармакологічно привабливих сполук ми керувалися принципом: для знаходження біологічно активних сполук слід обрати перспективну структуру із підтвердженою експериментально біологічною активністю, а далі провести її модифікацію. Для структурної модифікації ми обрали

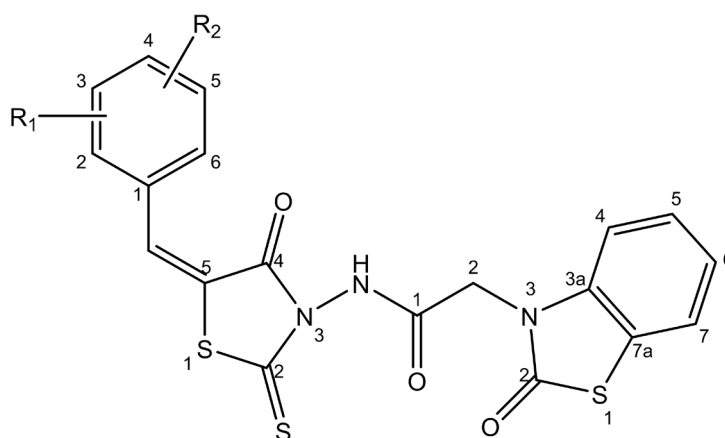
N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3-(2*H*)-іл)ацетамід, протипухлинна дія якого підтверджена *in vitro* [11]. Зазначена речовина характеризується високою специфічністю впливу на лінії ракових клітин RXF 393 (GP = -3,57%, рак нирок), UACC-257 (GP = -0,04%, меланома) і SK-MEL-2 (GP = 5,64%, меланома). Ряд сполук, які ми обрали для *in silico* дослідження (рис. 1), містить раніше синтезовані 5-ариліденпохідні роданіну з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні гетероциклу, а також нові, віртуально змодельовані похідні з незаміщеним та галогензаміщеним бензиліденовим циклом у 5 положенні.

Для оцінки ймовірної фармакологічної активності сполук ми використали оновлену версію веб-інструменту SuperPred 3.0 [14]. Ця вдосконалена версія програми із високою точністю (близько 80,5 %) дозволяє робити прогнози щодо області медичних застосувань не тільки нових сполук, але й знаходить нові зв'язки відомих лігандів з раніше неідентифікованими мішенями. Передбачення мішені базується на моделі машинного навчання з використанням логістичної регресії та відбитків Моргана довжиною 2048. Крім того, SuperPred 3.0 – єдиний на сьогоднішній день вільно доступний веб-сервер, який пропонує для введеної молекули прогнозування кодів АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system of the World Health Organization (WHO)),

відповідно до класифікації ліків Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [15].

Ймовірну приналежність введеної молекули до певного АТС класу можна встановити на сайті Drug Classification. Модель машинного навчання оцінює можливість приналежності досліджуваної сполуки до хоча б одного із 233 класів АТС. На екрані комп'ютера відображаються ймовірні АТС класи, які набрали більше, ніж 1% (максимум 10 класів АТС). Також виводяться структури відомих лікарських засобів (ЛЗ) з кожного прогнозованого класу, що мають фрагмент молекули, як у сполуки, для якої здійснюється віртуальний пошук. Якщо прогнозується багато АТС кодів із низькими значеннями ймовірності (у %), то, скоріше за все, сполука належить до класу, який не може бути передбачений моделлю машинного прогнозування. Проте, якщо прогнозується висока ймовірність приналежності молекули до певних АТС класів (>1% для одного класу АТС) в сукупності з дуже високою вірогідністю (>80%), то це вказує на потенційного мультіхітера (potential multi-hitter). Отримана інформація дає уявлення про медичні властивості раніше невідомої сполуки і окреслює перспективи її використання у розробці нових ЛЗ.

На сайті Target-Prediction можна знайти біологічні мішені для досліджуваної сполуки. Це надзвичайно важливо на початкових етапах, оскільки подальше зв'язування струк-



R1 = 4-OH, 4-C6H5, 4-N(CH3)2, 4-N(C2H5)2, 2-Cl, 2-Br, 2-I, 2-F

R2 = 3-OCH3, 3-OC2H5, 3-PhCH2O, 3,5-(OCH3)2, 2-Cl, 3-Cl, 2-Br, 3-Br, 2-I, 3-I, 3-F

Рис. 1. 5-Ариліденпохідні *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3-(2*H*)-іл)ацетаміду

тури хімічної речовини із випадковими нецільовими мішенями може викликати серйозні побічні ефекти. Для зростання якості прогнозування мішеней в оновленій версії програми було використано нові методології оцінки 3D подібності структури, наявності функціональних груп, узгодженості фізико-хімічних властивостей. Інтернет платформу SuperPred 3.0 можна використовувати не лише для пошуку нових мішеней для лігандів, а й для пошуку нових лігандів для відомих медико-біологічних мішеней.

У результаті прогнозування на екран виводяться дві оцінки у %:

1. Probability – ймовірність того, що введена структура взаємодіє з відповідною мішенню.
2. Model accuracy – загальна точність моделі прогнозування.

За результатами прогнозування можна оцінити наскільки перспективними є «лікоподібні» сполуки як потенційні ЛПІ та відібрати «хіти» для синтезу і майбутнього експериментального підтвердження їх біологічної дії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що при достатній структурній подібності, біологічна активність сполук є добре передбачуваною. Веб-сервер SuperPred 3.0 дозволяє робити цілком точні прогнози щодо області медичних застосувань нових сполук і знаходити нові висновки для відомих мішеней. Виходячи із підтвердженої *in vitro* протипухлинної дії базової сполуки, ми вирішили дослідити спектр біологічної активності її 5-бензиліденопохідних, здійснивши прогнозування кодів АТС та мішеней малих молекул. Це дозволило нам отримати більш повну інформацію про сполуки. Визначено можливість модельних сполук зв'язуватися з білками, рецепторами, ензимами клітин і т. д.

Як свідчать результати комп'ютерного прогнозування, усі похідні досліджуваного ряду володіють широким спектром дії з високими значеннями ймовірності зв'язування з мішенями при значній точності прогнозування (близько 100%). Програма SuperPred 3.0 зна-

йшла структурну схожість досліджуваних сполук із різними ЛЗ, яким присвоєні АТС коди: L01XE (інгібітори протеїнкінази, протипухлинні засоби), L01BC (аналоги піримідину, протипухлинні антиметаболіти), R05CB (муколітики), D01AE (протигрибкові засоби для місцевого застосування) та інші. Найбільша ймовірність приналежності введених сполук до АТС кодів, які включають ЛЗ із протипухлинною активністю, характерна для похідних 16 і 17. Слід зазначити, що за відсотками прогнозування вони випереджають навіть базову сполуку, для якої передбачається 2,64% відповідності АТС коду L01XE. При цьому подібність до існуючих протипухлинних препаратів більше притаманна сполуці 17 з двома атомами F у бензиліденовому ядрі, ніж сполуці 16 з одним атомом F. Вірогідність приналежності сполуки 17 до коду АТС L01XE становить 14,71%, тоді як сполуки 16 – 8,18%. З прогнозом іншого коду L01BC навпаки: для сполуки 16 ця ймовірність дещо більша, ніж для сполуки 17, що становить відповідно 5,75% і 3,63%.

Загалом, усі похідні ряду володіють ймовірною здатністю взаємодії з багатьма мішенями. За переліком прогнозованих мішеней 5-ариліденові похідні близькі до базового гетероциклу, а сполуки 3 і 13 є потенційними мультіхітерами (potential multi-hitter). Найвищий рівень зв'язування у похідних ряду виявлений до трьох мішеней, що представлені на рисунку 2.

Як видно з малюнку 2, спільними прогнозованими мішенями для сполук ряду з вірогідністю зв'язування та точністю моделі прогнозування понад 90% є Aldose reductase, Transcription intermediary factor 1-alpha та Cathepsin D. Такі ж біомішені прогнозуються і для базової сполуки, проте ймовірність її зв'язування з даними мішенями значно менша та становить відповідно 62,06%, 93,04%, 92,56% при точності моделей прогнозування >90%. Найвища величина вірогідності впливу на Aldose reductase притаманна сполуці 5 (98,42% з точністю моделі прогнозування 92,38%), а найнижча – сполуці 4 (93,01% з точністю моделі 92,38%). Ймовірність взаємодії сполук ряду з Transcription intermediary factor 1-alpha коливається в межах від 97,49% (сполу-

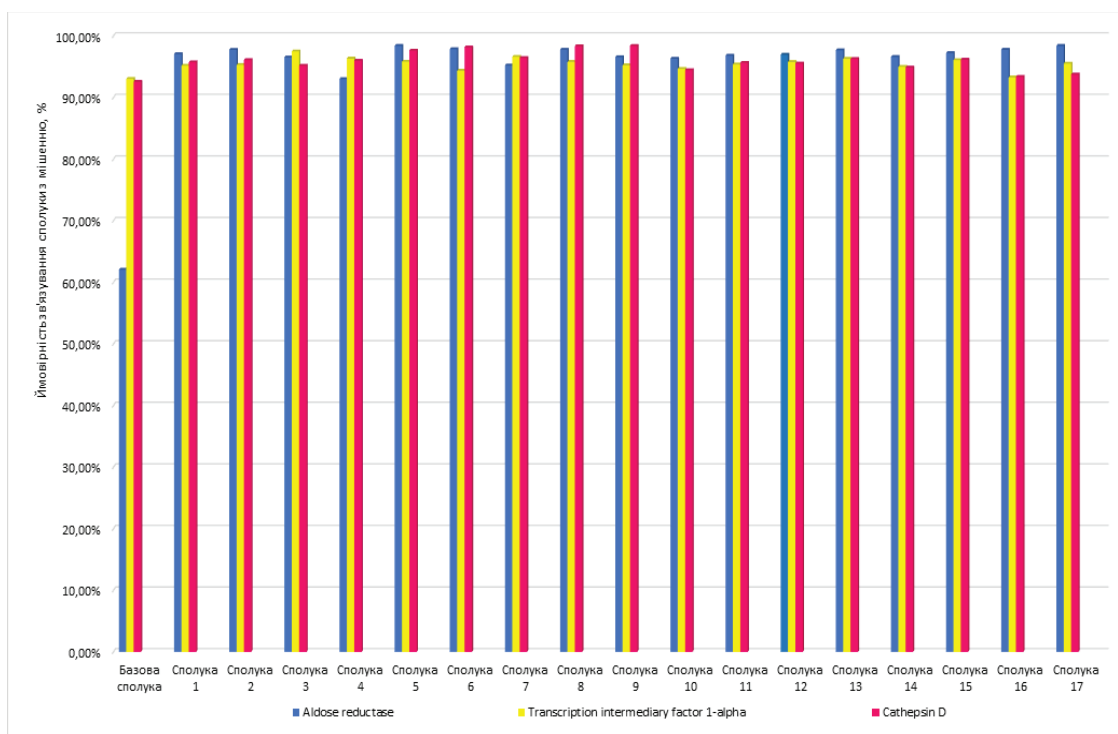


Рис. 2. Найвища ймовірність зв'язування базового гетероциклу та сполук 1–17 з мішенями (у %)

ка 3) до 93,27% (сполука 16), а з Cathepsin D – від 98,39% (сполука 9) до 93,37% (сполука 16). Таким чином, найвищі показники ймовірного зв'язування з зазначеними трьома мішенями властиві сполукам 3, 5, 9. Точність моделей прогнозування цих мішеней для сполук ряду досить висока – 92,38%-98,95%. Не зважаючи на те, що для усіх похідних ряду прогнозується приблизно однаковий перелік мішеней з близькими значеннями зв'язування, проте для деяких похідних переважаючими мішенями є відмінні від зазначених. Так, сполука 3 характеризується найвищою ймовірністю зв'язування, що становить 98,21%, з DNA-(apurinic or arylimidinic site) lyase при точності моделі прогнозування 91,11%. Для сполуки 4 найвірогіднішою мішенню є Beta-glucuronidase з показником зв'язування 98,64%, проте точність моделі дещо нижча 77,68%. Зазначені мішені відіграють важливі ролі у регуляції процесів в організмі людини. Крім того, усі вони можуть мати вирішальне значення в контексті захворювань, включаючи широкий діапазон типів онкологічних захворювань людини (гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мультиформної

гліобластоми (GMB), гліоми, карциноми носоглотки (NPC), плоскоклітинного раку голови та шиї (HNSCC), епітеліальної пухлини яєчників (EOC), раку молочної залози, очей, простати, шлунка, легенів, меланоми солідних пухлин, карциноми сечового міхура, колоректальної карциноми та ін.) [16].

Як видно із представлених результатів аналізу, у всіх 5-ариліденпохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду з високою прогнозованою ймовірністю прослідковується зв'язок із мішенями, які впливають на процеси, що пов'язані з онкологічними захворюваннями.

Аналіз залежності структура-активність в ряду 5-арилідензаміщених похідних роданіну з бензтіазольним фрагментом у 3 положенні дозволяє з'ясувати деякі закономірності впливу природи функціональних замісників в гетероциклі на їх біологічні властивості. При введенні бензиліденового замісника у 5 положення (N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду, у сполуки 1, у порівнянні з базовою структурою, значно підвищилися деякі показники біологічної ак-

тивності, а саме зросла ймовірність зв'язування з мішенями Aldose reductase, Transcription intermediary factor 1-alpha, Cathepsin D. Введення субституентів у бензиліденовий фрагмент із перемінним успіхом впливало на їх здатність зв'язуватися із зазначеними терапевтичними мішенями. Так, при введенні ОСН3- у 3 положення та ОН- групи в 4 положення бензиліденового фрагменту (сполука 3) переважаючою є взаємодія з DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase з ймовірністю 98.21% при точності моделі прогнозування 91.11%. Ця дія зберігається і при подовженні алкілокси замісника у 3 положенні на одну гомологічну одиницю (сполука 4) та при додатковому введенні метоксигрупи в 5 положення бензиліденового ядра (сполука 7), проте вірогідність зв'язування при тій же точності (91.11%) дещо знижується (95.76% і 97.95%, відповідно). Як свідчать результати прогнозування, введення замісників у бензиліденовий фрагмент призводить до різкого зростання вірогідності зв'язування таких сполук з мішенню – Beta-glucuronidase. Поява ОН- та однієї OAlk-групи в бензиліденовому фрагменті потенціює цю взаємодію, а при видовженні алкілокси замісника показник зв'язування з цією мішенню поступово зростає. У результаті цього (E)-N-(5-(3-етокси-4-гідроксибензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамід (сполука 4) характеризується найвищою ймовірністю взаємодії – 98.64%. Введення ще однієї метоксигрупи в бензиліденове ядро (сполука 7) призводить до зменшення ймовірності зв'язування аж до 74.47%. На взаємодію сполук ряду з Beta-glucuronidase позитивно впливає введення одного чи двох атомів галогену (F, Cl, Br, I). Для сполук, які не містять зазначених замісників (сполука 1, сполука 5, сполука 6) у бензиліденовому фрагменті передбачається невисока ймовірність взаємодії з мішенями DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase та Beta-glucuronidase (<90%).

ВИСНОВКИ

1. Використовуючи інтернет-ресурс SuperPred 3.0 здійснили прогнозування спектру бі-

ологічної активності 5-ариліденпохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3-(2H)-іл)ацетаміду.

2. Для всіх досліджених сполук з високою прогнозованою ймовірністю прослідковується зв'язок із мішенями, які впливають на процеси, пов'язані з онкологічними захворюваннями. Найвищий рівень зв'язування (>90%) сполуки виявили до мішеней: Aldose reductase, Transcription intermediary factor 1-alpha, Cathepsin D. Вплив 5-ариліденпохідних на відповідні біомішені вищий, ніж це прогнозується для базової сполуки.
3. Серед досліджених 5-ариліденпохідних найбільш перспективною є (E)-N-(5-(4-(диметиламіно)бензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамід (сполука 8). Для цього похідного прогнозується висока протипухлинна активність і зв'язок з багатьма мішенями, які впливають на ці процеси, проте одержані дані потребують подальшого експериментального підтвердження.
4. При спробі встановлення деяких закономірностей «структура – дія», визначено, що важлива роль у виявленні фармакологічних ефектів належить 5-еновому фрагменту базового циклу.
5. Зважаючи на потребу в дієвих і малотоксичних інгібіторах зазначених мішеней, а також достатній протипухлинний потенціал сполуки-лідера, надалі доцільно продовжувати пошук біоактивних речовин на її основі.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було здійснено без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Navien TN, Thevendran R, Hamdani HY, Tang TH, Citartan M. In silico molecular docking in DNA aptamer development. *Biochimie*. 2021;180:54–67. DOI: 10.1016/j.biuchi.2020.10.005.

2. Shaker B, Ahmad S, Lee J, Jung C, Na D. In silico methods and tools for drug discovery. *Comput Biol Med.* 2021;137:104851. DOI: 10.1016/j.compbio.2021.104851.
3. Adelusi TI, Oyedele A-QK, Boyenle ID, Ogunlana AT, Adeyemi RO, Ukachi CD, Idris MO, Olaoba OT, Adedotun IO, Kolawole OE, Xiaoxing Y, Misbaudeen A-H. Molecular modeling in drug discovery. *Informatics Med. Unlocked.* 2022;29:100880. DOI: 10.1016/j.imu.2022.100880.
4. Tejchman W, Orwat B, Korona-Główniak I, Barbasz A, Kownacki I, Latacz G, Handzlik J, Źesławska E, Malm A. Highly efficient microwave synthesis of rhodanine and 2-thiohydantoin derivatives and determination of relationships between their chemical structures and antibacterial activity. *RSC Adv.* 2019;9(67):39367–39380. DOI: 10.1039/c9ra08690k.
5. Bouregghda C, Boulcina R, Dorcet V, Berrée F, Carboni B, Debache A. Facile synthesis of 5-arylidene rhodanine derivatives using Na₂SO₃ as an eco-friendly catalyst. Access to 2-mercapto-3-aryl-acrylic acids and a benzoxaborole derivative. *Tetrahedron Letters.* 2021;62:152690. DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.152690.
6. Beiko AV, Kobzar OL, Kachaeva MV, Pilyo SG, Kozachenko OP, Vovk AI. Rhodanine-Based 4-(furan-2-yl)benzoic Acids As Inhibitors of Xanthine Oxidase. *Ukrainica Bioorganica Acta.* 2023;18(2):31–40. DOI: 10.15407/bioorganica2023.02.031.
7. Yushyn IM, Lozynskyi AV, Fedusevych O-MV, Vovchuk OYa, Lesyk RB. [Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2020;13(2):214–218. [in Ukrainian]. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.2.207117.
8. Yadav KP, Rahman Md-A, Nishad S, Maurya SK, Anas M, Mujahid M. Synthesis and biological activities of benzothiazole derivatives: A review. *Intelligent Pharmacy.* 2023;1(3):122–132. DOI: 10.1016/j.ipha.2023.06.001.
9. Yadav R, Meena D, Sagar R. Recent advances in the synthesis of new benzothiazole based anti-tubercular compounds. *RSC Adv.* 2023;13(32):21890–21925. DOI: 10.1039/D3RA03862A.
10. Mosula L, Zimenkovsky B, Havrylyuk D, Missir A-V, Chirita IC, Lesyk R. Synthesis and antitumor activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones with benzothiazole moieties. *Farmacia.* 2009;57(3):321–330. Available on: <https://farmaciajournal.com/arhiva/20093/issue32009art08.pdf>.
11. Mosula LM. [Correlation «structure – anticancer activity» of 4-thiazolidone with benzothiazol fragment in the molecule]. *Zaporozhye medical journal.* 2013;1(76):58–62. [in Ukrainian]. DOI: 10.14739/2310-1210.2013.1.15506.
12. Mosula LM. [Antiviral activity of 3-benzothiazole substituted 4-thiazolidinone derivatives]. *Pharmaceutical review.* 2012;3:22–26. [in Ukrainian]. DOI: 10.11603/2312-0967.2012.3.2627.
13. Havrylyuk DY, Mosula LM, Hrabous OM, Vasylenko OM, Lesyk RB. [Synthesis and antituberculosis activity of 5-ethoxy(arylamino) methylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones with benzothiazole fragment in 3rd position]. *Pharmaceutical review.* 2011;3:6–11. [in Ukrainian]. DOI: 10.11603/2312-0967.2011.3.2709.
14. SuperPred 3.0. Available from: <https://prediction.charite.de/index.php>.
15. Gallo K., Goede A., Preissner R., Gohlke B-O. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction – a machine learning approach *Nucleic Acids Research.* 2022. 50(W1):W726–W731. DOI: 10.1093/nar/gkac297.
16. Kockar F, Tokay E, Hacıoglu N. Chapter 11 – Prodrug-based drug delivery approaches in cancer combination therapy. Editor(s): Prashant Kesharwani. *Combination Drug Delivery Approach as an Effective Therapy for Various Diseases.* Academic Press. 2022:239-271. ISBN 9780323858731. DOI: 10.1016/B978-0-323-85873-1.00001-0.

Article history:

Received: 15.09.2024

Revision requested: 25.09.2024

Revision received: 01.12.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

IN SILICO SEARCH FOR BIOLOGICALLY ACTIVE CHEMICAL COMPOUNDS AMONG 5-ARYLIDENE SUBSTITUTED DERIVATIVES OF RHODANINE WITH BENZOTHAIAZOLE MOIETY IN THE MOLECULES

Mosula L. M., Mosula V. S.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

mosula@tdmu.edu.ua

Background. Knowledge about biological targets is important for effective treatment of diseases. The development of computer technology has led the emergence of a number of web tools that can help in this at the initial stages of drug development. Based on the known pharmacological potential of benzothiazole-substituted rhodanines and using modern virtual screening tools, we have carried out a targeted search for biologically active molecules among 5-arylidene substituted rhodanines with a benzothiazole moiety in molecules. The effect of various aryl substituents on the inhibitory activity of series compounds to therapeutic targets has been studied.

Aim: to evaluate the potential pharmacological activity 5-arylidene derivatives of N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo[d]thiazol-3(2H)-yl) acetamide using a virtual computer program.

Materials and methods. A series of 5-arylidene derivatives of 2- thioxothiazolidin-4-one (rhodanine) with 2-oxobenzothiazole moiety at the position 3 of the core heterocycle was investigated using the freely available program SuperPred 3.0. Virtual screening of derivatived was performed to identify potential biologically active compounds.

Results. Derivatives with different arylidene substituents at the position 5 of the core heterocycle demonstrated a high probability of interaction with multiple targets. The common predicted targets for the compounds with the highest binding scores and model accuracy are Aldose reductase, Transcription intermediary factor 1-alpha and Cathepsin D. The highest binding scores with targets are attributed to compounds 3 (97,49% interaction with Transcription intermediary factor 1-alpha), 5 (98,42% interaction with Aldose reductase) i 9 (98,39% interaction with Cathepsin D). The prediction accuracy for these target models is sufficiently high at 95,56%, 92,38%, and 98,95%, respectively.

Conclusion. Among the broad spectrum of probable types of biological activity of the investigated compounds, antitumor activity is predominant. We consider compound 8 to be the most promising derivative with a probable effect on tumor targets. The “structure – activity” analysis revealed an important role of 5-ene substituent of the core rhodanine scaffold in ensuring affinity for these biotargets. The effect of 5-arylidene derivatives on the corresponding protein molecules is higher than predicted for the core compound. The date obtained require further experimental confirmation.

Key words: benzothiazole-substituted 2-thioxothiazolidin-4-one (rhodanine), 5-arylidene substituents, in silico screening, antitumor activity, “structure – biological activity” relationship.

ОПТИЧНИЙ НЕЙРОМІЄЛІТ ДЕВІКА: ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ (огляд літератури і опис клінічного випадку)

Луців Є. Р. <https://orcid.org/0000-0001-5675-6622>

Бударна А. В. <https://orcid.org/0009-0009-4667-2156>

Ткачук Н. І. <https://orcid.org/0000-0003-3046-3009>

Бударна О.Ю. <https://orcid.org/0009-0006-3477-206X>

Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України

lutsiv_elyrus@tdmu.edu.ua

Актуальність. Хвороби спектру оптичного нейромієліту (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) або оптикомієліт Девіка (neuromyelitis optica, NMO) – це пошкодження центральної нервової системи запального характеру, що характеризується важкою імунно-опосередкованою демієлінізацією та руйнуванням аксонів, із переважним ураженням зорових нервів та спинного мозку.

Раніше вважалося, що NMO та розсіяний склероз являють собою одне захворювання із різними фенотипами та експресією. Проте, результати досліджень останніх десятиліть виявляють відмінності між цими захворюваннями, що стосуються патогенезу, клінічних особливостей, результатів нейровізуалізації, виявлених біомаркерів, реакції на лікування.

Ціль: узагальнити сучасні погляди науковців на основі проведених досліджень щодо механізмів імунопатогенезу оптичного нейромієліту, виокремити відмінності за імунологічними маркерами від інших демієлінізуючих захворювань ЦНС, оцінити можливі фактори ризику виникнення хвороби Девіка.

Матеріали та методи. Було проведено огляд літератури за допомогою медичних пошукових баз «PubMed», «Web of Science», «Scopus», а також сервісу «Google Scholar» та відібрано (акцентуючи увагу на дослідженнях за останнє десятиліття) для аналізу понад 30 статей з описами клінічних, імунологічних та геномних досліджень на тему імунопатогенезу та факторів ризику виникнення оптичного нейромієліту Девіка. Проаналізований клінічний випадок по даній патології.

Результати. У результаті проведеного нами огляду сучасних літературних джерел було підтверджено, що в патогенезі оптичного нейромієліту велику роль відіграють аутоімунні процеси. Білок аквапорин-4 (AQP4) був ідентифікований як антиген-мішень при оптичному нейромієліті, на який синтезуються самореактивні Ig (імуноглобуліни) G. Після зв'язування AQP4-IgG ініціюється шлях комплемент-залежної цитотоксичності (CDC), що призводить до утворення некротичних уражень за рахунок активації мембрано-атакуючого комплексу комплементу. Хемотоксини посилюють ефекти CDC через клітинну інфільтрацію та вироблення цитокінів. Після клітинної інфільтрації анти-AQP4 Ig взаємодіє з природними кілерами (NK) і призводить до антитілозалежної клітинної цитотоксичності (ADCC), в результаті якої гинуть астроцити. Доведено, що окрім гуморального імунітету у патогенезі оптичного нейромієліту важливу роль відіграє клітинний імунітет, особливо лімфоцити Т-хелпери 17 (Th-17), а також прозапальні інтерлейкіни (IL) – IL-6, IL-17, IL-21, IL-1β. Підтип Th-17 посилює вироблення антитіл у naïвних В-клітинах, а цитокіни, що виробляються цими клітинами, мають вирішальний вплив на патогенез. Певні дослідження у світі передбачають наступні фактори ризику розвитку оптичного нейромієліту: генетичні передумови, вірусні та бактеріальні інфекції (*Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens*), гіповітаміноз вітаміну D, окислювальний стрес.

Висновки. За результатами досліджень останніх десятиліть доведено, що в імунопатогенезі хвороби Девіка бере участь як гуморальна ланка імунітету (IgG), так і клітинна (Th17). Досліджено, що до факторів ризику виникнення можна віднести як генетичні передумови, так і перенесені вірусні та бактеріальні інфекції, гіповітаміноз вітаміну D та окислювальний (оксидантний) стрес. Зазначається, що на сьогодні важливою є розробка таргетної терапії з використанням препаратів високоселективних моноклональних антитіл.

Ключові слова: оптичний нейромієліт Девіка, розсіяний склероз, NMO-IgG, AQP4-IgG, MOG-IgG.

Актуальність. Хвороба Девіка (ХД, нейромієліт оптичний (НМО (NMO – англ.)) у вигляді одночасного або послідовного розвитку оптичного невриту та поперечного мієліту вперше була описана французьким лікарем Eugene Devic у 1894 році [1], надалі досліджуватися й іншими вченими. Протягом багатьох років це захворювання вважалося однією з типових клінічних форм розсіяного склерозу (РС), але у 2004 році Lennon VA з колегами виділили специфічний для захворювання маркер - сироваткове антитіло до NMO-імуноглобуліну G (IgG), що селективно зв'язує аквапорин-4 (AQP4) [2].

Аквапорин - 4, цільовий антиген NMO-IgG, є білком водного каналу, який сконцентрований у сірій речовині спинного мозку, периакведуктальній, перивентрикулярній ділянках та в астроцитарних ніжках, що формують гематоенцефалічний бар'єр. Внаслідок імуноопосередкованого запалення, що розвивається на ґрунті експресії антитіл AQP4-IgG водними каналами астроцитів AQP4, виникає дисфункція астроцитів із розвитком клінічної синдромології захворювання [3]. Антитіло NMO-IgG (або AQP4-Ab) було виявлено у більшості пацієнтів з захворюваннями спектру оптичного нейромієліту, проте не виявлялось у пацієнтів із клінічно-достовірним РС [4].

Відкриття специфічного біомаркера захворювання в комбінації з даними гістопатологічних та імунологічних досліджень (включно з експериментами з пасивного перенесення на тваринних моделях) підтверджує уявлення про хворобу Девіка, як про гуморально-опосередковане аутоімунне захворювання у пацієнтів з наявними специфічними антитілами імуноглобуліну G, а, отже, відмінне за патогенезом від розсіяного склерозу.

Оптичний нейромієліт є доволі рідкісним захворюванням, у європейських країнах поширеність за даними статистичних досліджень становить 0,3-4,4 випадки на 100 000 населення.

Хвороба Девіка (нейромієліт зорового нерва, оптичний нейромієліт, НМО) – тяжке ідіопатичне демієлінізуюче захворювання ЦНС, що у типових випадках характеризу-

ється монофазним перебігом білатерального (або швидко послідовного) невриту зорового нерву та мієліту із розвитком грубої резидуальної симптоматики та важкої інвалідності [5]. Інколи початок невриту зорового нерва і поперечного мієліту може бути розділений місяцями або навіть роками. Рідше оптичний нейромієліт маніфестує у вигляді синдрому area postrema, гострого стовбурового синдрому, симптоматичної нарколепсії або синдрому ураження півкуль головного мозку [3].

Отож все вищезгадане, а також недостатнє висвітлення даної проблеми в літературі підтверджує її актуальність та необхідність проведення досліджень у цьому напрямку, що допоможе у діагностиці даного захворювання, диференціації від розсіяного склерозу та розробки таргетної терапії.

Ціль: узагальнити сучасні погляди науковців на основі проведених досліджень щодо механізмів імунопатогенезу оптичного нейромієліту, виокремити відмінності за імунологічними маркерами від інших демієлінізуючих захворювань ЦНС, оцінити можливі фактори ризику виникнення хвороби Девіка.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було проведено огляд літератури за допомогою медичних пошукових баз «PubMed», «Web of Science», «Scopus», а також сервісу «Google Scholar» та відібрано (акцентуючи увагу на дослідженнях за останнє десятиліття) для аналізу понад 30 статей з описами клінічних, імунологічних та геномних досліджень на тему імунопатогенезу та факторів ризику виникнення оптичного нейромієліту Девіка. Проаналізовано клінічний випадок по даній патології.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результатом проведеного огляду понад 30 сучасних літературних джерел було підтверджено, що в патогенезі оптичного нейромієліту велику роль відіграють аутоімунні процеси.

Як було зазначено вище, AQP4 був ідентифікований як антиген-мішень при оптичному нейромієліті. Аквапорини - це інтегральні

мембранні білки, які сприяють селективному транспортуванню води через біологічні мембрани. На сьогоднішній день ідентифіковано приблизно 13 різних сімейств аквапоринів, експресія яких спостерігається в різних органах, включаючи мозок, кровоносні судини, ниркові каналці, очі і вуха [6]. Хоча аквапорин - 4 присутній в усіх вищезазначених органах, його найвища експресія спостерігається в центральній нервовій системі (ЦНС), зокрема в астроцитарних відростках зорового нерва, спинному мозку та таких ділянках мозку, як постремна зона та гіпоталамус. Аквапорин виконує функцію виведення інтерстиціальної рідини, відходів і різних розчинних білків у мозку [7]. У більшості пацієнтів з НМО AQP4 є мішенню для самореактивних антитіл імуноглобуліну G (IgG), визначених як НМО-IgG або AQP4-IgG. AQP4, у свою чергу, має здатність утворювати так звані тетрамерні комплекси, позначені як ортогональні масиви частинок, які переважно розташовані в плазматичних мембранах астроцитів, а імуноглобуліни G до аквапорину – 4, які виробляються при нейрооптикомієліті, мають схильність до зв'язування з цими масивами і, таким чином, після зв'язування AQP4-IgG ініціює шлях комплемент-залежної цитотоксичності (CDC), що призводить до утворення некротичних уражень через генерацію мембраноатакуючого комплексу. На додаток до утворення мембраноатакуючого комплексу також виробляються хемотоксини, які, в свою чергу, посилюють ефекти комплемент-залежної цитотоксичності через клітинну інфільтрацію та вироблення цитокінів [8]. Після того, як відбулася клітинна інфільтрація, анти-AQP4 IgG взаємодіє з природними кілерами (NK), що призводить до антитілозалежної клітинної цитотоксичності (ADCC), а цей процес зрештою призводить до загибелі астроцитів, про що свідчить втрата гліального фібрилярного кислого білка (GFAP), який є маркером, специфічним саме для астроцитів. Оскільки відомо, що однією з ключових функцій астроцитів є поглинання надлишку глутамату (збудливий нейромедіатор, який у надмірних кількостях є високотоксичним), основним наслідком пошкодження астроцитів є

глутаматна ексайтотоксичність [9]. Існує думка, що глутаматна ексайтотоксичність пошкоджує олігодендроцити, що власне і призводить до демієлінізації, тому враховуючи переважну втрату астроцитів, нейрооптикомієліт зазвичай розглядається як астроцитопатичне захворювання, проте щодо цього зараз активно ведуться дискусії.

Як відомо, внаслідок імунореактивних реакцій при хворобі Девіка відбувається імуноклітинна інфільтрація, доведено, що нейтрофіли та еозинофіли відіграють значну роль у цьому процесі. Доведено, що хемокін CXCL5 (або ж відомий, як ENA 78, білок, який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 4-ї хромосоми) індукує міграцію, агрегацію та гіперактивацію вищезгаданих клітин. Після активації вони спричиняють пошкодження клітин, насамперед через дегрануляцію та фагоцитоз і, таким чином, клітинна інфільтрація слугує для посилення адаптивних імунних реакцій [10].

Доведено, що окрім гуморального імунітету у патогенезі оптичного нейромієліту важливу роль відіграє клітинний імунітет, особливо Th-17. У пацієнтів з НМО Т-клітини реагують на аквапорин - 4 з більшою силою та частотою, тому виявилось, що підтип Th-17 посилює вироблення антитіл у наївних В-клітинах, а цитокіни, що виробляються цими клітинами, мають вирішальний вплив на патогенез. Пептид AQP4 p61-80 було ідентифіковано як Т-клітинну детермінанту, на яку спрямовані патогенні AQP4-IgG і відомо, що p61-80-специфічні Th17-клітини присутні в більшій кількості при хворобі Девіка, ніж при будь-яких інших захворюваннях [11]. AQP4 при оптичному нейромієліті часто активно контактують з В-лімфоцитами і припускається, що В-клітини прискорюють розвиток захворювання шляхом секреції прозапальних цитокінів, таких як IL-6, які ініціюють патогенні Т-клітинні реакції, а ці клітинні реакції збільшують вироблення аутоантитіл [12].

Дослідження виявили, що рівень IL-6, IL-17, IL-21, IL-1 β та Th17 були підвищені в 82% випадках НМО. Є припущення, що IL-6 відіграє ключову роль у прогресуванні, оскільки

доведено його здатність викликати прогресуючу слабкість із втратою мієліну, запаленням і дендритною дегенерацією, а також посилення ураження спинного мозку (на моделях мишей) [13]. IL-17 може сприяти прогресуванню нейрооптикомієліту через продукцію аутоантитіл, нейтрофільну інфільтрацію та ноцицепцію, опосередковану нервовими рецепторами [14]. IL-21, наприклад, здатний сприяти проліферації клітин Th17, пригнічуючи при цьому диференціацію клітин T-reg і, отже, може збільшувати тяжкість захворювання, а IL-1 β , у свою чергу, сприяє некрозу та посилення тяжкості захворювання шляхом накопичення білків комплементу, полегшення проникнення нейтрофілів, опосередкування розпаду і послаблення гематоенцефалічного бар'єру та збільшення клітинної інфільтрації. IL-1 β також посилює ноцицепцію за рахунок збільшення глутаматергічної сигналізації [15].

Також, існує гіпотеза, що загибель астроцитів є фактором, який сприяє активації мікроглії (мієлоїдні клітини, які знаходяться в центральній нервовій системі) при аутоімунній відповіді, проте ключова роль мікроглії у прогресуванні хвороби Девіка залишається невідомою. Є дослідження, які продемонстрували, що активована мікроглія реагує на загибель астроцитів, опосередковуючи порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) шляхом вивільнення цитокінів та модуляторів запалення, а порушення ГЕБ, у свою чергу, дозволяє периферичним імунним клітинам отримати доступ до ЦНС, що і призводить до нейрозапалення [16].

Дослідження на щурах доводять, що мікрогліальна активація може призводити до демієлінізаційних процесів внаслідок імунореактивності IgG. У подальшому дослідженні транскриптомний та функціональні аналізи показали, що мікрогліальна активація сприяє видаленню залишків мієліну, секреції факторів росту та ремоделюванню позаклітинного матриксу, що є необхідним навпаки для ремієлінізації [17].

Тому, враховуючи вищезазначене, можна припустити, що активація мікрогліальних клітин відіграє подвійну роль, яка залежить

від тяжкості перебігу та методів лікування захворювання.

У випадку розсіяного склерозу було виявлено ряд генетичних факторів ризику виникнення захворювання, пов'язаних з комплексом гістосумісності. З У випадку з нейрооптикомієлітом було проведено надто мало досліджень, щоб довести генетичні передумови. Проте, усе ж є певні дослідження, які висувають ймовірність наявності генетичного фактора ризику виникнення хвороби Девіка.

Цікаво, що приблизно у 25% пацієнтів з хворобою Девіка у спинномозковій рідині була виявлена РНК вірусу епідемічного паротиту, а у 76% пацієнтів у сироватках крові були виявлені антитіла проти епідемічного паротиту (а саме IgG) [18]. Проте цих даних недостатньо для доведення кореляційного зв'язку епідемічного паротиту та нейрооптикомієліту, оскільки дослідження проводились на невеликій вибірці людей та однократно.

Деякі дослідження виявили, що певні пацієнти з хворобою Девіка є серопозитивними щодо інфекції *Helicobacter pylori*, тому є гіпотеза, що інфекція *H. pylori* може бути фактором ризику розвитку цього захворювання. Крім того, існує припущення, що *H. pylori* може викликати аберантну імунну відповідь через перехресну презентацію антигену, враховуючи наявність у неї певних білків водного каналу, які мають схожість з AQP4 [19]. Також, відомо, що наявність майже будь-якого аутоімунного захворювання значною мірою збільшує ризик виникнення оптичного нейромієліту [20].

Доведено, що *Clostridium perfringens* виділяє понад 20 різних токсинів і є частою причиною харчових отруєнь. Токсини, що виділяються, можуть викликати аномальну імунну відповідь або діяти як імунологічні ад'юванти, що потенційно може призвести до оптичного нейромієліту [21]. Ще важливий момент, що амінокислоти 66-75 пептиду AQP4 (p63-76), які розпізнаються Т-клітинами при оптичному мієліті, мають 90% гомологію з амінокислотами 207-216 аденозинтрифосфатзв'язуючої касетної транспортерної пермеази *Clostridium perfringens* (ABC-TP). Крім того, Т-клітини AQP4 продемонстрували перехресну реактив-

ність з ABC-TP, на додаток до Th17 поляризації [22], тому сміливо можна припустити, що даний мікроорганізм може бути потенційною причиною імунної дизрегуляції та, як наслідок, збільшення ризику виникнення НМО.

Важливу роль у патогенезі нейродегенеративних захворювань, у тому числі й нейрооптикомієліту, відіграє окислювальний стрес. Окислювальний стрес - це стан, при якому надмірна кількість активних форм кисню (АФК) перевантажує біологічну антиоксидантну здатність, що призводить до порушення гомеостазу АФК і пошкодження клітин. Для клітин важливо підтримувати помірний рівень АФК для виконання нормальних фізіологічних функцій, а надмірний рівень АФК спричиняє окислювальне пошкодження ДНК, мітохондрій і ліпідів, що може призвести до загибелі клітин [23]. Нейродегенеративні захворювання у цілому визначаються специфічними характеристиками апоптозу/некрозу та дисфункцією нейронних клітин, що в кінцевому результаті призводить до порушення рухових або когнітивних функцій. З огляду на високу швидкість метаболізму та високий вміст ліпідів, ЦНС особливо вразлива до окислювального стресу [24].

Гіповітаміноз вітаміну D може бути одним з факторів виникнення даного захворювання, оскільки вітамін є необхідний для оптимального функціонування Т-регуляторних клітин, які необхідні для профілактики аутоімунних захворювань. Продemonстровано, що 1,25D (гідроксильована форма вітаміну D) сприяє диференціації регуляторних Т-клітин, тим самим запобігаючи посиленню аутоімунної відповіді. Це досягається шляхом індукції протизапального цитокіну IL-10 та фактора транскрипції FoxP3 [25]. Крім того, було продемонстровано, що 1,25D пригнічує секрецію цитокінів, пов'язаних з Th17, включаючи IL-17, IFN- γ , IL-21 та IL-22. Також, доведено, що він негативно регулює пов'язані з рецепторами ретиноевої кислоти (RAR-орфанні рецептори C) та рецептори арилових вуглеводнів, які є основними регуляторами диференціювання Th17-типу [26]. Ну і також, низький рівень споживання молочних продуктів, риби, полівітамінів, залі-

за та шкідливі звички, такі як куріння та вживання алкоголю, а також недостатня фізична активність, були визначені як значні фактори ризику розвитку хвороби Девіка [27].

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка П., 1984 р.н., звернулась 11.02.22 в Комунальне некомерційне підприємство "Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня" Тернопільської обласної ради зі скаргами на двоїння в очах та хиткість при ході.

З анамнезу встановлено, що захворіла 08.02.22, коли відмітила появу зазначених скарг. Протягом 3-х тижнів до поступлення у стаціонар турбувала постійна нудота, відмічалося неодноразове блювання. Лікувалась у гастроентеролога з приводу рефлюкс - езофагіту. В грудні 2021 року перенесла COVID-19, лікувалась в амбулаторних умовах під наглядом сімейного лікаря. В далекому анамнезі близько 5 років тому – укуси кліща, отримувала антибіотикотерапію.

На момент поступлення у неврологічному статусі черговим лікарем були виявлені наступні зміни: притомна, орієнтована. Дещо чутливі при пальпації перші тригемінальні точки та очні яблука двобічно. Зіниці очей симетричні, рухи очними яблуками не обмежені. Диплопія при погляді прямо. Легка асиметрія обличчя. Ковтає, мова дизартрична. Глотковий рефлекс знижений справа, язичок відхилений вліво. М'язова сила в кінцівках достатня. Сухожилкові та періостальні рефлекси середньої жвавості без різниці; черевні та підшовні рефлекси збережені. М'язовий тонус задовільний. Чутливість не порушена. Патологічних та менінгеальних ознак не має. Координаторні проби виконує нечітко лівою рукою. В позі Ромберга хитається. Хода атактична.

Встановлено попередній діагноз: Гострий мозковий інсульт у вертебро-базилярному басейні? Вогнищевий процес в стовбурі головного мозку, не виключено гострий вірусний енцефаліт?

Проведені обстеження:

1. Загально-клінічні аналізи (Загальний ана-

- ліз крові в динаміці, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові) – без відхилень.
2. RW (Реакція Вассермана) (14.02.2022) – від’ємна.
3. Коагулограма (11.02.2022): протромбіновий час – 10,9 с, протромбіновий індекс 105,5%, Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) – 0,95, тромбіновий час – 15,3с, фібриноген 2,60 г/л, активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) – 25,0 с.
4. Тропонін (11.02.2022) – негативний.
5. Електрокардіографія (ЕКГ) (11.02.2022) – синусова аритмія.
6. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на COVID-19 (12/02/2022) – не виявлено.
7. Антитіла (АТ) до SARS-COV-2 (18.02.2022): IgM – 0,722; IgG – 9, 35.
8. АТ до *Borrelia burgdorferi* (16.02.2022): IgM – 0,119 Abs/cov; IgG – 0,688 Abs/cov.
9. TORCH IgG + IgM (16.02.2022): АТ до *Borrelia burgdorferi*: IgM – 0,119 Abs/cov; IgG – 0,688 Abs/cov. АТ до цитомегаловірусу (CMV): IgM – 7,911Abs/cov; IgG – 0,542Abs/cov. АТ до вірусу герпесу 1/2 типу (HSV 1/2): IgG – 0,426 Abs/cov. АТ до токсоплазмозу (ТОХО): IgM – 0,253 Abs/cov; IgG – 0,123 Abs/cov.
10. Мультиспіральна комп’ютерна томографія (МСКТ) головного мозку (11.02.2022) без патологічних змін.
11. МСКТ органів грудної клітки (12.02.2022) ознаки пневмофіброзу базальних сегментів правої легені.
12. Ультразвукова доплерографія (УЗДГ) (14.02.22) Ангіоспазми, зниження кровообігу по хребцевих артеріях на 10-15% у правій вертебральній артерії, у лівій вертебральній артерії - 15-20%, при поворотах голови кровообіг знижується на 5%, зміни вертеброгенного генезу. Ангіоспазм судин головного мозку, кровообіг симетричний зліва і справа, внутрішня сонна артерія (ВСА), середня мозкова артерія (СМА), передня мозкова артерія (ПМА), задня мозкова артерія (ЗМА), вертебро - базилярний басейн (ВББ). Утруднений венозний відтік по венах.
13. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку (11.02.2022): В задніх, суміжних відділах довгастого та спинного мозку,

простежується ділянка неправильної форми, без чітких контурів, умовними розмірами до 9x10x24 мм, підвищеного сигналу на T2 зважених T2_ізс_da-fl_ iso та T2 FLAIR послідовностях, а також, подекуди зниженого сигналу на T1 зважених зображеннях в тому числі і на постконтрастних серіях, без обмеження дифузії в режимі DWI, без ознак накопичення контрасту. Довгастий/спинний мозок на рівні зазначених змін нерівномірно дещо потовщені. Висновок: МР-картина ділянки патологічно зміненого сигналу в довгастому/спинному мозку (неправильної форми, без чітких контурів, умовними розмірами 9x10x24 мм), слід диференціювати між запальним/демієлінізуючим та неопластичним процесом, що потребує кореляції з клінічно- лабораторними даними та динамічного спостереження.

14. Заключення терапевта 14.02.2022 – на момент огляду патології не виявлено.

Таким чином, нами було проведено диференційну діагностику захворювання пацієнтки з такими патологіями, як ішемічний інсульт, розсіяний склероз, нейросифіліс, Лайм-бореліоз (неврологічна стадія), пухлина ЦНС. З метою виключення/підтвердження захворювання спектру оптичного нейромієліту (синдром area postrema, гострий стовбуровий синдром) рекомендовано аналіз крові на виявлення anti-aquaporin-4 IgG.

На основі клініко-анамнестичних даних, результатів МР-обстеження головного мозку та після проведеної диференційної діагностики хворій було виставлено діагноз: гострий стовбуровий енцефаліт, ймовірно вірусної етіології, з окоруховими порушеннями, помірною вестибулярною атаксією, легким загально-мозковим синдромом, астеничним розладом. Оптичний нейромієліт.

Призначене лікування: зовіракс (1000 мг/д 10 днів), гевіран (800 мг/д 10 днів), пульс-терапія солюмедролом (1000 мг/д 5 днів), мофлак-са (400 мг/д 8 днів), засоби дезінтоксикаційної терапії, гастропротектори.

У зв’язку з повномасштабним вторгненням в Україну 24.02.22 за наполяганням пацієнтки вона була виписана із стаціонару, в

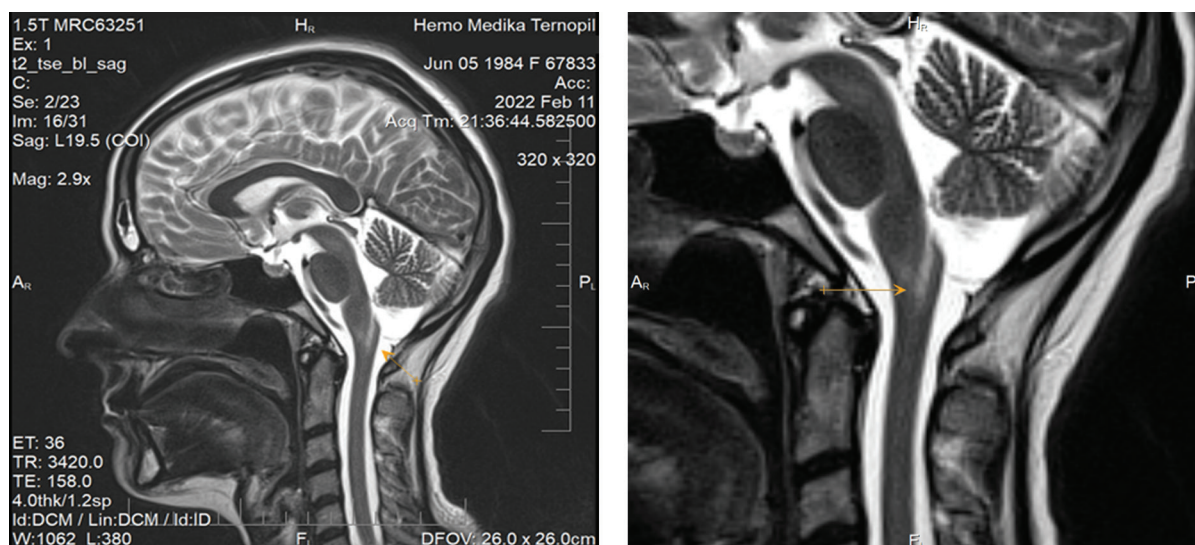


Рис.1. МРТ-картина (сагітальний зріз)

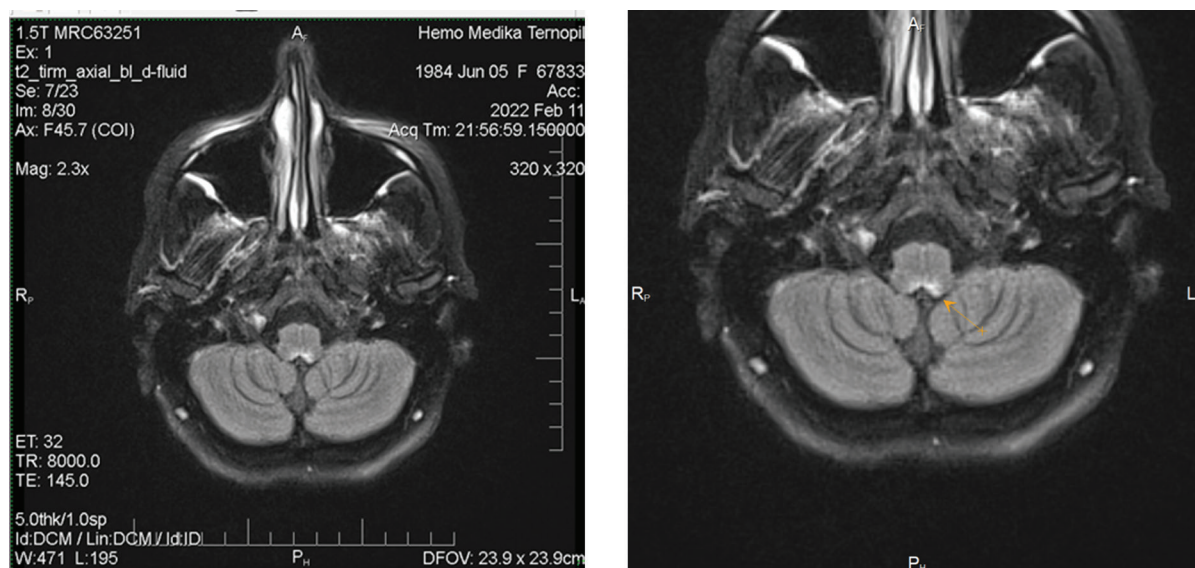


Рис.2. МРТ-картина (аксіальний зріз)

зв'язку з чим аналіз крові на виявлення anti-aquaporin-4 IgG не проведений. На момент виписки стан хворої покращився: прояви вестибулярної атаксії значно зменшились, диплопія регресувала.

При аналізі катамнезу пацієнтки з'ясовано, що в березні 2022 року вона відмітила чергове погіршення стану, коли раптово розвинулась м'язова слабкість в кінцівках, порушився сечопуск, змінився голос, утруднилась мова. На цей момент вона емігрувала до Швейцарії (в зв'язку з війною в Україні), була госпіталізова-

на в неврологічний стаціонар з ознаками центрального тетрапарезу, бульбарного синдрому та тазових порушень за центральним типом. Повторно проведено МРТ головного мозку (продовжує візуалізуватись вогнище неправильної форми, без чітких контурів, умовними розмірами до 11x7x25 мм дорзально в суміжних відділах довгастого та спинного мозку без ознак депонування контрастної речовини), аналіз крові на anti-aquaporin-4 IgG – позитивний. Діагностовано захворювання спектру оптичного нейромієліту, а саме аквапорин-а-

соційоване аутоімунне демієлінізуюче захворювання нервової системи. Хворій проведено пульс-терапію високими дозами кортикостероїдів, стан покращився, слабкість практично регресувала.

З червня 2022 року в якості превентивного лікування пацієнтка отримує препарат таргетної терапії екулізумаб (довенні інфузії). Станом на вересень 2024 року її стан залишається стабільним.

ВИСНОВКИ

1. За результатами досліджень останніх десятиліть з когорти хворих на розсіяний склероз вдалось виокремити групу пацієнтів з відмінним за імунопатогенезом захворюванням – хворобами спектру оптиконеуромієліту.
2. Науковцями доведено, що в імунопатогенезі хвороби Девіка бере участь як гуморальна ланка імунітету (IgG), так і клітинна (Th17), що сумарно призводить до цитотоксичності нервових клітин (астроцитів, втрати мієліну, дендритної дегенерації).
3. Визначення імунологічних маркерів, які характерні для оптичного нейромієліту Девіка, допоможе в діагностиці даної патології.
4. До факторів ризику виникнення оптиконеуромієліту, за різносторонніми дослідженнями, можна віднести: генетичні передумови, перенесені вірусні та бактеріальні інфекції (*H.pylori*, *C.perfringens*), гіповітаміноз вітаміну D, окислювальний стрес.
5. З позиції практичної медицини виділення специфічних маркерів імуноопосередкованих захворювань ЦНС значно розширює можливості таргетної терапії з використанням препаратів високоселективних моноклональних антитіл.

REFERENCES

1. Devic E. Myelite subaigue compliquee de nevrite optique. *Bulle. Med.*1894. Vol. 8. P. 1033-1034
2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A

serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*. 2004, Dec; 364(9451): 2106–12.

3. Shkrobot S; Budarna O; Milevska-Vovchuk L; Duve K; Tkachuk N; Salii M. “OPTIC NEUROMYELITIS: CASE REPORT and REVIEW.” *Georgian Medical News*, no.328-329, 2022, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36318843/
4. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *Journal of Experimental Medicine*. 2005, Aug 8; 202(4): 473–7. DOI:10.1084/jem.20050304
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006, May 22; 66(10):1485–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216139.44259.74
6. Bihlmaier R, Deffner F, Mattheus U, Neckel PH, Hirt B, Mack AF. Aquaporin-1 and Aquaporin-4 Expression in Ependyma, Choroid Plexus and Surrounding Transition Zones in the Human Brain. *Biomolecules*. 2023;13(2):212. DOI: 10.3390/biom13020212
7. Gleiser, Corinna, et al. “Aquaporin-4 in Astroglial Cells in the CNS and Supporting Cells of Sensory Organs—a Comparative Perspective.” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no. 9, 26 Aug. 2016, p. 1411, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037691/, DOI: 10.3390/ijms17091411.
8. Soltys J, Liu Y, Ritchie A, Wemlinger S, Schaller K, Schumann H, Owens GP, Bennett JL. Membrane assembly of aquaporin-4 autoantibodies regulates classical complement activation in neuromyelitis optica. *J Clin Invest*. 2019;129(5):2000-13. DOI: 10.1172/jci122942
9. Bennett JL, Owens GP. Neuromyelitis Optica. *J Neuro Ophthalmol*. 2017; 37(3):291-9. DOI: 10.1097/wno.0000000000000508
10. Yang T, Wang S, Zheng Q, Wang L, Li Q, Wei M, Du Z, Fan Y. Increased plasma levels of epithelial neutrophil-activating peptide 78/CXCL5 during the remission of Neuromyelitis optica. *BMC Neurol*. 2016, 16(1). DOI: 10.1186/s12883-016-0622-3

11. Nelson PA, Khodadoust M, Prodhomme T, Spencer C, Patarroyo JC, Varrin-Doyer M, Ho JD, Stroud RM, Zamvil SS. Immunodominant T Cell Determinants of Aquaporin-4, the Autoantigen Associated with Neuromyelitis Optica. *PLoS ONE*. 2010; 5(11):e15050. DOI: journal.pone.0015050
12. Wilson R, Makuch M, Kienzler AK, Varley J, Taylor J, Woodhall M, Palace J, Leite MI, Waters P, Irani SR. Condition-dependent generation of aquaporin-4 antibodies from circulating B cells in neuromyelitis optica. *Brain*. 141(4):1063-74. DOI: 10.1093/brain/awy010
13. Barros PO, Cassano T, Hygino J, Ferreira TB, Centurião N, Kasahara TM, Andrade RM, Linhares UC, Andrade AF, Vasconcelos CC, Alvarenga R, Marignier R, Bento CA. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase. *Clin Amp Exp Immunol*; 183(3):480-9. DOI: 10.1111/cei.12733
14. Vaknin-Dembinsky A, Brill L, Kassis I, Petrou P, Ovadia H, Ben-Hur T, Abramsky O, Karussis D. T-cell responses to distinct AQP4 peptides in patients with neuromyelitis optica (NMO). *Mult Scler Relat Disord*; 6:28-36. DOI: 10.1016/j.msard.2015.12.004
15. Gruber-Schoffnegger D, Drdla-Schutting R, Honigsperger C, Wunderbaldinger G, Gassner M, Sandkuhler J. Induction of Thermal Hyperalgesia and Synaptic Long-Term Potentiation in the Spinal Cord Lamina I by TNF- and IL-1 is Mediated by Glial Cells. *J Neurosci*; 33(15):6540-51. DOI: 10.1523/jneurosci.5087-12.2013
16. Thurgur, Hannah, and Emmanuel Pinteaux. "Microglia in the Neurovascular Unit: Blood-Brain Barrier-Microglia Interactions after Central Nervous System Disorders." *Neuroscience*, vol. 405, May 2019, pp. 55-67, DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.06.046.
17. Liu Y, Given KS, Owens GP, Macklin WB, Bennett JL. Distinct patterns of glia repair and remyelination in antibody-mediated demyelination models of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Glia*; 66(12):2575-88. DOI: 10.1002/glia.23512
18. George, Minny, and Raymund Gantioque. "Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: An Early Diagnosis to Prevent Blindness and Paraplegia." *The Journal for Nurse Practitioners*, vol. 19, no. 7, 1 July 2023, pp. 104654-104654, DOI: 10.1016/j.nurpra.2023.104654.
19. Kira JI, Isobe N. Helicobacter pylori infection and demyelinating disease of the central nervous system. *J Neuroimmunol*; 329:14-9. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.06.017
20. Jarius, Sven, et al. "Neuromyelitis Optica." *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 6, no. 1, 22 Oct. 2020, DOI: 10.1038/s41572-020-0214-9.
21. Kiu, Raymond, and Lindsay J. Hall. "An Update on the Human and Animal Enteric Pathogen Clostridium Perfringens." *Emerging Microbes & Infections*, vol. 7, no. 1, Dec. 2018, pp. 1-15, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6079034/, DOI: 10.1038/s41426-018-0144-8.
22. Cree BA, Spencer CM, Varrin-Doyer M, Baranzini SE, Zamvil SS. Gut microbiome analysis in neuromyelitis optica reveals overabundance of Clostridium perfringens. *Ann Neurol*; 80(3):443-7, DOI: 10.1002/ana.24718
23. Schieber, Michael, and Navdeep S. Chandel. "ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress." *Current Biology*, vol. 24, no. 10, May 2014, pp. R453-R462.
24. Liu, Zewen, et al. "Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2017, 2017, pp. 1-11, DOI: 10.1155/2017/2525967.
25. Wang, Weixia, et al. "Vitamin D and Neurodegenerative Diseases." *Heliyon*, vol. 9, no. 1, Jan. 2023, p. e12877, DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e12877.
26. Ao, Tomoka, et al. "The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases." *Biomolecules*, vol. 11, no. 11, 3 Nov. 2021, p. 1624, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8615708/, DOI: 10.3390/biom11111624.
27. Eskandarieh S, Nedjat S, Abdollahpour I, Azimi AR, Moghadasi AN, Asgari N, Sahraian MA. Environmental risk factors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a case-control study. *Acta Neurol Belg*; 118(2):277-87; DOI: 10.1007/s13760-018-0900-5

Article history:

Received: 11.10.2024

Revision requested: 18.10.2024

Revision received: 04.12.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

OPTIC NEUROMYELITIS DEVICIS: IMMUNOPATHOGENESIS AND RISK FACTORS (literature review and clinical case)

Lutsiv E. R., Budarna A. V., Tkachuk N. I., Budarna O. Yu.

Ternopil Gorbachevsky National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

@lutsiv_elyrus@tdmu.edu.ua

Background. Neuromyelitis optical spectrum disorders (NMOSD) or neuromyelitis optical (NMO) are inflammatory central nervous system disorders characterized by severe immune-mediated demyelination and axon destruction, with predominantly optic nerve and spinal cord damage. Previously, NMO and multiple sclerosis were thought to be a single disease with different phenotypes and expression. However, the results of studies in recent decades have revealed differences between these diseases in terms of pathogenesis, clinical features, neuroimaging findings, biomarkers, and treatment response.

Aim: to summarize the current views of scientists on the basis of studies on the mechanisms of immunopathogenesis of optic neuromyelitis, to identify differences in immunological markers from other demyelinating diseases of the central nervous system, to assess possible risk factors for the occurrence of Devick's disease.

Materials and methods. A literature review was conducted using the medical search databases "PubMed", "Web of Science", "Scopus", as well as the service "Google Scholar" and more than 30 articles describing clinical, immunological and genomic studies on the immunopathogenesis and risk factors for the occurrence of optic neuromyelitis of Devick were selected for analysis (focusing on studies over the past decade). A clinical case of this pathology was analyzed.

Results. As a result of our review of current literature, it was confirmed that autoimmune processes play an important role in the pathogenesis of optic neuromyelitis. Protein aquaporin-4 (AQP4) was identified as a target antigen in optic neuromyelitis, to which self-reactive Ig (immunoglobulins) G are synthesized. After binding of AQP4-IgG, the complement-dependent cytotoxicity (CDC) pathway is initiated, leading to the formation of necrotic lesions through the activation of the membrane-attacking complement complex. Chemotoxins enhance the effects of CDC through cellular infiltration and cytokine production. After cellular infiltration, anti-AQP4 Ig interacts with natural killer (NK) cells and leads to antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), which results in astrocyte death. It has been proven that in addition to humoral immunity, cellular immunity, especially T helper 17 lymphocytes (Th-17), as well as proinflammatory interleukins (IL) - IL-6, IL-17, IL-21, IL-1 β - play an important role in the pathogenesis of optic neuromyelitis. The Th-17 subtype enhances the production of antibodies in naive B cells, and the cytokines produced by these cells have a crucial impact on pathogenesis. Certain studies in the world suggest the following risk factors for the development of optic neuromyelitis: genetic predispositions, viral and bacterial infections (*Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens*), vitamin D hypovitaminosis, and oxidative stress.

Conclusion. Studies of recent decades have shown that both the humoral (IgG) and cellular (Th17) immune systems are involved in the immunopathogenesis of Devick's disease. It has been shown that the risk factors for its occurrence include both genetic prerequisites and past viral and bacterial infections, vitamin D hypovitaminosis, and oxidative stress. It is noted that today it is important to develop targeted therapy using highly selective monoclonal antibodies.

Key words: Devick's optic neuromyelitis, multiple sclerosis, NMO-IgG, AQP4-IgG, MOG-IgG.

ДЕФІНИЦІЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ОРГАНІЗМУ ВНАСЛІДОК ДІЇ ВІРУСУ SARS-COV-2 В СИСТЕМІ «МАТИ-НОВОНАРОДЖЕНИЙ» (огляд літератури)

Мельник О.О. <https://orcid.org/0000-0003-1384-9102>

Донецький Національний медичний університет, Кропивницький, Україна.
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

kinlem-78@ukr.net

Актуальність. Питання пандемії стало ключовим для всього світу за останні 5 років. Значну роль у захисті від інфекцій організму відіграє імунна система. У немовляти вона незріла при народженні та функціонально неповноцінна. В процесі зростання та розвитку організму дитини змінюються механізми захисту малюка від різних факторів зовнішнього середовища та забезпечує гармонійне зростання та розвиток дитини.

Ціль: удосконалити вивчення механізмів дії вірусу SARS-COV-2 в системі «мати-плід-новонароджений» від жінок, що перехворіли на COVID-19 протягом вагітності та узагальнити інформацію щодо особливостей постнатальної адаптації новонароджених від матерів цієї групи.

Матеріали та методи. Проаналізована вітчизняна і зарубіжна фахова науково-дослідницька література за період розпаду вірусу SARS-COV-2. Додатково ретроспективно аналізувалися історії пологів та розвитку новонароджених від матерів, які перехворіли на COVID-19 протягом вагітності.

Результати. Отримані дані та вивчення механізму взаємодії «вірус-господар» доповнюють та удосконалюють знання про вплив COVID-19 на вагітність та життєво важливі параметри новонародженого та механізми захисту від нього.

Висновки. Розуміння патогенезу, механізму дії та наслідків пошкодження тканин організму новонароджених вірусом SARS-COV-2 у системі «мати-плід-новонароджений», вивчення імунних механізмів захисту дитини, допоможе запобігти та уникнути реалізації значних уражень органів і систем немовлят. Розробка алгоритмів захисту новонароджених дітей від дії коронавірусу допоможе зберегти здоров'я дитини в майбутньому.

Ключові слова: новонароджений, вірус SARS-COV-2, імунна відповідь, система «мати-новонароджений».

Актуальність. COVID-19 у період 2019–2024 рр. став глобальною проблемою людства. Вірусом уражаються всі вікові групи населення планети, зокрема вагітні, їх новонароджені діти не є винятком. За даними літератури, щорічно у світі 5 мільйонів немовлят помирають на першому році життя, третина цих смертей пов'язані з розвитком різноманітних інфекцій. Відомо, що імунна система новонароджених повністю не функціональна, незріла при народженні, протягом першого року життя формується та дозріває. Щоб підтримати період імунної незрілості та знизити ризик інфікування дитини при народженні та протягом перших місяців життя, мати передає пасивний захист, переважно у вигляді антитіл, які спокійно проходять через плаценту та далі через грудне моло-

ко до немовляти. Вродженого імунітету дитини (антиген-презентуючих клітин та фагоцитів) функціонально та кількісно недостатньо для захисту новонародженої дитини [9].

Ціль: За даними сучасної літератури проаналізувати провідні механізми патологічної дії вірусу SARS-COV-2 на систему «мати-плід-новонароджений» при інфікуванні матері під час вагітності та характер імунної відповіді немовляти після народження протягом перших місяців життя. Проаналізувати та узагальнити інформацію щодо особливостей перебігу, клінічних проявів, формування ускладнень і шляхів подолання коронавірусної інфекції у новонароджених від матерів, що перехворіли на COVID-19 під час вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Розглянуто та проаналізовано 40 оглядових статей та оригінальних міжнародних дослідницьких статей за темою, які знаходяться у вільному доступі за період 2020 по лютий 2024 року. Для аналізу дослідницької літератури використовувалися бази даних Web of Science, Scopus та PubMed. Додатково ретроспективно аналізувалися 43 історії розвитку новонароджених від матерів, які переохворіли на COVID-19 під час вагітності, з акцентом на особливостях становлення імунної системи дитини, перебігу, клініко-лабораторного дослідження жінок та їх малюків.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імунна система починається формуватися внутрішньоутробно. У крові плода циркулює велика кількість імуносупресорів, які послаблюють розвиток власного імунітету для гармонійного внутрішньоутробного розвитку дитини та запобігання імунного конфлікту з організмом матері [9,11]. На становлення імунної системи маляти значно впливає імуносупресивне середовище матки. Тому імунні реакції новонародженого постнатально вважаються незрілими, організм дитини пристосовується, адаптується до самостійного життя та дії великої кількості нових антигенів навколишнього середовища відразу після народження [37]. У цей час природжений імунітет має вирішальне значення виживання та захисту новонароджених перед недосвідченим адаптивним імунітетом [11,34].

Важливу роль у постнатальному житті немовлят грає пасивний імунітет, який активно захищає дитину в перший місяць життя за допомогою материнських імуноглобулінів G (IgG), що діють проти всіх патогенів, з якими стикалася майбутня матір за її життя. В подальшому, рівень пасивного материнського імунітету в організмі маляти знижується, і зовсім перестає працювати до 6 місяця життя дитини. Як наслідок, дитина починає активно хворіти [9,11].

Отже, противірусна відповідь імунної сис-

теми у дітей залежить від взаємодії вроджених та набутих імунних механізмів [30,34]. До гуморальних компонентів вродженого протівірусного імунітету відносять рівень лізоциму, комплемент та фактори некрозу пухлин – TNF- α , TNF- β , інтерферон-INF- γ . Клітинні фактори представлені натуральними кілерами та макрофагами. Класи Ig (A, E, M, G) та генерація Т-лімфоцитів (Т-лімфоцити, Т-хелпери, Т-кілери, Т-супресори) відповідають за набутий протівірусний імунітет людини [11, 30, 36].

В клітинному складі крові при народженні у дитини переважають нейтрофіли. До кінця першого тижня життя відбувається вирівнювання кількості нейтрофілів і лімфоцитів – так званий "перший перехрест" – з подальшим наростанням кількості лімфоцитів. Підвищення рівня гранулоцитів у крові новонароджених компенсує недостатню активність їх захисних функцій. Абсолютна кількість моноцитів крові у новонароджених вище, ніж у дітей старшого віку, і відрізняється слабкою захисною активністю організму [9].

Рівень антибактеріального ферменту - лізоциму – перевищує рівень в материнській крові при народженні, з наростанням протягом перших днів життя, а з 7-8 дня після народження знижується і досягає рівня дорослих людей [9,30,34].

Відносна кількість Т-лімфоцитів новонароджених знижена порівняно з дорослими, але у зв'язку з віковим лімфоцитозом, абсолютна кількість Т-лімфоцитів у крові новонароджених збільшується у порівнянні з дорослими [30,34].

Особливості Т-лімфоцитів новонароджених пов'язані з виходом у кровоток недозрілих форм. Слабкість клітинної ланки імунітету робить малюків особливо чутливими до вірусних, бактеріальних та грибкових інфекцій, захист від яких вимагає участі функціонально повноцінних Т-лімфоцитів [27].

У дітей раннього віку відзначається низький рівень INF та їх активності, характерна незавершеність фагоцитозу, незважаючи на його високу активність [29].

Секреторні IgA відсутні при народженні. З молоком матері до малюка потрапляє додат-

ковий захист – секреторні IgA та G у вигляді готових антибактеріальних та антивірусних антитіл (АТ). Секреторні АТ надходять безпосередньо на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та дихальних шляхів, захищають слизові дитини від зовнішньої атаки мікроорганізмів. Це стосується носоглотки, кишківника, очей [11,27].

Готові материнські IgG проникають зі ШКТ новонародженого через спеціальні рецептори слизової оболонки кишківника в кров'яне русло, де поповнюють рівень материнських антитіл, які раніше потрапили через плаценту [35]. Потрапляючи у кровообіг плода та новонародженого, материнські антитіла можуть координувати різноманітні імунні функції: пряму нейтралізацію антигену та ненейтралізуючі клітинно-опосередковані функції. Різноманітність функцій антитіл демонструє їх унікальну здатність забезпечувати комплексний імунологічний захист плоду, немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні [28]. Після 6 місяців життя у малюка поступово формується власна імунна система. Процес триває аж до пубертатного періоду [27,31].

Материнські антитіла IgG переносяться до кровообігу плода шляхом зв'язування з рецепторами Fc-домену (FcR) неонатальних Fc-рецепторів (FcRn) і Fcγ-рецепторів на поверхні синцитіотрофобласта, шару багатоядерних клітин, що покриває плаценту [28].

Функціональна роль цих антитіл включає пряму нейтралізацію антигенів, антитілозалежне відкладення та активацію комплементу, опсонізацію антигену, антитілозалежний клітинний фагоцитоз і антитілозалежну клітинну цитотоксичність. В дослідженні вивчалися імунофенотиповані антитіла до SARS-CoV-2 у сироватках крові невагітних, вагітних і годуючих жінок після імунізації вакцинами мРНК проти COVID-19 [28].

Вагітні та жінки, які годують грудьми, продемонстрували нижчий титр антитіл до SARS-CoV-2, обмежену відповідь підкласу IgG і знижену здатність до зв'язування FcR після першої дози («основної») вакцинації. Однак після другої дози («підсилення») були мінімальні відмінності між вагітними жінками та

жінками-годувальницями, проти невагітних жінок, що вказує на підсилення ослаблених імунних відповідей на першу дозу під час вагітності і підтверджує важливість «підсилення» вакцинацією. У жінок, які годують грудьми, після другої дози вакцини спостерігалось унікальне збільшення кількості антитіл, що активують природні клітини-кілери (NK). Це може стати основою для майбутніх стратегій вакцинації, щоб викликати реакцію антитіл під час вагітності та найкраще захистити діадку мати-немовля [23].

Що стосується пасивного переносу антитіл, інші автори [28] спостерігали більшу кількість антитіл SARS-CoV-2 у матерів порівняно з сироваткою пуповини, що свідчить про низькі трансплацентарні швидкості передачі антитіл до кровообігу плода. Атьєо та ін. продемонструвати, як невагітні, вагітні та жінки, які годують грудьми, відрізняються у відповідях на імунізацію проти SARS-CoV-2 на основі мРНК-вакцин – підсилення вакциною залишається ефективною стратегією вирівнювання якості відповідей антитіл у досліджуваних групах [4].

Дослідженням виявлено, що матері, які виношували плоди чоловічої статі, мали нижчі материнські титри антитіл IgG проти SARS-CoV-2. Це відкриття ослабленої імунної відповіді на SARS-CoV-2 у матерів із плодами чоловічої статі свідчить про можливість статі плоду змінювати реакцію антитіл матері під час вагітності. Інфіковані SARS-CoV-2 матері під час вагітності чоловіком виробляли вищі титри антитіл. Оскільки антитіла менш ефективно переносяться рецепторами Fcγ, саме їх більшу кількість виявлено при вагітності хлопчиком. Ці результати допомагають з'ясувати, чому передача IgG SARS-CoV-2 була знижена під час вагітності плодом-хлопчиком [28]. Матері з плодами чоловічої статі мали нижчі титри антитіл до SARS-CoV-2 із диференціальним зв'язуванням і глікозилюванням FcR після інфікування та нижчими темпами передачі IgG проти SARS-CoV-2 через плаценту. Тому що в плацентах, вагітних чоловічим плодом було більше Fcγ-рецепторів, а вони гірше переносять антитіла у порівнянні з Fc-рецепторів, які

виявлялися у плацентах, вагітних дівчиною. Ці спостереження мають важливе значення для вакцинації проти SARS-CoV-2 вагітних та для догляду за дітьми чоловічої статі, бо саме вона є групою ризику[4,23].

Механізм передачі вірусу через плаценту представлено на рис.1

Організм виробляє IgG та IgM як специфічну імунну відповідь на вірусне вторгнення. IgG може подолати плацентарний бар'єр до плоду, але молекули IgM занадто великі, щоб уникнути цей бар'єр[45]. До антитіл пізньої фази імунної відповіді належать IgG. Їх продукцію забезпечують клітини імунної пам'яті. Показники високого рівня специфічних IgG реєструються у періоди регресу клінічних проявів і реконвалесценції. Утримання високих титрів специфічних IgG після перенесеного гострого запального процесу відмічаються при рекурентних інфекціях або в період загострення хронічного процесу [37].

IgM синтезуються плазматичними клітинами при першому контакті з патогеном, активують систему комплементу для забезпечення реалізації комплемент-залежної цитотоксичності. Виявлення високих концентрацій IgM відбувається з 3 – 6-го дня після інфікування вірусом. Це можна використовувати як індикатор раннього виявлення інфікуванням вірусу. Якщо тест на IgM у новонародженого позитивний, можна запідозрити внутрішньоутробну інфекцію. IgG виробляється пізно і виявляються у крові пацієнта лише через 8 днів після інфікування[45]. Далі рівень IgM знижується на фоні підвищення вмісту специфічного IgG. Визначення високого рівня IgM при зниженні показників антитіл інших класів свідчить про схильність до хронізації інфекційного процесу [9,11,31]. Якщо тест позитивний на IgG і негативний на IgM, внутрішньоутробна інфекція не підтверджується. Якщо IgG швидко знижується, а IgM негативний, початковий діагноз

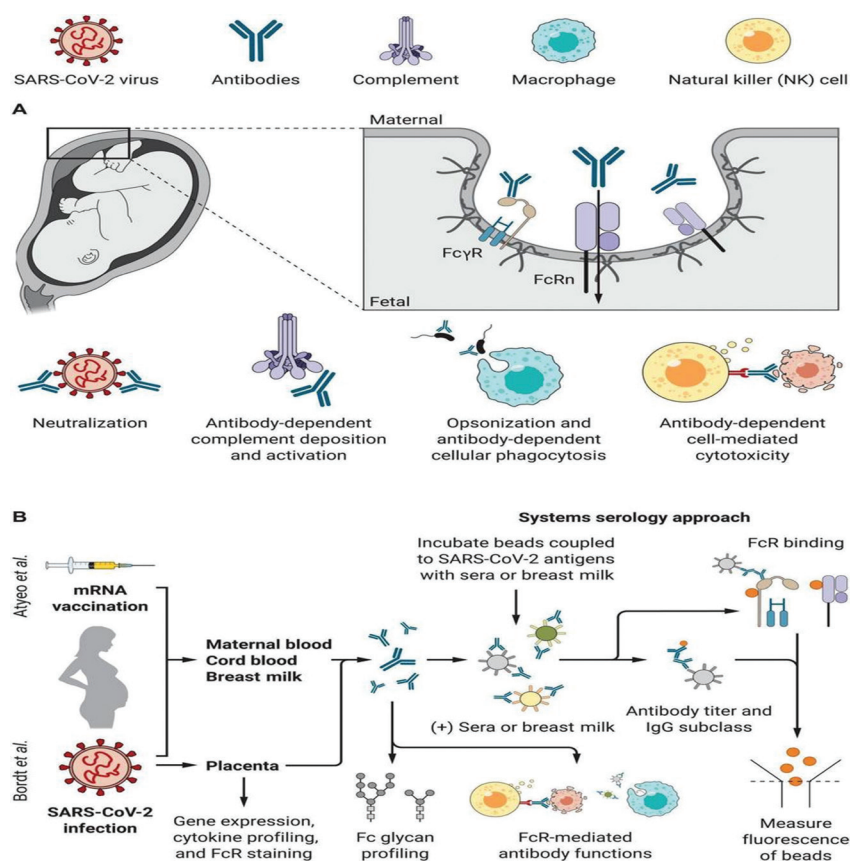


Рис.1. Передача IgG через рецептори плаценти при пасивній передачі при грудному вигодовуванні чи при активному введенні через мРНК-вакцини; <https://www.science.org/DOI/10.1126/scitranslmed.abm2070>

є хибнопозитивним і внутрішньоутробної інфекції не відбулося[42].

Китайські дослідники повідомили про інфіковану на Коронавірус вагітну жінку, яка народила шляхом кесаревого розтину, з повною ізоляцією малюка після пологів. Аналіз крові дитини показав високі рівні IgM через 2 години після пологів та продовжував підвищуватися[42,43]. Відомо, що IgM не проникає через плацентарний бар'єр і не виявляється перші 3 дні після початку інфікування[45]. Навпаки, високий рівень IgM через 2 години після народження в цьому випадку вказує на можливість внутрішньоутробного інфікування і новонароджений виробляє власні антитіла у відповідь на дію вірусу[15].

В іншому дослідженні n=655 від хворих матерів на SARS-CoV-2, методом RT-PCR 19 мазків з носоглотки, 4 зразки плаценти та 1 пуповинної крові були позитивними та у 3 новонароджених був підвищений рівень IgM проти SARS-CoV-2. Це доказує, що SARS-CoV-2 може вторгнутися в плаценту, порушити плацентарний бар'єр, щоб заразити плід [29], тобто підтверджує вертикальну передачу вірусу.

Все більше літератури доказує вертикальну передачу вірусу від матері до дитини, ризик можливого захворювання варіює. Матері, з позитивним результатом на COVID-19, народжували дітей, які у 4-9% мали позитивний результат на РНК вірусу при народженні[13,25,40].

Відомі 4 вертикальні шляхи передачі вірусу: 1) плацентарний, 2) вагінальний вихідний шлях, 3) при грудному вигодовуванні 4) через моноцити та макрофаги. Найбільш імовірною є плацентарна передача[10].

Передачі вірусу від матері до дитини здійснюється через ACE2 рецептор і потрапляє в плаценту за допомогою трансмембранної серинової протеази2 (TMPRSS2)[20]. У плаценті ACE2 розташовані в ендотеліальних клітинах, синцитіальних трофобластах, цитотрофобластах, децидуальних і гладко м'язових клітинах судин ворсинок [13,14].

Була виявлена закономірність: на ранніх строках вагітності рівні ACE2 і TMPRSS2 максимальні, з локалізацією ACE2 переважно в первинних і вторинних децидуальних облас-

тах плаценти; зі збільшенням терміну вагітності рівень експресії поступово знижується. На пізніх термінах вагітності ACE2 і TMPRSS2 зовсім не визначалися [42]. Дослідження повідомило про викидень вагітної жінки з позитивним результатом SARS-CoV-2 на 13 тижні вагітності, реплікацію та синтез вірусного геному було виявлено в тканинах плаценти, легенів і нирок обох плодів[39]. ПЛР-тестування плаценти та плоду виявило позитивний результат плаценти та пуповини[15].

Кілька досліджень показали, що вагінальні виділення вагітних жінок з позитивним результатом SARS-CoV-2 виявилися негативними, а тести на вагінальні виділення матері були негативними, навіть якщо у новонародженого відбулося внутрішньоутробне інфікування. І з цієї причини вагінальні пологи мають меншу ймовірність інфікування новонародженого. Тому жінкам із легкими симптомами та відсутністю протипоказань можна вибрати вагінальні пологи, але зазвичай рекомендується кесарів розтин[42]. Ймовірність передачі SARS-CoV-2 статевим шляхом вкрай низька[10,30]. SARS-CoV-2 не передається через грудне молоко. Це важливе джерело харчування для немовлят і допомагає зміцнити їхній імунітет. Матері, інфіковані SARS-CoV-2 можуть годувати грудьми[13].

SARS-CoV-2 може інфікувати моноцити та макрофаги. Через білок-S вірусу зв'язується з ACE2 моноцитів і макрофагів, інфікує клітини органів-мішенів, інфіковані клітини та поширюється[18].

В еру пандемії Коронавірусу особливу зацікавленість представляють механізми взаємодії з клітинами імунної системи. Вірус SARS-COV-2 має тропність до епітеліальних клітин типу 1 альвеолярних клітин. Тропізм виявляється як до епітелію так і до клітин імунної системи. В клінічній картині характерними проявами дії SARS-COV-2 є поява ознак дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові(ДВЗ) з порушенням реологічної картини крові з масивними змінами з боку внутрішніх органів (MIS-мультисистемний запальний синдром), пов'язану з результатами дії чи ускладненнями Covid-19[41].

За даними літератури у відкритому доступі відомо, що у 80% хворих на Covid-19 вагітних жінок серйозних ознак інфекції не спостерігалося чи вони перенесли захворювання в легкій формі (лише з ГРВІ), тільки у 14% пацієнтів розвинулося важке запальне ураження легень (із задишкою, тяжкою гіпоксемією) та у 6 % хворих реалізувався критичний стан з дихальною недостатністю, системним шоком або поліорганною недостатністю. Приблизно 20–30% пацієнтів, які були госпіталізовані з постковідною пневмонією, потребували респіраторну підтримку[5,16,6]. Ряд авторів звертали увагу на важкий перебіг інфекції вагітних з екстрагенітальною патологією. Стан новонароджених від матерів з COVID-19 у переважній більшості випадків описується як нормальний; однак деякі документи повідомляли про захворюваність та поодинокі випадки смерті інфікованих новонароджених[6,7,10].

На основі попередніх досліджень і сучасних знань про SARS-CoV-2 відомо, що імунні реакції відбуваються між вірусними частинками вірусу, його спайк (S)-поверхневим білком і клітинними рецепторами людини – людський ангіотензин-перетворюючий фермент-2 (ACE2) – багато в слизових оболонках верхніх дихальних шляхів, кишківнику, нирках, плаценті, тоді як внутрішня частка вірусу-білок N- нуклеокапсид, не задіяні в цій реакції [3,11].

На перших етапах розвитку інфекції клініка виглядає, як банальна ГРВІ, з швидким захопленням вірусом епітеліальних клітин в місці впровадження. Великий тропізм вірусу до клітинного епітелію, проникнення через рецептор ACE-2. З перших хвилин взаємодії розвивається реакція, направлена на ураження клітин (насамперед, головної відповідальної клітини імунної системи-дендритної клітини, що зчитує інформацію про інфекційний агент) [13,14].

Механізм противірусної дії організму проходить в 2 етапи: 1) фаза викиду інтерферону (ІФ) – характерний викид цитокінів та підвищення температури тіла; 2) фаза активації натуральних кілерних клітин (NK), що блокує і не дає розмноженню вірусу [21]. Взаємодія ІФ і присутність NK забезпечують організму лю-

дини неспецифічний противірусний імунітет – захист проти вірусу і відсутності клінічних проявів захворювання. Якщо цей механізм працює дискордантно, з'являються ускладнення чи розвивається захворювання, з типовими проявами коронавірусної інфекції[14,19,22].

З 3-5 доби від проникнення вірусу в організм людини спрацьовують гуморальні фактори, за рахунок АТ працює «протективний» імунітет, який діє аж до стадії реконвалесценції. Це пов'язано з килерними клітинами (СД8+), які за допомогою свого Т-антигену розпізнають рецептори та захищають організм. На цьому етапі виявляються високий рівень захисних АТ за рахунок активації гуморальної ланки імунітету[21].

Активация клітинного імунітету відбувається як відповідь на вірусну інфекцію. Клітини імунної системи розпізнають уражені вірусом клітини. Мета вірусу: не зруйнувати нормальні клітини організму, а вмонтуватися своєю РНК і взаємодіяти разом з клітинами організму. На початку клітини імунної системи повинні виявити та знешкодити клітини, в яких поселився вірус (хворі і уражені клітини) [8,12,22].

На присутність вірусу-подразника плазматичотидні дендритні клітини, як основи імунної системи, разом з інтерлейкін-продукуючими клітинами (NIPC) виробляють ІФ для захисту організму. Синтез ІФ відбувається при активації на їх поверхні специфічних рецепторів Toll-like receptors (TLR), які стимулюють специфічну біологічну відповідь та розпізнають вірус[1,2,3,17].

Тропізм до клітин, що уражені Covid-19. Основна «клітина-переносник» – макрофаг (monocyt-derived inflammatory macrophage), клітина моноцитарного ряду, що тропна до епітеліальних клітин, який взаємодіє через хемокінові рецептори та вирушає саме в уражені вірусом органи, особливо в органи з підвищеним кровообігом – легені, печінка, нирки, серце і судини, рідше – головний мозок. [24,44]. Макрофаг в своєму складі має цитокіни, вирушаючи в активовані вірусом органи, провокує їх викид та розвиток «цитокінової бурі» і розвитком характерної клінічної картини, в т.ч. розвитком ДБЗ [12,19, 41].

Тяжкість Covid-19 залежить не від наявності самого вірусу в організмі людини, а від характеру відповіді клітин імунної системи на уражені коронавірусом клітини та викидом і дією цитокінів - інтерлейкіна (IL) -6, IL-8, IL-10, IL-1в, TNF (tumor necrotic factor) [21,22,26].

На поверхні макрофагу є TLR-рецептори, за допомогою них вірус проникає в середину клітини. Ці рецептори TLR-4 чи TLR-7 індивідуальні та генетично специфічні для кожної людини[17]. При взаємодії макрофагу з вірусною часткою формується інфламосома(inflammosome), здійснюється викид прозапальних цитокінів → картина «цитокінової бурі» → місцева токсична реакція → формування порушень органів (місцево в тканині). Активізація медіаторів запалення сприяє вивільненню цитокінів, стимулює викид макрофагів, нейтрофілів і моноцитів, поряд з активацією В-клітин та плазматичних клітин із виробленням антитіл, що призводить до гіперімунної відповіді організму[1,41]. Наприклад, ураження епітелію верхніх та нижніх дихальних шляхів під впливом дії цитокінів приводить до розвитку респіраторного дистрес синдрому (РДС) та запальним ураженням легень. Поряд з цим, викид великої кількості ІФ призводить до активації мікрофлори дихальних шляхів, що ще більше підсилює і так наявний запальний процес [22,43].

В судинному руслі взаємодія вірусу та клітинами імунної системи працює за подібним сценарієм. Вірус проникає через ендотеліальні клітини і працює з клітинами моноцитарно-макрофагальної системи та активує їх. Активізація ендотелію є основою для порушення коагуляції і типовими змінами, з розвитком ДВЗ та тяжкими ускладненнями, в тяжких випадках, летальними. Причина розвитку - особливості, генетика кожної людини як особистості. І це відповідь на питання, чому хтось хворіє в тяжкій формі, а хтось зовсім не хворіє в епіцентрі Коронавірусу?[34].

Важливу роль в тяжкості процесу відіграють коморбідні стани, які приводять до порушення нормальної відповіді організму та ускладнюють розвиток подій – цукровий діабет, васкуліти, ураження серцево-судинної системи,

незрілість органів у передчасно народжених, вік особи, хронічна патологія [2,23,32,33,43]. Механізм розвитку змін в організмі під впливом SARS-COV-2 можна відобразити схематично так:

Імунна дисрегуляція → гостре запалення в місці ураження → «цитокінова буря» → гостре ураження органу (наприклад, легень) → РДС → коагулопатія → мультиорганна недостатність → розвиток MIS → результат (одуження чи летальність) [41].

Епітелій верхніх дихальних шляхів та лімфоглотичне кільце беруть участь у первинному контакті з навколишнім середовищем. Лімфоїдна тканина верхніх дихальних шляхів(NALT) разом з кишковою (GALT) та бронхіальною (BALT) формують лімфо-епітеліальний комплекс для місцевого імунного захисту малюка [21].

У дітей, на відміну від дорослих, вірус потрапляє відразу в нижні дихальні шляхи. Це пов'язано з фізіологічними особливостями дитячого віку: значно нижчою щільністю рецепторів ACE2, ніж у дорослих, вірусу буквально нема за що зачепитися чіпкими «шипками», його спайк-зоною[41]. Це пояснює, чому дитина не хворіє в ранньому віці та різниця розвитку події у дитини і у дорослої людини [21].

Виникнення розвитку вірусної інфекції може бути визвано порушенням хемотаксичної активності нейтрофілів, дефіцитом клітинного імунітету (зниженням регуляторних популяцій Т-хелперів, Т-супресорів чи їх проліферації [21].

Причинами вродженої недостатності «протективного» імунітету може бути: вроджена недостатність цитотоксичних Т-лімфоцитів (нейтралізуючих АТ), зниження рівня CD8+ чи Th1(хелпера) відповіді [26].

Характерні зміни лабораторних показників: підвищений рівень прозапальних інтерферонів IF-γ (інтерферон-гамма), IL-6, IL-8, IL-10, IL-1в, TNF, підвищений рівень нейтрофілів і моноцитів. Зниження рівня лімфоцитів, еозинофілів [12,26].

В серологічних тестах на виявлення РНК-вірусу після перенесеного COVID-19 виявляються антитіла (Ig) як до поверхневої частки,

так і до внутрішній частини (анти-S, анти-N антитіла). І навпаки, виявляються тільки поствакцинальні анти-S антитіла, при імунізації здорових людей при введенні мРНК чи векторних вакцин, бо ліки діють тільки на поверхневу частину вірусу. При отриманні їх високих цифр (титр анти-S), людина може почувати себе в небезпеці і є захищеною проти вірусу[4,8].

Для захисту проти вірусу розроблено інактивовані вакцини, мРНК-вакцини тощо[42]. Було показано, що вакцинація викликає більшу відповідь антитіл, ніж інфекція [8]. Після вакцинації рівень антитіл IgM, IgG та IgA в сироватці крові та грудному молоці підвищився у вагітних і годуючих жінок, але основними антитілами в сироватці крові, антитілами до грудного молока та антитілами до грудного молока були IgG[8,36]. Чим більше кількість щеплень, тим вищий рівень IgG[8]. Дослідження показали, що вакцинація вагітних жінок не впливає на вагітність, пологи та неонатальні ускладнення можуть супроводжуватися лихоманкою і симптомами ГРВІ[42], вакцина безпечна для вагітних жінок, але лихоманка може збільшити ризик вроджених вад розвитку, рекомендовано з обережністю розглядати вакцинацію в першому триместрі вагітності[8].

ВИСНОВОК

Через зниження імунітету матері в перинатальному періоді та недостатньо розвинену імунну систему новонароджених ризик зараження на SARS-CoV-2 високий. Отримані дані та вивчення механізму взаємодії «вірус-господар» дозволять оцінити вплив COVID-19 на вагітність та життєво важливі параметри новонародженого. З дозріванням імунної системи дитини, вдосконалюються механізми специфічної імунної відповіді організму та підвищується рівень реагування на контакт з антигенами навколишнього середовища - з бактеріями, вірусами, алергенами. Щоб ефективно перервати шлях передачі SARS-CoV-2 від матері до дитини, необхідно проводити цілеспрямовану профілактику в чотирьох напрямках: захист на етапі ведення пологів, менеджменту новонароджених, забезпечити

профілактику та контроль внутрішньо лікарняних інфекцій, при необхідності вакцинація для додаткового імунітету.

Конфлікт інтересів. Автор даного рукопису стверджує про відсутність конфлікту інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Aboudounya MM, Heads RJ (2021). COVID-19 and Toll-Like Receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 May Bind and Activate TLR4 to Increase ACE2 Expression, Facilitating Entry and Causing Hyperinflammation. DOI: 10.1155/2021/8874339
2. Alhabibi AM, Hassan AS et al.(2023). Impact of Toll-Like Receptor 2 and 9 Gene Polymorphisms on COVID-19: Susceptibility, Severity, and Thrombosis. J Inflamm Res. 2023 Feb 17;16:665-675. DOI: 10.2147/JIR.S394927.
3. Ali HN, Niranji SS, Al-Jaf SM(2022). Association of Toll-like receptor-4 polymorphism with SARS CoV-2 infection in Kurdish Population. DOI: 10.1016/j.humgen.2022.201115
4. Atyeo C, DeRiso E et al.(2021). COVID-19 mRNA vaccines drive differential Fc-functional profiles in pregnant, lactating, and nonpregnant women. Sci. Transl. Med. 13, eabi8631
5. Chen N et al.(2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 395, 507–513. DOI: 10.1128/CMR.00032–09.
6. Charuta A, Smuniewska M, et al.(2023). Effect of COVID-19 on Pregnancy and Neonate's Vital Parameters: A Systematic Review. J Pregnancy. 2023 May 13;2023:3015072. DOI: 10.1155/2023/3015072.
7. Chi J, Gong W, Gao Q (2021) Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. Arch Gynecol Obstet 303(2):337–345
8. Collier A-RY et al. (2021). Immunogenicity

- of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. JAMA. DOI: 10.1001/jama.2021.7563.
9. Drannyk HM, Prylutskyi OS, Bazhora YuI, Kreslun VI, Hodziieva IM, Chopiak VV. [Clinical immunology and allergology]. Edited by H.M. Drannyk. Kyiv: Health: 2006. 888 p. [in Ukrainian].
10. Dong L et al.(2020) Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. JAMA 323:1846–1848
11. Filimonov VI, Marakushin DI. [General physiology]. Kyiv: Medicine: 2022. 776 p. [in Ukrainian].
12. Gong, J. et al.(2020). Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. Preprint at medRxiv DOI : 10.1101/2020.02.25.20025643.
13. Hikmet F et al (2020) The protein expression profile of ACE2 in human tissues. Mol Syst Biol 16:e9610
14. Hofmann M et al.(2020) The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular Archives of protease TMPRSS2 for entry into target cells. BioRxiv. DOI: 10.1101/2020.01.31.929042
15. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA et al.(2020). SARS-CoV-2 infection of the placenta. J Clin Investig. 2020 DOI: 10.1172/JCI139569.
16. Huang, C. et al.(2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395, 497–506.
17. Imai, Y. et al. (2008). Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. Cell 133, 235–249.
18. Jafarzadeh A, et al.(2020). Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions. Life Sci. 2020;257:118102. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118102.
19. Karki R, Kanneganti T (2022). Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. Nov 22;20(1):542. DOI: 10.1186/s12967-022-03767-z.
20. Komine-Aizawa S, Takada K, Hayakawa S (2020) Placental barrier against COVID-19. Placenta 99:45–49
21. Kramarev SA, Yevtushenko VV. [Experience with application of nasal interferon in the treatment and prevention of acute respiratory infection]. ACTUAL INFECTOLOGY. 2019. 7(4):217-223. [in Ukrainian]. DOI:10.22141/2312-413x.7.4.2019.178883
22. Kurchenko AI. [Course of lectures on clinical immunology and allergology with the section of medical genetics, NMU named after O.O. Bogomolets, Kyiv, 2023]. [in Ukrainian].
23. Langel SN, Otero CE, Martinez DR(2020). Maternal gatekeepers: How maternal antibody Fc characteristics influence passive transfer and infant protection. PLOS Pathog. 16, e1008303
24. Mehta P et al.(2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 395, 1033–1034.
25. Mirbeyk M, Saghadzadeh A, Rezaei N (2021) A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. Arch Gynecol Obstet 304(1):5–38.
26. Merad M, Martin JC. (2020). Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. Nat Rev Immunol. 2020 Jun; 20(6):355-362. Epub 2020 May 6. DOI: 10.1038/s41577-020-0331-4.
27. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. Clin Perinatol. (2016) 43:395–407. DOI:10.1016/j.clp.2016.04.001
28. Ovies C, Semmes EC, Coyne CB. Pregnancy influences immune responses to SARS-CoV-2. Sci Transl Med. 27;13(617): eabm2070. DOI: 10.1126/scitranslmed.abm2070.
29. Pettiroso E et al (2020). COVID-19 and pregnancy: a review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. Aust N Z J Obstet Gynaecol 60:640–659
30. Qiu L, et al. (2020). SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. Clin Infect Dis. 2020;71:813–817. DOI: 10.1093/cid/ciaa375.
31. Rich R, Fleisher T(2023). Clinical immunology: principles and practice. Book. sixth ed., 2023. DOI: 10.1016/C2019-0-00545-6
32. Richardson, S. et al.(2020). Presenting

- characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
33. Ruan, Q, Yang, K, Wang, W et al. (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
 34. Sanche, S, Cassidy, T, Chu, P. et al. (2022). A simple model of COVID-19 explains disease severity and the effect of treatments. *Sci Rep* 12, 14210. DOI: 10.1038/s41598-022-18244-2
 35. Shirobokov VP, Klimnyuk SI (2021). [Medical microbiology, virology and immunology]. Vinnytsia: New book. 2021. 920 p. [in Ukrainian].
 36. Swanson JR, Sinkin RA. Transition from fetus to newborn. *Pediatr Clin North Am.* (2016) 62:329–43. DOI: 10.1016/j.pcl.2014.11.002.
 37. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin. Microbiol. Rev. American Society for Microbiology (ASM);* 2010 [cited 2019 Sep 15]. 23. 74-98. Available on: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065326>.
 38. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical clinical symptoms, virology, and immunology. DOI: 10.1128/CMR.00032-09
 39. Valdespino-Vázquez MY, et al. Fetal and placental infection with SARS-CoV-2 in early pregnancy. *J Med Virol.* 2021;93:4480–4487. DOI: 10.1002/jmv.26965.
 40. Villar J, Arif S et al. (2021) Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID multinational cohort study. *JAMA Pediatr.* DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050
 41. Vorobiova OV, Melnyk OO. (2023). MIS (Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome) as a manifestation of SARS-CoV-2 in newborns: a review of the literature. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 8(136): 106-115. DOI: 10.15574/SP.2023.136.106.
 42. Wang, J, Dong, W. COVID-19: the possibility, ways, mechanisms, and interruptions of mother-to-child transmission. *Arch Gynecol Obstet* 307, 1687–1696 (2023). DOI: 10.1007/s00404-022-06639-5
 43. Wu, C. et al. (2020). Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 44. Xu, Z. et al. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 8, 420–422.
 45. Xi C, Guili W (2020) a review of pregnancy outcomes of novel coronavirus infection during pregnancy. *Acta Laser Biol Sin* 32.29:302–308

Article history:

Received: 12.10.2024

Revision requested: 20.10.2024

Revision received: 14.11.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

DEFINITIONS OF THE BODY'S IMMUNE RESPONSE AS A CONSEQUENCE OF THE ACTION OF THE SARS-COV-2 IN THE "MOTHER-NEWBORN" SYSTEM

Melnyk O.O.

Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

kinlem-78@ukr.net

Background. The issue of the pandemic has become a key issue for the whole world over the past 5 years. The immune system plays a significant role in protecting the body against infections. In infants, it is immature at birth and functionally inferior. In the process of growth and development of the child's body, the mechanisms of protection of the child from various factors of the external environment change and ensure the harmonious growth and development of the child.

Aim: to improve the study of the mechanisms of action of the SARS-COV-2 virus in the "mother-fetus-newborn" system from women who contracted COVID-19 during pregnancy and to summarize information on the features of postnatal adaptation of newborns from the mothers of this group.

Materials and methods. The domestic and foreign professional research literature during the outbreak of the SARS-COV-2 virus was analyzed. In addition, the histories of childbirth and the development of newborns from mothers who contracted COVID-19 during pregnancy were retrospectively analyzed.

Results. The obtained data and the study of the "virus-host" interaction mechanism supplement and improve knowledge about the impact of COVID-19 on pregnancy and the vital parameters of the newborn and the mechanisms of protection against it.

Conclusion. Understanding the pathogenesis, mechanism of action and consequences of damage to the body tissues of newborns by the SARS-COV-2 virus in the "mother-fetus-newborn" system, studying the immune mechanisms of child protection, will help to prevent and avoid significant damage to the organs and systems of infants. The development of algorithms to protect newborns from the effects of the coronavirus will help preserve the child's health in the future.

Key words: newborn, SARS-COV-2 virus, immune response, "mother-newborn" system.

ВИДИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ЕСТЕТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ (огляд провідних досліджень)

Храпач О. В. <https://orcid.org/0000-0002-9843-7053>

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

mc.khrapach@gmail.com

Актуальність. Цифрові показники Міжнародного товариства естетичної пластичної хірургії за 2018, 2021 та 2022 роки вказують на тенденцію сталого підвищення попиту на ендوپротезування молочних залоз (аугментаційної маммопластики) різними імплантатами, зокрема у 2022 році відбулося збільшення кількості операцій на 29% порівняно з 2021 роком. Однак у світі окрім зростання попиту на ендوپротезування молочних залоз ще фіксується зростання кількості післяопераційних естетичних ускладнень, зокрема специфічних для даних втручань мальпозиції імплантатів у віддалений післяопераційний період.

Ціль: здійснити огляд провідних досліджень на предмет висвітлення видів післяопераційних естетичних ускладнень після ендوپротезування молочних залоз.

Матеріали та методи. Огляд провідних досліджень базувався на виявленні у безкоштовній пошуковій системі з біомедичних досліджень PubMed (від Національної медичної бібліотеки США та Національного інституту здоров'я США), а також у пошуковій системі вільного доступу Google Scholar наукових публікацій присвячених дослідженню специфіки й особливостей хірургічного втручання при косметологічній процедурі збільшення грудей. У кінцевому результаті аналітичного пошуку сформований масив відібраних публікацій став базисом для фахового огляду джерел з визначенням причин післяопераційних специфічних естетичних ускладнень після ендوپротезування молочних залоз.

Результати. В огляді наведено патогенез основних післяопераційних естетичних ускладнень, які можуть розвиватися після ендوپротезування молочних залоз та представлено погляди медиків-науковців по вдосконаленню хірургічної процедури зі збільшення грудей та запобіганню появи подальших ускладнень.

Висновки. Вплив імплантатів на оточуючі тканини, зокрема м'язи, вивчено недостатньо. Профілактика мальпозиції при ендوپротезуванні молочних залоз сучасними мікротекстурованими та гладенькими імплантатами останнього покоління розроблена недостатньо. Традиційно, в літературі головна увага профілактичних заходів приділяється створенню адекватного об'єму кишені імплантата, запобіганню накопичення рідини навколо протезу та утворення біоплівки. Тож ендوپротезування молочних залоз (аугментаційної маммопластики) потребує подальших вдосконалень аби максимально запобігти можливій появі та подальшому розвитку будь-яких ускладнень після хірургічних втручань під час косметичних процедур.

Ключові слова: ендوپротезування молочної залози, аугментаційна маммопластика, локалізація імплантата, післяопераційне естетичне ускладнення.

Актуальність. З кожним роком косметологічні процедури здійснені за допомогою хірургічних втручань набувають все більшої популярності серед людей. Так, згідно відомостей за 2022 р. оприлюднених Міжнародним товариством естетичної пластичної хірургії (ISAPS), серед проведених пластичних операцій по збільшення грудей (2 174 616 пацієнтів) ця естетична хірургічна процедура посіла друге місце після ліпосакції (2 303 929 пацієнтів) [1]. Формування даних відбувалось на основі статистичних показників, що висвітлюють узагальнені відомості анкетувань проведених у 16 країнах світу. До цього списку потрапили переважно країни Північної та Південної Америки і Європи, Азійський континент був представлений найменше

Наявні у міжнародному опитуванні дані засвідчили про найбільший попит з хірургічних процедур серед жінок саме збільшення грудей (2 131 976 пацієнток), тоді як процедура підтяжки грудей зайняла лише п'яту позицію (955 026 пацієнток) після ліпосакції (1 937 955 пацієнток), хірургії повік (1 096 152 пацієнтки) й абдомінопластики (1 076 955 пацієнток). У цьому контексті цілком логічним вважаємо розподіл за віковими категоріями, де найбільше хірургічних втручань було зроблено жінкам віком від 18 до 34 років (1 187 340 пацієнток), на другому місці були жінки віком від 35 до 50 років (774 163 пацієнтки), на третьому – від 51 до 64 років (171 795 пацієнток), на четвертому – молодше 18 років (21 746 пацієнток) і на п'ятому – старше 64 років (19 572 пацієнтки) [1].

Загалом цифрові показники Міжнародного товариства естетичної пластичної хірургії за 2018, 2021 та 2022 роки вказують на тенденцію сталого підвищення попиту на ендопротезування молочних залоз різними імплантатами (збільшення у 2022 році на 29% порівняно з 2021 роком). В першу чергу мова йде про грудні імплантати заповнені фізіологічним розчином або силіконовим гелем, хоча за статистичними даними таблиці «PERCENTAGE OF PLASTIC SURGEONS PERFORMING EACH SURGICAL PROCEDURE» ліпофілінг грудей також мав чималий попит [1].

Наразі у світі окрім зростання попиту на

ендопротезування молочних залоз фіксується зростання кількості післяопераційних естетичних ускладнень, зокрема специфічних для даних втручань мальпозиції імплантатів у віддалений післяопераційний період.

Ціль: здійснити огляд провідних досліджень на предмет висвітлення видів післяопераційних естетичних ускладнень після ендопротезування молочних залоз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Огляд провідних досліджень базувався на виявленні у безкоштовній пошуковій системі з біомедичних досліджень PubMed (від Національної медичної бібліотеки США та Національного інституту здоров'я США), а також у пошуковій системі вільного доступу Google Scholar наукових публікацій присвячених дослідженню специфіки й особливостей хірургічного втручання при косметологічній процедурі збільшення грудей. Зокрема значну увагу було приділено пошуку й аналізу наукових публікацій, які висвітлювали післяопераційний перебіг та етапи відновлення фізичного стану пацієнток після ендопротезування молочних залоз. У кінцевому результаті аналітичного пошуку сформований масив відібраних публікацій став базисом для фахового огляду джерел з визначенням причин післяопераційних специфічних естетичних ускладнень після ендопротезування молочних залоз та існуючих методів їх профілактики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У сучасних провідних дослідженнях традиційно виділяють основні специфічні для ендопротезування молочних залоз ускладнення: серома, анапластична великоклітинна лімфома, капсулярна контрактура, мальпозиція (патологічне зміщення імплантату), даббл-баббл (подвійний контур нижнього краю молочної залози), ріплінг (хвилястість), мастоптоз (птоз) імплантованих молочних залоз (синдром водоспаду) [2–6]. Зокрема, серома була вказана як одне з найпоширеніших специфічних ускладнень при використанні імплантатів

попередніх поколінь (особливо з макротекстурованою поверхнею).

Серома – це накопичення запальної рідини в періімплантному просторі, клінічно може проявлятися асиметричним збільшенням однієї чи обох молочних залоз. Здебільшого утворення сероми пов'язують з тертям поверхні імплантату з раневою поверхнею кишені (періімплантної капсули). Дослідники розділяють її за часом виникнення на:

- рання серома – причиною виникнення може бути неповноцінний гемостаз стінок субпекторальної кишені перед встановленням імплантату, вірусний агент або збільшення імунної реакції через наявність імплантату та дренажних трубок у субпекторальній кишені через наявності ефекту «тертя» і «травмування» раневої поверхні (стінок кишені);
- пізня серома – виникає пізніше ніж через рік після проведеної аугментаційної мамопластики та найчастіше виникають при використанні імплантатів з текстурованою поверхнею через надмірну рухливість імплантату в кишені. Іншими причинами можуть стати надмірна травматизація тканин під час формування кишені та активація інфекції, але така серома може виникати і без явних провокуючих чинників.

Ускладнення ендопротезування молочних залоз імплантатів попередніх поколінь у вигляді анапластичної великоклітинної лімфоми (BIA-ALCL) як проблема набуло інформаційного поширення в перше десятиріччя нового тисячоліття. Потому, в 2019 р. Національна комплексна мережа онкологічних захворювань (The National Comprehensive Cancer network, NCCN) зауважила, що кожна пізня серома, котра немає пояснення у вигляді травми чи інфекції повинна бути розцінена як ризик виникнення BIA-ALCL.

Імплантат асоційована лімфома BIA-ALCL вперше була описана у 1997 р. та отримала особливу увагу після кінця мораторію в 2011 році Управління по санітарному нагляду за якістю їстівних продуктів та медикаментів (Food and Drug Administration, FDA) на використання силіконових імплантатів молочних залоз. Наразі розвиток BIA-ALCL здебільшого

пов'язують з використанням імплантатів з текстурованою поверхнею (особливо попередніх поколінь), а також з індивідуальною генетичною схильністю, можливим інтраопераційним інфікуванням, хронічним запаленням, тертям мікрочасток силікону в просторі субпекторальної кишені.

За ступенем поширеності після сероми далі слідують такі специфічні ускладнення як капсулярна контрактура, мастоптоз імплантату та молочної залози, даббл-баббл (подвійний контур), ріплінг. Вказані специфічні ускладнення пов'язані головним чином зі структурою поверхні імплантату [7=18], особливо з макротекстурованою поверхнею (>50 мкн).

Так, капсулярна контрактура – це місцева реакція організму у відповідь на запалення, що викликане стороннім тілом (імплантатом). На думку Prantl L. et al. [8, 9], Domanskis E., Owsley J. Q. Jr. [10], Kamel M. et al. [11], Bachour Y. et al. [12], Coleman D. J., Foo I. T., Sharpe D. T. [13], McGuire P. et al. [14] типовим для капсульної контрактури є больовий синдром, деформація імплантату та, відповідно, вигляду та м'якості грудей внаслідок з нерівномірного тиску та підвищень щільності фіброзної капсули. Клінічно достатньо ефективно класифікується з використанням системи Baker J. L. Jr. et al. [4], використовуючи клінічні данні огляду та пальпації. Виділяють чотири ступені капсулярної контрактури в залежності від її клінічних проявів:

- I стадія – здебільшого не має клінічних проявів при використанні сучасних імплантатів і може бути діагностована виключно за допомогою інструментальних методів таких як УЗД, але при субгландулярному розміщенні імплантату у відстроченому післяопераційному періоді (6 міс. та більше) може виявлятися пальпаторною хвилястістю в медіальних та латеральних краях капсули.
- II стадія – наявні зміни щільності капсули тому є можливість оцінити цей ступінь пальпаторно, але немає інших клінічних проявів.
- III стадія – щільна капсула та поява таких симптомів як зміна форми грудей, асиметрія через зміну позиції імплантату та його знерухомлення.

- IV стадія – характеризується в першу чергу болісними відчуттями під час пальпації та візуальна деформація імплантату та грудей.

В основі вивченого патогенезу розвитку капсулярної контрактури визначається неконтрольований фіброз, котрий може бути ініційований різними реакціями організму «in vivo». Фіброзна тканина формується як частина патофізіологічної відповіді на стороннє тіло та має шість ступенів реакції:

- 1 – взаємодія клітин крові та біоматеріалу;
- 2 – формування тимчасового сполучнотканного матрікса;
- 3 – гостре запалення;
- 4 – хронічне запалення;
- 5 – формування гранульоматозного запалення (гігантоклітинної гранулеми);
- 6 – формування фіброзної капсули.

Слід зазначити що частота та важкість перебігу капсулярної контрактури залежить як від вибраного методу локалізації встановлення імплантату. Так, дослідженнями Pickrell K. L. [15] доведено, що при підм'язовому встановленні імплантатів виникнення капсулярної контрактури 3–4 ступеню за Беккером описано у 22% пацієнток. При субгландулярній імплантації визначено клінічні випадки утворення капсулярної контрактури у 48% прооперованих, але авторами відмічалася і залежність від типу поверхні імплантатів.

Натомість у дослідженні Regnault P. [16] ще у 1976 р. представлено визначення птозу молочної залози, яке до сьогодні актуальне й дозволяє розрізнити кілька видів дефектів: псевдоптоз, частковий птоз і справжній птоз. На прикладі справжнього птозу автором було описано три ступені відповідно. Окрім того дослідник докладно окреслив зв'язок з гіпоплазією, а пропонувані методи корекції відрізнялися залежно від різних типів птозу та їх можливого зв'язку з різними типами гіпоплазії. В усіх описаних у дослідженні випадках для введення протеза використовувалася підгрудна аугментація.

Дещо далі в своїх науково-практичних розвідках пішли Atiyeh B., Ghieh F., Chahine F., Oneisi A. [17], які описали використання синтетичного неавтологічного додаткового зміц-

нення тканин. Їхній огляд було спрямовано на аналіз наявних даних про безпеку та ефективність сітчастої підтримки при різних редукційних маммопластиках, мастопексіях або аугментаційних мастопексіях. Дані науковців вказують на те, що сітки не ефективно запобігають повторному птозу та досягненню дна, оскільки вони можуть не перевершувати описані техніки з кращою ніжкою та гамаками або «балконними» клаптями. Ретельно проведені дослідження порівнюють техніку внутрішнього бюстгальтера з процедурами з інноваційною підтримкою аутологічної тканини.

Досвід використання сучасних імплантатів молочних залоз з мікротекстурою (10–50 мкн) визначив їх недостатню фіксацію в кишені та схильність до диспозиції з відповідним збільшенням відсотку гравітаційного мастоптозу [18, 19].

Ще медики-науковці виділяють поширені естетичні ускладнення котрі асоціюються з аугментацією молочних залоз – це «ріплінг» та «double-bubble» (подвійний контур інфраамарної складки).

Перші спроби нівелювати недоліки підзалозистого встановлення імплантату (візуалізація контурів імплантату) були запропоновані та реалізовані клінічними дослідженнями та, як результат, фундаментальний метод встановлення імплантатів у 2001 р. запропонував Tebbetts J. B. [20] – за рахунок прикриття краю імплантату м'язом в верхньому та медіальному полюсах для профілактики так званого «ріплінгу» і з отриманням зменшення ризику капсулярної контрактури і компенсації прояви гравітаційного птозу дистальним (каудальним) переміщенням інфраамарної складки за рахунок деструкції її зв'язочного апарату. Позитивним було розроблення, систематизація та популяризація їм методу розрахунку оптимального розміру, позиції та рівня каудального переміщення ІМС та самої техніки виконання операції. Розміщення імплантата в двох площинах було запропоновано Tebbetts J. B. у 2006 р. [21]. Техніка «подвійної площини» створює шкірний, залозистий, м'язовий покрови над верхнім полюсом імплантата, тоді як нижній полюс знаходиться глибоко

під тканинами молочної залози. Ця техніка передбачає відділення великого грудного м'яза від паренхіми молочної залози з подальшою препаровкою м'яза від ребер. Імплантат прикритий м'язом лише у верхньому полюсі і стає менш рухливим порівняно з повним підм'язовим розміщенням.

Але використання даної методики призвело до виникнення так званого ефекту «дабл-бابل» для корекції якого автором була запропонована та використовується техніка «дуал-план» препаровки та формування кишені ендопротезу. Двоплощинне переміщення, яке описане Tebbetts J. B., та модифікації цього методу іншими дослідниками [22–24] можуть бути корисними при виправленні нижньої мальпозиції після субгландулярної імплантації у пацієнток, яким не вистачає адекватної тканини для підзалозової імплантації у випадку заміни імплантатів [25]. Розташування верхньої частини імплантата під м'язом не тільки допомагає краще приховати сам імплантат в області, де зазвичай менше всього жирової тканини, але і виключає виникнення так званої «сходинки», між зоною декольте з ребрами та протезом.

Отже, в сучасній термінології ріплінг (бриж) – це деформація сполучнотканної капсули імплантату у вигляді «брижі на воді» визначається в місцях з тонким прошарком м'яких тканин, особливо притаманно пацієнткам зі зниженим індексом маси тіла, синдромом Поланда тощо. І, відповідно, подвійна складка (double-bubble) – ускладнення, що характеризується наявністю в області інфраамарної борозни двох криволінійних паралельних складок де верхня представлена власне інфраамарною складкою, а нижня – краєм імплантату. Причиною може бути як анатомічні особливості пацієнтки, що збільшують розвиток даного ускладнення таких як коротка відстань від інфраамарної складки до сосково-алеолярного комплексу; тубулярна деформація молочних залоз (конусоподібна форма молочних залоз, що в більшості випадків має малу площину задньої капсули молочної залози), так і невірно вибраний об'єм втручання (кишеня сформована під час операції нижче (дистантніше) за власну інфраамарну складку).

Сучасні імплантати молочних залоз останнього покоління викликають мінімальний механічний вплив на тканини, що їх оточують і у зв'язку з цим їх фіксація погіршується з порівнянням з імплантатами попередніх поколінь, котрі мали текстуровану поверхню та викликали утворення щільної капсули, що їх надійно утримувала на місці встановлення. Це призвело до того, що серед причин ревізійних корегуючих операцій переважають ті, що пов'язані з мальпозицією (міграцією) протезу з місця імплантації [26–28]. Термін «мальпозиція імплантату» визначає порушення натуральної форми молочної залози, котре виникає внаслідок патологічного зміщення імплантату в ранньому або пізньому післяопераційному періоді. Мальпозиція імплантата є однією з найпоширеніших причин ревізійної операції на молочній залозі. Fracol M. et al. [29] наводять мальпозицію імплантата як ускладнення у 9,8% прооперованих пацієнток.

Одна з теорій стверджує, що мальпозиція, викликана скороченням м'язів і їх потовщенням у ранній післяопераційний період [30–33]. Але м'язова тканина при тривалій компресії схильна до гіпотрофії внаслідок пошкодження і деформації міоцитів.

В залежності від напрямку топографічного зміщення протезу відносно стабільних анатомічних структур та деформацією молочних залоз за рахунок зміщення об'ємів імплантату відносно сосково-ареолярного комплексу (САК) визначають наступні види мальпозиції імплантату:

1. Нижня мальпозиція є найпоширенішим типом мальпозиції, при цьому типі імплантат мігрує нижче інфраамарної складки та збільшує відстань від соска до нової інфраамарної складки. Нижня мальпозиція описана також як «bottomed out» (птозування імплантатів) або деформація «double-bubble» [25].
2. Верхня мальпозиція імплантату – деформація за типом пісочного годинника (та; анімація) ускладнення внаслідок якого візуально об'єм грудного м'яза переважає об'єм молочної залози. Є наслідком підм'язової установки імплантату, або некоректно сформо-

вана субпекторальна кишеня (мається на увазі недостатня резекція (послаблення) реберного кріплення великого грудного м'язу, також прийнято вважати симптомом капсулярної контрактури.

3. Медіальна мальпозиція – міграція імплантату за межі парастернальної лінії (за межі кріплення грудинного відділу великого м'язу) може бути викликано інтраопераційною надмірною резекцією ділянки фіксації великого грудного м'язу, неадекватний вибір бази та профілю силіконового імплантату, що може призвести до єднання медіальних контурів молочних залоз – сінмастії. Медіальна мальпозиція призводить до з'єднання медіальних контурів молочних залоз та «symmastia» [25, 34, 35].

4. Латеральна мальпозиція – патологічне зміщення імплантату поза парааксілярну лінію (особливо визначається в положенні пацієнта лежачи). Причинами можуть слугувати як і інтраопераційне черезмірне формування латерального краю субпекторальної кишені, порушення міофасціальних строп які мають бути сформовані з природних адгезій з *m. pectoralis major*, *m. Serratus anterior*, *m. Rectus abdomini*, що в подальшому має стримувати зміщення імплантату латерально або розтягнення сполучнотканної капсули; наступною причиною зазвичай слугують власні деформації грудної клітини.

В етіопатогенезі мальпозиції, зокрема післяопераційному мастоптозі, важливу роль, як і при інших варіантах мальпозиції відіграють скорочення м'язів і їх потовщення [30–33]. Однак, відомо, що м'язова тканина при тривалій компресії схильна до пошкодження внаслідок ішемії і деформації міоцитів [36–38]. У дослідженні Roxo A. C. et al. було показано за допомогою об'ємної магнітно-резонансної томографії, що через рік після субмускулярної аугментаційної мамопластика великий грудний м'яз не гіпертрофувався, а навпаки, відзначилася його атрофія з втратою об'єму в середньому на 49,8% [39]. Автори вважають, що це відбулося в першу чергу за рахунок тиску імплантату на грудний м'яз.

Традиційними факторами, котрі сприяють

зменшенню мальпозиції, вважається використання макротекстурованих імплантатів [40]. Крім того, можливо використання додаткових методів механічного укріплення нижнього та латерального контурів кишені імплантату, зокрема таких як ацелюлярна шкірна матриця (ADM) та проленова сітка.

Для усунення і профілактики патологічного післяопераційного зсуву (міграції) протезів застосовуються додаткові матеріали, такі як ацелюлярний дермальний матрикс (АДМ), синтетичні сітки, жировий трансплантат. Так, ацелюлярний дермальний матрикс вперше було застосовано для повторних операцій на молочній залозі у 2001 р. Dowden D. I. [41]. Також вона пропонувала «підсилювати» капсулу імплантату дермальними клаптями 4x12 см та/або 4x8 см при нижньо-латеральній і медіальній мальпозиції. У 2003 р. Baxter R. A. [42] запропонував варіант інтракапсулярного розташування АДМ. Ця методика стала поширеною і популярною. Її ефективність підтвердили ряд вчених у своїх роботах [25, 43–45].

Вважається, що застосування АДМ ефективно підсилює капсулорафію, зменшує надмірне напруження на лінії шва, допомагає посилити ІМС та підтримує належну позицію імплантатів у новій кишені [46, 47]. Maxwell G. P. та Gabriel A. розглядають АДМ як «стабілізатор імплантатів» [44]. Застосування АДМ може бути профілактичним, особливо у жінок із слабкістю власних тканин [25]. Також, є наукові дослідження, котрі доводять, що використання АДМ впливає на запобігання капсульній контрактури [48, 49]. Але, недоліки матриксу (особливості походження сировини, висока вартість та естетичні особливості при пальпації) обмежують його використання [47, 50]. Аналогічних позитивних результатів при аугментації молочної залози та мастопексії можна досягти при застосуванні абсорбційної сітки згідно з роботами Becker H. et al. [51].

Роботами вітчизняних авторів [52, 53] було запропоновано методи локального укріплення фасціальних структур неабсорбційним сітками. Водночас, було показано, що дублікатура поверхневої фасції кролів, що містить між листками проленову сітку відрізняється від

такої без сітки наявністю концентрично розташованих пучків колагенових волокон навколо волокон сітки. За іншими ознаками, такими як клітинні, в тому числі і наявність елементів запальної інфільтрації, васкуляризація, стан волокнистої основи дублікатури принципово не відрізняються [52]. Використання фасціально-сітчастого замку створює більш надійну фіксаційну структуру, яка забезпечує достовірне зменшення частоти рецидиву птозу з 30,8 до 10,9% [25]. Трансплантація аутологічного жиру використовується як метод збільшення об'єму та корекції контурів молочної залози [54, 55]. Недоліком є ризик непрогнозованого зменшення об'єму трансплантованого жиру [56]. Крім того, імплантація жиру до грудей може ускладнити скринінг на рак молочної залози та складності з диференційною діагностикою з пухлинами – відсоток додаткового обстеження в таких випадках складає 16,4%, а покази щодо біопсії – 3,2% [57].

Таким чином, вказані методи профілактики та корекції мастоптозу не забезпечують надійних результатів і, як правило, вимагають коригування та зміцнення частини об'єму кишені імплантату.

ВИСНОВКИ

Профілактика мальпозиції при ендопротезуванні молочних залоз сучасними мікротекстурованими та гладенькими імплантатами останнього покоління розроблена недостатньо. Традиційно, в літературі головна увага профілактичних заходів приділяється створенню адекватного об'єму кишені імплантата, запобіганню накопичення рідини навколо протезу та утворення біоплівки.

Вплив імплантатів на оточуючі тканини, зокрема м'язи, вивчено недостатньо і головним чином при використанні експандерів. При дослідженнях було встановлено, що розміщення тканинних експандерів під великий грудний м'яз призводить до зменшення кількості м'язових волокон та їх осередкової дегенерації. Цей вплив, відповідно, спричиняє послаблення їх опорної функції, особливо в нижньому та латеральному відділах стінок кишені імплан-

тата. Усе вище окреслене потребує подальших деталізованих досліджень та вдосконалення наявних методів запобігання післяопераційних специфічних естетичних ускладнень після ендопротезування молочних залоз.

Конфлікт інтересів. Автор цього рукопису підтверджує, що під час написання рукопису не було конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. International Society of Aesthetic Plastic Surgery (ISAPS). Aesthetic/cosmetic procedures performed in 2022. [Mount Royal, NJ], 2022. 56 p.
2. Pool SMW, Wolthuisen R, Mouës-Vink CM. Silicone breast prostheses: A cohort study of complaints, complications, and explantations between 2003 and 2015. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018 Nov;71(11):1563-1569. DOI: 10.1016/j.bjps.2018.07.010.
3. Coroneos CJ, Selber JC, Offodile AC, Butler CE, Clemens MW. US FDA Breast implant postapproval studies: long-term outcomes in 99,993 patients. *Annals of Surgery* 269(1):p 30-36, January 2019. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002990.
4. Baker JL Jr, Bartels RJ, Douglas WM. Closed compression technique for rupturing a contracted capsule around a breast implant. *Plast Reconstr Surg*. 1976 Aug;58(2):137-41. DOI: 10.1097/00006534-197608000-00002.
5. Largent JA, Reisman NR, Kaplan HM, Oefelein MG, Jewell ML. Clinical trial outcomes of high- and extra high-profile breast implants. *Aesthet Surg J*. 2013 May;33(4):529-39. DOI: 10.1177/1090820X13484035.
6. Codner MA, Mejia JD, Locke MB, Mahoney A, Thiels C, Nahai FR, Hester TR, Nahai F. A 15-year experience with primary breast augmentation. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Mar;127(3):1300-1310. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318205f41b.
7. Adams WP Jr, Potter JK. Breast implants: materials and manufacturing past, present and future. In: Spear SL, editor. *Surgery of the breast: principles and art*. 3rd edition. Philadelphia:

- Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 344–56.
8. Prantl L, Angele P, Schreml S, Ulrich D, Pöpl N, Eisenmann-Klein M. Determination of serum fibrosis indexes in patients with capsular contracture after augmentation with smooth silicone gel implants. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Jul;118(1):224-9. DOI: 10.1097/01.prs.0000220462.28928.83.
9. Prantl L, Schreml S, Fichtner-Feigl S, Pöpl N, Eisenmann-Klein M, Schwarze H, Füchtmeier B. Clinical and morphological conditions in capsular contracture formed around silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Jul;120(1):275-284. DOI: 10.1097/01.prs.0000264398.85652.9a.
10. Domanskis E, Owsley JQ Jr. Histological investigation of the etiology of capsule contracture following augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1976 Dec;58(6):689-93. DOI: 10.1097/00006534-197612000-00006.
11. Kamel M, Protzner K, Fornasier V, Peters W, Smith D, Ibanez D. The peri-implant breast capsule: an immunophenotypic study of capsules taken at explantation surgery. *J Biomed Mater Res.* 2001;58(1):88-96. DOI: 10.1002/1097-4636(2001)58:1<88::aid-jbm130>3.0.co;2-7.
12. Bachour Y, Ritt MJPF. Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: A systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018 Nov;71(11):e68. DOI: 10.1016/j.bjps.2018.08.010.
13. Coleman DJ, Foo IT, Sharpe DT. Textured or smooth implants for breast augmentation? A prospective controlled trial. *Br J Plast Surg.* 1991 Aug-Sep;44(6):444-8. DOI: 10.1016/0007-1226(91)90204-w.
14. McGuire P, Reisman NR, Murphy DK. Risk Factor Analysis for Capsular Contracture, Malposition, and Late Seroma in Subjects Receiving Natrelle 410 Form-Stable Silicone Breast Implants. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Jan;139(1):1-9. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002837.
15. Pickrell KL, Puckett CL, Given KS. Subpectoral augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1977 Sep;60(3):325-36. PMID: 896992.
16. Regnault P. Breast ptosis. Definition and treatment. *Clin Plast Surg.* 1976 Apr;3(2):193-203. PMID: 1261176.
17. Atiyeh B, Ghieh F, Chahine F, Oneisi A. Ptosis and Bottoming out Following Mastopexy and Reduction Mammoplasty. Is Synthetic Mesh Internal Breast Support the Solution? A Systematic Review of the Literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2022 Feb;46(1):25-34. DOI: 10.1007/s00266-021-02398-x.
18. Kankaya Y, Oruç M, Sungur N, Aslan Öç, Gürsoy K, Özer K, Koçer U. Four flap suspension technique for prevention of bottoming out after breast reduction. *Ann Surg Treat Res.* 2016 Jan;90(1):10-15. DOI: 10.4174/astr.2016.90.1.10.
19. Salgarello M, Visconti G. Staying Out of Double-Bubble and Bottoming-Out Deformities in Dual-Plane Breast Augmentation: Anatomical and Clinical Study. *Aesthetic Plast Surg.* 2017 Oct;41(5):999-1006. DOI: 10.1007/s00266-017-0918-8.
20. Tebbetts JB. Alternatives and trade-offs in breast augmentation. *Clin Plast Surg.* 2001 Jul;28(3):485-500, vi. PMID: 11471956.
21. Tebbetts JB. Dual plane breast augmentation: optimizing implant-soft-tissue relationships in a wide range of breast types. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Dec;118(7 Suppl):81S-98S; discussion 99S-102S. DOI: 10.1097/00006534-200612001-00012.
22. Karabeg R, Jakirlic M, Karabeg A, Crnogorac D, Aslani I. The New Method of Pocket Forming for Breast Implant Placement in Augmentation Mammoplasty: Dual Plane Subfascial. *Med Arch.* 2019 Jun;73(3):178-182. DOI: 10.5455/medarh.2019.73.178-182.
23. Hwang DY, Park SH, Kim SW. A Modified Dual-plane Technique Using the Serratus Anterior Fascia in Primary Breast Augmentation. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017 Feb 22;5(2):e1213. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001213.
24. Bracaglia R, Servillo M, Fortunato R, Gentileschi S. The Triple Plane, the Bra-Flap, and the Inverted Bra-Flap Modified Dual Plane

- Techniques for Breast Augmentation. *Aesthet Surg J*. 2020 Mar 23;40(4):NP141-NP151. DOI: 10.1093/asj/sjz160.
25. Kaufman D. Pocket reinforcement using acellular dermal matrices in revisionary breast augmentation. *Clin Plast Surg*. 2012 Apr;39(2):137-148. DOI: 10.1016/j.cps.2012.02.001.
 26. Mishalov VG, Khrapach VV, Markulan LJ, Zakhartseva OI, Khrapach AV. Rotatsiya endoprotezivmolochnykh zaloz cherez rikpislya pervynnoyi auhumentatsiynoyi mamoplastyky. *Khirurgiya Ukrainy*. 2018;1(65):70-74.
 27. Brink RR. Sequestered fluid and breast implant malposition. *Plast Reconstr Surg*. 1996 Sep;98(4):679-84. DOI: 10.1097/00006534-199609001-00012.
 28. Baeke JL. Breast deformity caused by anatomical or teardrop implant rotation. *Plast Reconstr Surg*. 2002 Jun;109(7):2555-64; discussion 2568-9. DOI: 10.1097/00006534-200206000-00060.
 29. Fracol M, Qiu CS, Chiu WK, Feld LN, Shah N, Kim JYS. Lateral and Inferior Implant Malposition in Prosthetic Breast Reconstruction: Incidence and Risk Factors. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020 May 21;8(5):e2752. DOI: 10.1097/GOX.0000000000002752. PMID: 33133885; PMCID: PMC7572127.
 30. Lesavoy MA, Trussler AP, Dickinson BP. Difficulties with subpectoral augmentation mammoplasty and its correction: the role of subglandular site change in revision aesthetic breast surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Jan;125(1):363-371. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181c2a4b0.
 31. Araco A, Gravante G, Araco F, Delogu D, Cervelli V, Walgenbach K. A retrospective analysis of 3,000 primary aesthetic breast augmentations: postoperative complications and associated factors. *Aesthetic Plast Surg*. 2007 Sep-Oct;31(5):532-9. DOI: 10.1007/s00266-007-0162-8.
 32. Spear SL, Schwartz J, Dayan JH, Clemens MW. Outcome assessment of breast distortion following submuscular breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg*. 2009 Jan;33(1):44-8. DOI: 10.1007/s00266-008-9275-y.
 33. Pelle-Ceravolo M, Del Vescovo A, Bertozzi E, Molinari P. A technique to decrease breast shape deformity during muscle contraction in submuscular augmentation mammoplasty. *Aesthetic Plast Surg*. 2004 Sep-Oct;28(5):288-94. DOI: 10.1007/s00266-003-3023-0.
 34. Parsa FD, Koehler SD, Parsa AA, Murariu D, Daher P. Symmastia after breast augmentation. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Mar;127(3):63e-65e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31820635b5.
 35. Curtis MS, Mahmood F, Nguyen MD, Lee BT. Use of AlloDerm for correction of symmastia. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Oct;126(4):192e-193e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181ea92a3.
 36. Siu PM, Tam EW, Teng BT, Pei XM, Ng JW, Benzie IF, Mak AF. Muscle apoptosis is induced in pressure-induced deep tissue injury. *J Appl Physiol* (1985). 2009 Oct;107(4):1266-75. DOI: 10.1152/jappphysiol.90897.2008.
 37. Gawlitta D, Li W, Oomens CW, Baaijens FP, Bader DL, Bouten CV. The relative contributions of compression and hypoxia to development of muscle tissue damage: an in vitro study. *Ann Biomed Eng*. 2007 Feb;35(2):273-84. DOI: 10.1007/s10439-006-9222-5.
 38. Stekelenburg A, Oomens CW, Strijkers GJ, Nicolay K, Bader DL. Compression-induced deep tissue injury examined with magnetic resonance imaging and histology. *J Appl Physiol* (1985). 2006 Jun;100(6):1946-54. DOI: 10.1152/jappphysiol.00889.2005.
 39. Roxo AC, Nahas FX, Salin R, de Castro CC, Aboudib JH, Marques RG. Volumetric Evaluation of the Mammary Gland and Pectoralis Major Muscle following Subglandular and Submuscular Breast Augmentation. *Plast Reconstr Surg*. 2016 137 (1), 62-9. DOI: 10.1097/prs.0000000000001874.
 40. Maxwell GP, Schefflan M, Spear S, Nava MB, Hedén P. Benefits and Limitations of Macrot textured Breast Implants and Consensus Recommendations for Optimizing Their Effectiveness. *Aesthet Surg J*. 2014 Aug;34(6):876-81. DOI: 10.1177/1090820X14538635.
 41. Dowden, D. I. Correction of implant rippling using allograft dermis. *Aesthetic Surg. J*. 21: 81, 2001. DOI: 10.1067/maj.2001.113438.
 42. Baxter RA. Intracapsular allogenic dermal

- grafts for breast implant-related problems. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Nov;112(6):1692-6; discussion 1697-8. DOI: 10.1097/01.PRS.0000086365.25453.C3.
- 43.Spear SL, Dayan JH, Bogue D, Clemens MW, Newman M, Teitelbaum S, Maxwell GP. The "neosubpectoral" pocket for the correction of symmastia. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Sep;124(3):695-703. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181a8c89d.
- 44.Maxwell GP, Gabriel A. Efficacy of acellular dermal matrices in revisionary aesthetic breast surgery: a 6-year experience. *Aesthet Surg J.* 2013 Mar;33(3):389-99. DOI: 10.1177/1090820X13478967.
- 45.Handel N. The double-bubble deformity: cause, prevention, and treatment. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Dec;132(6):1434-1443. DOI: 10.1097/01.prs.0000434405.91316.96.
- 46.Daar DA, Gandy JR, Clark EG, Mowlds DS, Paydar KZ, Wirth GA. Plastic Surgery and Acellular Dermal Matrix: Highlighting Trends from 1999 to 2013. *World J Plast Surg.* 2016 May;5(2):97-108.
- 47.Tork S, Acellular Dermal Matrices: Applications in Plastic Surgery. Jefferson RC, Janis JE. *Semin Plast Surg.* 2019 Aug;33(3):173-184. DOI: 10.1055/s-0039-1693019.
- 48.Ayeni OA, Ibrahim AMS, Lin SJ, Slavin SA. Acellular dermal matrices in breast surgery: tips and pearls. *Clin Plast Surg.* 2012 Apr;39(2):177-186. DOI: 10.1016/j.cps.2012.02.003.
- 49.Bengtson B. Acellular dermal matrices in secondary aesthetic breast surgery: indications, techniques, and outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2012 Nov;130(5 Suppl 2):142S-156S. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318261ef9c.
- 50.Sorkin M, Qi J, Kim HM, Hamill JB, Kozlow JH, Pusic AL, Wilkins EG. Acellular Dermal Matrix in Immediate Expander/Implant Breast Reconstruction: A Multicenter Assessment of Risks and Benefits. *Plast Reconstr Surg.* 2017 Dec;140(6):1091-1100. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003842.
- 51.Becker H, Lind IJG. The Use of Synthetic Mesh in Reconstructive, Revision, and Cosmetic Breast Surgery. *Aesthetic Plast Surg.* 2020 Aug;44(4):1120-1127. DOI: 10.1007/s00266-020-01822-y.
- 52.Mishalov VG, Nazarenko IA, Khrapach VV, Markulan LYU, Grabovoy AN, Okhotskaya OI. On the question of the feasibility of forming a duplicate of the superficial fascia in combination with a mesh allograft for mastopexy and augmentation mammoplasty (experimental study). *Surg child's eyelid.* 2014;1-2:8-13.
- 53.Mishalov VG, Nazarenko IA, Khrapach V V, Markulan LYU. Mesh allograft efficiency for surgical correction of recurrent breast ptosis. *Surg Ukraine.* 2014;2(50):7-12.
- 54.Groen JW, Negenborn VL, Twisk JW, Ket JC, Mullender MG, Smit JM. Autologous Fat Grafting in Cosmetic Breast Augmentation: A Systematic Review on Radiological Safety, Complications, Volume Retention, and Patient/ Surgeon Satisfaction. *Aesthet Surg J.* 2016 Oct;36(9):993-1007. DOI: 10.1093/asj/sjw1.
- 55.Voglimacci M, Garrido I, Mojallal A, Vaysse C, Bertheuil N, Michot A, Chavoin JP, Grolleau JL, Chaput B. Autologous fat grafting for cosmetic breast augmentation: a systematic review. *Aesthet Surg J.* 2015 May;35(4):378-93. DOI: 10.1093/asj/sjv030.
- 56.Kakagia D, Pallua N. Autologous fat grafting: in search of the optimal technique. *Surg Innov.* 2014 Jun;21(3):327-36. DOI: 10.1177/1553350613518846.
- 57.Ørholt M, Larsen A, Hemmingsen MN, Mirian C, Zocchi ML, Vester-Glowinski PV, Herly M. Complications after Breast Augmentation with Fat Grafting: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Mar;145(3):530e-537e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000006569.

Article history:

Received: 12.08.2024

Revision requested: 25.08.2024

Revision received: 16.10.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

**TYPES OF POSTOPERATIVE AESTHETIC COMPLICATIONS
AFTER BREAST ENDOPROSTHETICS
(review of the leading researches)**

Khrapach O. V.

Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

mc.khrapach@gmail.com

Background. The digital indicators of the International Society of Aesthetic Plastic Surgery for 2018, 2021 and 2022 indicate a trend of steady increase in demand for breast endoprosthesis (augmentation mammoplasty) with various implants, in particular, in 2022 there was an increase in the number of transactions by 29% compared to 2021. However, in addition to the increase in demand for breast augmentation, there is also an increase in the number of postoperative aesthetic complications worldwide, in particular, specific to these interventions, malposition of implants in the long-term postoperative period.

Aim: to review the leading researches on the types of postoperative aesthetic complications after breast endoprosthesis.

Materials and methods. The review of the leading researches was based on the identification of scientific publications devoted to the study of the specifics and features of surgical intervention in the cosmetic procedure of breast augmentation in the free search engine for biomedical research PubMed (from the US National Library of Medicine and the US National Institutes of Health), as well as in the open access search engine Google Scholar. As a result of the analytical search, the formed array of selected publications became the basis for a professional review of sources to determine the causes of postoperative specific aesthetic complications after breast endoprosthesis.

Results. The review describes the pathogenesis of the main postoperative aesthetic complications that can develop after breast augmentation and presents the views of medical scientists on improving the breast augmentation procedure and preventing further complications.

Conclusion. The effect of implants on the surrounding tissues, including muscles, has not been sufficiently studied. Prevention of malposition during breast arthroplasty with modern microtextured and smooth implants of the latest generation has not been sufficiently developed. Traditionally, the literature focuses on preventive measures to create an adequate implant pocket volume, prevent fluid accumulation around the prosthesis and biofilm formation. Therefore, breast endoprosthesis (augmentation mammoplasty) requires further improvements to prevent the possible occurrence and further development of any complications after surgical interventions during cosmetic procedures.

Key words: breast endoprosthesis, augmentation mammoplasty, implant localisation, postoperative aesthetic complication.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ (огляд літератури)

Бенюк В.О. <https://orcid.org/0000-0002-5984-3307>
Вигівська Л.М. <https://orcid.org/0000-0001-8939-2239>
Диндар О.А. <https://orcid.org/0000-0002-0440-0410>
Гичка Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-9863-6207>
Олешко В.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-2493-2892>
Ільницька Т.В. <https://orcid.org/0009-0005-5922-7482>
Муляренко Т.В. <http://orcid.org/0009-0002-9768-2468>

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

ag3ntu@gmail.com

Актуальність. Проблема неплідності залишається надзвичайно актуальною в сучасній акушерсько-гінекологічній практиці. В Україні частота непліддя становить біля 30% та за останні роки набуває стійку тенденцію до зростання. Стрімкий розвиток допоміжних репродуктивних технологій в сучасному акушерстві створює позитивні умови для вирішення проблем, пов'язаних із різними формами непліддя.

Ціль: провести аналіз літературних джерел з метою визначення особливостей перебігу вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріали та методи. Аналіз сучасних літературних джерел, індексованих у Scopus, Web of Science, за ключовими словами «допоміжні репродуктивні технології», «непліддя», «перинатальна патологія» за 2020-2024 роки.

Результати. Частота вагітностей, отриманих за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, постійно зростає як в Україні, так і в світі, що зумовлено стрімким підвищенням рівня непліддя серед подружніх пар. Водночас більшість дослідників зазначають, що вагітність після застосування допоміжних репродуктивних технологій має особливості перебігу та пов'язана з підвищеним ризиком передчасних пологів, перинатальних захворювань, плацентарної дисфункції, інфікуванням плода та народженням дітей з низькою масою тіла. Індивідуалізований підхід до прогнозування та діагностики ускладнень вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій може сприяти зниженню ризиків та негативних наслідків для матері і новонародженого.

Висновки. Проведений огляд наукових літературних джерел засвідчує відсутність єдиного погляду на прогнозування, діагностику та профілактику основних ускладнень вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій, що зумовило необхідність розробки та впровадження сучасних індивідуальних патогенетично обумовлених підходів з метою зниження частоти акушерської та перинатальної патології.

Ключові слова: вагітність, допоміжні репродуктивні технології, ускладнення вагітності, непліддя, перинатальна патологія.

Актуальність. Проблема збереження репродуктивного здоров'я, зменшення материнських та плодово-малюкових втрат, з урахуванням складної демографічної ситуації, що склалася в Україні впродовж останніх років, виходить за межі медичної галузі і набуває загальнодержавного значення. Сумарний коефіцієнт народжуваності для простого відтворення населення знизився вдвічі, тому однією з пріоритетних проблем сучасної охорони здоров'я є непліддя, частота якого неухильно зростає і на сьогодні становить біля 30%. Враховуючи тісний і нерозривний зв'язок соціальної ролі жінки, яка постійно змінюється під час соціально-економічних потрясінь та військової агресії, що триває в нашій країні, з материнством, стає очевидним зростання рівня непліддя серед практично здорових подружніх пар [4, 48]. На тлі цієї тенденції зростає значущість допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), адже саме вони стають надійним інструментом для лікування чисельних форм непліддя з метою поліпшення демографічної ситуації та підвищення репродуктивного потенціалу населення [9, 25]. Незважаючи на значний прогрес у сфері репродуктивної медицини, на сьогодні досі відсутній єдиний погляд щодо прогнозування, діагностики та профілактики основних акушерських і перинатальних ускладнень під час вагітності, що настала внаслідок застосування ДРТ.

Ціль: провести аналіз літературних джерел з метою визначення особливостей перебігу вагітності у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналіз сучасних літературних джерел, індексованих у Scopus, Web of Science, за ключовими словами «допоміжні репродуктивні технології», «непліддя», «перинатальна патологія».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нинішній розвиток репродуктивної медицини, спрямований на відновлення фертильності, тісно пов'язаний із застосуванням ДРТ

[9, 13, 17]. Найбільш сучасними прийнято вважати екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), запліднення *in vitro* (IVF), ін'єкцію сперматозоїда в яйцеклітину (ICSI), а також інсемінацію донорською спермою або спермою чоловіка [13, 25, 41]. Згідно з даними Європейського реєстра (ESHRE), частота настання вагітності при використанні програми ЕКЗ становить 28,5%, пологів - 22,1%; відповідно при застосуванні ICSI - 29,4% і 21,2%. Особливістю останніх років є збільшення частки ICSI по відношенню до традиційного ЕКЗ (49% в 2020, 66,5% в 2021 і 68% в 2022) [46]. Раніше метод ICSI переважно асоціювався з лікуванням чоловічого непліддя, проте сьогодні даний метод активно застосовується для подружніх пар, які мають кілька невдалих спроб ЕКЗ, що значно підвищує шанси на успішне запліднення. ICSI передбачає ін'єкцію сперматозоїда, отриманого хірургічним шляхом, безпосередньо в яйцеклітину, що дозволяє вибрати оптимальну гамету. Однак, під час даної маніпуляції існує ризик пошкодження яйцеклітини, що потенційно збільшує ризик невиношування та недоношування при подальшому перебігу вагітності [16, 41].

Сучасні соціально-економічні тенденції, прагнення жінок до кар'єрного росту та вдосконалення методів контрацепції спричинюють відтермінування народження первістка до більш пізнього віку та зростання кількості родин з непліддям, пов'язаним, зокрема, з природним репродуктивним старінням жінки [9, 25, 46]. Більшість досліджень стверджують, що межа репродуктивного віку не є межею можливості репродукції, проте, з наближенням 40 років зменшується кількість овуляторних циклів, що призводить до зниження фертильності [4, 48]. Якщо у віці до 30 років частота вагітностей на рік у популяції здорових жінок складає 74%, то після 35 років показник вдалих вагітностей знижується до 54 % [25, 46].

Непліддя у шлюбі може бути зумовлене численними причинами, часто - поєднанням декількох факторів, що ускладнює діагностику та впливає на вибір оптимального методу ДРТ. Основними причинами жіночого непліддя є ендокринні порушення, патологія маткових труб, шийки і тіла матки, вроджені вади роз-

витку, ендометріоз, тощо. Чоловіче непліддя здебільшого пов'язано з порушеннями кількості та якості сперми внаслідок набутих чи вроджених сексуально-еякуляторних розладів. Слід зазначити, що майже в 15% випадків причину непліддя виявити не вдається, що є підґрунтям для встановлення діагнозу «непліддя неясного генезу» [8, 48].

На сьогодні виділяють декілька основних видів жіночого непліддя. Одним з найбільш поширених видів є трубне непліддя, спричинене порушенням прохідності маткових труб, частка якого становить майже 40%; ендокринне непліддя, пов'язане з дисфункцією ендокринної системи; імунологічне непліддя, яке є результатом сенсibiliзації організму жінки; поєднане непліддя, обумовлене порушенням репродуктивної функції як у чоловіків, так і у жінок [4, 31, 48].

Однією з основних причин трубно-перитонеального непліддя є оклюзія маткових труб внаслідок розвитку злуквого процесу через вплив інфекцій, що передаються статевим шляхом, після операцій на органах черевної порожнини або малого тазу, внутрішньоматкових оперативних втручань [4, 38, 45]. Ще однією причиною трубного непліддя можуть бути пухлини матки і яєчників, що порушують функціональний стан маткових труб, в тому числі і за рахунок їх механічного стиснення. У 15% жінок з трубно-перитонеальним типом непліддя причиною даного стану є ендометріоз [31, 48].

Одним з провідних факторів в генезі ендокринного типу непліддя є недостатність лютеїнової фази, частка якої становить майже 80%, практично, у кожній третій жінки причину неплідності пов'язують з синдром гіперандрогенії та хронічними ановуляціями, що є клінічними ознаками синдрому полікістозних яєчників [31, 46, 48].

Сьогодні переважна більшість науковців та лікарів практичної ланки дотримуються тієї точки зору, що вагітність, яка настала внаслідок застосування ДРТ, має певні особливості перебігу та вищий ризик розвитку ускладнень [9, 35]. Серед факторів, що негативно впливають на прогресування вагітності після проведення ДРТ, важливу роль відіграють запальні

гінекологічні захворювання, хірургічні втручання в анамнезі, супутня соматична патологія, застосування гормональних препаратів для індукції суперовуляції з можливим розвитком синдрому гіперстимуляції яєчників з характерною для нього гіперестрогенією та недостатністю лютеїнової фази, що має вкрай негативний вплив на процеси секреторної трансформації ендометрію [18, 21].

Серед найбільш поширених ускладнень вагітності, яка виникла внаслідок використання ДРТ виділяють невиношування та недоношування, плацентарну дисфункцію (ПД), матково-плодову інфекцію, допологовий розрив плодових оболонок, дистрес та затримку росту плода, неправильні положення плода, прееклампсію та патологію розташування плаценти [18, 19]. При цьому перинатальна захворюваність серед новонароджених від жінок, вагітність яких настала внаслідок застосування ДРТ становить близько 60% [30].

Численні сучасні дослідження вказують на підвищену емоційну нестабільність та часті порушення у психо-емоційній сфері у пацієнток з непліддям [28, 29]. Задовільний емоційний та психічний стан вважаються одними з ключових факторів для фізіологічного перебігу вагітності та пологів, оскільки психоемоційне перенавантаження та виснаження мають вкрай негативний вплив на стан комплексу мати-плацента-плід та можуть сприяти ускладненням під час вагітності і пологів [23, 43]. Розглядаючи психо-емоційне навантаження та стрес, як фактори невиношування вагітності, в тому числі й при ДРТ, варто зазначити, що підвищення рівнів пролактину та кортизолу мають безпосередній вплив на розвиток ускладнень гестації. Є доведеним факт взаємозв'язку високого рівня пролактину з розвитком ПД, що реалізується шляхом набутого дисбалансу плацентарних гормонів, і як наслідок, порушенням кровообігу в системі «плацента-плід» з подальшим розвитком плацентоасоційованих ускладнень [2, 19]. У разі фізіологічного перебігу гестації надлишки кортизолу інактивуються в плацентарному комплексі, а в разі плацентарної дисфункції, надлишок кортизолу накопичується в міометрії та проникає через

плацентарний бар'єр, впливаючи негативно на плід та призводячи в подальшому до формування малих до гестаційного віку плодів та невиношування вагітності [2, 33].

Основними причинами самовільного переривання вагітності після індукованого запліднення є анатомічні та генетичні фактори, імунні та гормональні порушення, тромбофілії, гіпергомоцистемія, материнсько-плодова інфекція, тощо [11, 18, 22]. В окремих роботах з дослідженням абортівного матеріалу вагітностей після ДРТ вказується, що основною причиною переривання вагітності в І триместрі є хромосомні аномалії ембріона і плода, які складають близько 60% випадків [37]. В 25-75% випадків генез переривання вагітності неможливо встановити [8, 18].

Розглядаючи переривання вагітності, як одне з найбільш розповсюджених ускладнень вагітності після застосування ДРТ, необхідно відмітити, що ключовими факторами передчасних пологів виступають вік матері понад 35 років, паління, обтяжений акушерсько-гінекологічний (запальні захворювання статевих органів, штучні аборти, невиношування вагітності та передчасні пологи в анамнезі) і соматичний (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, тощо) анамнез, а також ускладнений перебіг теперішньої вагітності. При одноплідних вагітностях, які настали внаслідок ДРТ існує підвищений ризик розвитку гестаційної гіпертензії, преєклампсії та народження дітей з малою масою тіла для гестаційного віку. У разі багатоплідної вагітності додатковими факторами ризику є редукція одного з ембріонів та перерозтягнення тіла матки на пізніх термінах гестації [3, 5, 10].

За даними сучасної наукової літератури, більшість жінок після ДРТ мають анатомічні фактори, що обумовлюють ускладнення вагітності, серед яких найбільш розповсюдженими є лейоміома матки, внутрішньоматкові синехії внаслідок абортів та діагностичних вишкрібань, хронічні ендометрити та аномалії розвитку матки [10, 38]. У даних випадках ускладнення вагітності переважно пов'язані з порушеннями імплантації плідного яйця через зменшення «імплантаційного вікна» і недо-

статній розвиток ендометрію, що призводить до неповноцінної васкуляризації хоріону та імунологічного відторгнення ембріону [12, 44].

Підвищена продукція прогестерону-індукованого блокуючого фактора є одним із механізмів захисту ембріона та плода від материнської імунної системи, впливаючи на всі ланки гуморального та клітинного імунітету вагітної, запобігаючи відторгненню ембріона, захищаючи ендометрій, сприяючи переважанню протизапальних лімфоцитів. Окремі автори вважають, що аутосенсibiliзація вагітної до прогестерону може бути одним із можливих етіологічних факторів мимовільного переривання та ускладненого перебігу вагітності [6, 7, 24]. В свою чергу, нестача прогестерону, викликана гіпофункцією жовтого тіла, знижує активність прогестеронових рецепторів в епітеліальних клітинах ендометрію та погіршує його рецептивність, що негативно впливає на імплантаційні та трофічні можливості «вікна імплантації» в період з 20 по 24 день менструального циклу [12, 32].

Епідермальний фактор росту та трансформуючий фактор росту- β відіграють ключову роль у процесах імплантації заплідненої яйцеклітини в ендометрій, а також у рості та диференціюванні плаценти. У жінок з невиношуванням вагітності вміст цих факторів у сироватці крові в 2 та 1,8 рази вищий порівняно з фізіологічною вагітністю [14, 22, 44].

Незважаючи на всебічне обстеження та лікування виявлених осередків генітальної та екстрагенітальної інфекції, перед проведенням штучного запліднення, майже у кожній другій вагітній після ДРТ, переважно в II триместрі, спостерігається загострення материнської та перинатальної інфекції, що підвищує ризик самовільного переривання вагітності та антенатальної загибелі плода. Крім того, масивна гормональна терапія, спрямована на підтримку вагітності, може сприяти активації бактеріальної та вірусної інфекції, що веде до інфікування плода, розвитку хоріоамніоніту і, як наслідок, допологового розриву плодових оболонок та передчасних пологів [20, 31, 45].

Порушення в системі гемостазу наразі вважаються однією з головних причин патологіч-

ного перебігу індукованої вагітності. Вроджені та набуті тромбофілії спричинюють порушення фетоплацентарного кровообігу та є однією з провідних причин втрати плода, обумовлюючи від 40 до 75% випадків перинатальної смертності [22, 26]. Порушення у системі коагуляції веде до ускладненого перебігу вагітності, починаючи з перших тижнів I триместру за рахунок розвитку тромбозів в плацентарних судинах. Типовими порушеннями гемостазу у вагітних після застосування ДРТ є розвиток антифосфоліпідного синдрому (АФС) та маніфестація вроджених порушень коагуляційної ланки [32, 50]. АФС характеризується утворенням антифосфоліпідних антитіл, які діагностуються у 20% жінок з непліддям та призводять до порушення кровоплину в системі мати-плацента-плід з подальшим невиношуванням вагітності [26, 49].

Ускладнений перебіг вагітності у жінок після ДРТ також може бути пов'язаний з гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ). Підвищена концентрація гомоцистеїну (ГЦ) в крові чинить негативний вплив при поєднанні зі збільшеною кількістю антифосфоліпідних антитіл і порушеннями в системі гемостазу [26, 50]. Також ГГЦ є причиною розвитку оксидативного стресу, ендотеліальної дисфункції та активації тромбоцитів, посилюючи їх агрегацію та адгезію, негативно впливаючи на інші показники судинно-тромбоцитарної ланки (тканинний фактор, протейн С, тромбоксан, фактори V, VII, XII) та ініціюючи внутрішньосудинний тромбоз, що призводить до редукції судин плаценти та порушення плацентациї. Найчастіше ГГЦ обумовлена вродженою недостатністю ферментів, що перетворюють ГЦ на метіонін. Наразі ідентифіковано понад 70 поліморфних варіантів генів, які регулюють метаболізм ГЦ, серед яких найвагомішим є поліморфізм гена MTHFR, що спричиняє ГГЦ та судинні захворювання [11, 22, 34].

Важливим компонентом формування і дозрівання системи мати-плацента-плід та імплантациї вважається адекватний ангиогенез [6, 15]. Формування судинної мережі починається з 3-го тижня вагітності, однак попередники фетального ендотелію в стромі ворсин ви-

являються вже на 15 добу вагітності. На цей процес впливають безліч факторів росту та біологічних речовин, зокрема представники сімейства судинного ендотеліального фактора росту (СЕФР). При патологічних станах, які супроводжуються низькою концентрацією кисню в тканинах плаценти, що є характерним для плацентарної дисфункції, відбувається посилення експресії СЕФР і його рецепторів, тоді як біосинтез плацентарного фактору росту знижується [7, 15, 19].

З точки зору імунології, причинами непліддя або втрат вагітності нез'ясованого генезу з високою ймовірністю можуть бути імунологічні порушення. Маніфестація загрози переривання вагітності супроводжується дисбалансом клітинного і гуморального імунітету, що включає збільшення рівнів Т-хелперів, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), НК-клітин і В-лімфоцитів [7, 24, 27]. Відторгнення ембріона або загибель плода часто пов'язані з аутоімунними або алоімунними порушеннями, зокрема зі змінами в HLA-системі, що супроводжуються підвищеною концентрацією НК-клітин. Алоімунні механізми спрямовують імунну відповідь матері проти HLA-антигенів плода, успадкованих від батька, які не збігаються з материнськими [37, 44].

Деякі дослідники пояснюють самовільне переривання вагітності підвищенням продукції цитокінів та активацією імунних клітин, які реагують на антигени плода. Встановлено підвищення експресії мРНК толл-подібних рецепторів (TLR2 і TLR4) серед пацієнток із самовільними викиднями, що призводило до активації мРНК білка їх сигнального шляху NF- κ B і збільшення синтезу прозапальних цитокінів [1, 27, 44]. Фактор некрозу пухлини- α синтезується у великих кількостях із ранніх термінів ембріогенезу та відіграє ключову роль в імунологічному нагляді за правильністю закладки органів і тканин. При загрозовому аборті його концентрація значно знижується [6, 37].

Невдалі спроби вагітності після застосування методів штучного запліднення також пов'язують з порушенням експресії рецепторів до естрогену та прогестерону в ендометрії, зокрема посилення активності стероїдних рецепто-

рів естрогенів- α і прогестерону (P4) в ендометріальних залозах, при одночасній постійній продукції рецепторів естрогенів і зниженні рецепторів P4 в стромі [12, 47].

Алергічні стани, персистуючі інфекції, звичне невиношування та переривання вагітності часто спричиняють появу антитіл до ХГЛ (анти-ХГЛ). Наявність анти-ХГЛ також пов'язують із гіперстимуляцією яєчників у програмах ДРТ, застосуванням гормональних контрацептивів або генетичною схильністю. Раннє підвищення анти-ХГЛ призводить до порушення гемостазу, що є основною причиною невиношування і переривання вагітності [1, 24, 27, 31].

Вагітність – це динамічний процес із перманентними змінами гормонального фону, психоемоційного стану, мікробіому та імунної системи жінки. У III триместрі навіть у здорових жінок спостерігається значна кількість ускладнень через порушення адаптаційних реакцій, що негативно впливає на перебіг пологів і стан новонародженого. Найпоширеніші ускладнення III триместру вагітності включають загрозу передчасних пологів, плацентарну дисфункцію, дистрес плода, анемію та зміни мікробного складу піхви та кишківника [5, 18, 39].

У випадку загрози передчасних пологів успішно використовуються токолітичні, спазмолітичні та гормональні препарати [10, 40].

З огляду на порушення співвідношення «естроген-прогестерон» та лікувальні цикли ДРТ, метою яких є нормалізація гормонального фону, призначення препаратів прогестерону у другу фазу менструального циклу та під час вагітності є обґрунтованим. Збільшена концентрація естрогенів, як наслідок стимуляції яєчників, частіше за все розвивається на фоні їх гіперстимуляції [8, 33, 47]. Тому, одним з ключових аспектів, що сприяють зниженню репродуктивних втрат після досягнення вагітності за допомогою ДРТ, є призначення підтримуючої гормональної терапії в лютеїнову фазу індукованого циклу та на ранніх термінах вагітності [13, 19].

За наявності структурних змін шийки матки (її вкорочення, розкриття зовнішнього вічка) у жінок з факторами ризику передчасних пологів та істміко-цервікальної недостатності

комплекс лікувально-профілактичних заходів можна доповнити введенням акушерського розвантажуючого песарію [20].

Враховуючи фізіологічну схильність до гіперкоагуляції та її посилення у жінок групи ризику, комплекс профілактичних заходів доповнюють препаратами, які позитивно впливають на судинну стінку, нормалізують венозний відтік і мають дренажну дію, зменшуючи набряки. Їх застосування також покращує матково-плацентарно-плодову перфузію, що сприяє зменшенню проявів плацентарної недостатності. До таких засобів належать препарати вазоактивної дії, метаболічні засоби, донатори оксиду азоту, гепатотропні препарати, а також вітамінні та імуномодулюючі комплекси [22, 26, 39].

У III триместрі вагітності порушення біоценозу піхви є фактором ризику розвитку допологового розриву плодових оболонок та хоріоамніоніту з наступним інфікуванням плода та новонародженого, а після пологів – гнійно-септичних ускладнень [30, 36, 42]. Після мікробіологічної ідентифікації збудника та визначення його чутливості до медикаментів, корекцію складу біотопів слід проводити поетапно: на першому етапі проводиться санація препаратами, що дозволені до використання під час вагітності та лактації, а на другому – відновлення біоценозу за допомогою специфічних пробіотиків.

Ефективними є також нетрадиційні та природні методи, нормалізація харчування і рухової активності, санаторно-курортне лікування в спеціалізованих закладах та психопрофілактична підготовка вагітних до пологів з урахуванням їх індивідуальних особливостей. Комплексний індивідуалізований підхід до профілактики та лікування ускладнень вагітності у жінок після застосування ДРТ допоможе мінімізувати негативні наслідки для матері та плода під час пологів і в подальшому житті [28, 29, 43].

ВИСНОВКИ

Проведений аналіз наукових літературних джерел засвідчує беззаперечність факту

ускладненого перебігу вагітності у жінок після застосування ДРТ. В той же час, в проаналізованій нами літературі зустрічаються суперечливі дані щодо співставлення частоти виникнення ускладнень вагітності при її настанні природнім шляхом або внаслідок ДРТ. Саме суперечливість поглядів на природу виникнення ускладнень вагітності у разі застосування ДРТ, а також відсутність чітких підходів до прогнозування перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану плода та новонародженого в залежності від типу непліддя є підґрунтям для подальшого дослідження даної проблематики з метою покращення акушерських та перинатальних наслідків.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

REFERENCES

- Adamczak R, Ukleja-Sokołowska N, Lis K, Dubiel M. [Function of Follicular Cytokines: Roles Played during Maturation, Development and Implantation of Embryo]. *Medicina*. 2021 Nov 16;57(11):1251. DOI: 10.3390/medicina57111251 - 27.
- Almanza-Sepulveda ML, Fleming AS, Jonas W. [Mothering revisited: A role for cortisol?] *Hormones and Behavior*. 2020 May;121:104679. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2020.104679 - 28
- Avramenko TV, Mellina IM. [Hypertensive disease in pregnant women. Methodological recommendations for obstetricians-gynecologists, family doctors, therapists, cardiologists]. *Medical aspects of women's health*. № 3 (138)' 2021 [in Ukrainian]. Available on: <https://mazg.com.ua/ua/archive/2021/3%28138%29/pages-11-28/gipertonichna-hvoroba-u-vagitnih> - 13
- Boichuk OH, Dorofeyeva US. [Modern views on fertility of women of older reproductive age (literature review)]. *Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology = Aktualni pytannya pediatriyi akusherstva ta hinekolohiyi*. 2020 Nov 3;(1):74-79 [in Ukrainian]. Available from: <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/11489>. DOI: 10.11603/24116-4944.2020.1.11489 - 2
- Borzenko IB. [Prediction and early diagnosis of placental dysfunction]. *Ukrainian journal of medicine, biology and sport*. 2020;5.2(24): 7-17 [in Ukrainian]. DOI: 10.26693/jmbs05.02.007 - 14
- Campanile G, Baruselli PS, Limone A, D'Occhio MJ. [Local action of cytokines and immune cells in communication between the conceptus and uterus during the critical period of early embryo development, attachment and implantation – Implications for embryo survival in cattle: A review]. *Theriogenology*. 2021 Jun;167:1-12. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2021.02.020 - 29
- Cappellozza E, Costanzo M, Calderan L, Galie M, Angelini O, Tabaracci G, et al. [Low Ozone Concentrations Affect the Structural and Functional Features of Jurkat T Cells]. *Processes*. 2021 Jun 11;9(6):1030–0. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9717/9/6/1030> DOI: 10.3390/pr9061030 - 30
- Carson SA, Kallen AN. [Diagnosis and Management of Infertility: A Review]. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65-76. DOI: 10.1001/jama.2021.4788 - 5
- Chambers GM, Dyer S, Zegers-Hochschild F, de Mouzon J, Ishihara O, Banker M, et al. [International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology, 2014]. *Human Reproduction*. 2021 Oct 3;36(11):2921-34. DOI: 10.1093/humrep/deab198 - 31
- Christiansen OB. [Special Issue Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy]. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Oct 28;10(21):5040. DOI: 10.3390/jcm10215040 - 7
- Golyanovsky O, Morozova O, Frolov S. [Hyperhomocysteinemia as a marker of obstetric pathology]. *Reproductive health of woman*. 2023 May 31, №3(66): 52-9 [in Ukrainian]. Available from: <https://repro-health.com.ua/article/view/283896> - 16
- Governini L, Luongo FP, Haxhiu A, Piomboni P, Luddi A. [Main actors behind the endometrial receptivity and successful implantation]. *Tissue and Cell*. 2021 Dec;73:101656. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101656 - 32

13. Graham ME, Jelin A, Hoon AH, Wilms Floet AM, Levey E, Graham EM. [Assisted reproductive technology: Short- and long-term outcomes]. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2022 Jul 18;65(1):38–49. DOI: 10.1111/dmcn.15332 - 33
14. Guo J, Feng Q, Chaemsaitong P, Appiah K, Daljit Singh Sahota, Bo Wah Leung, et al. [Biomarkers at 6 weeks' gestation in the prediction of early miscarriage in pregnancy following assisted reproductive technology]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2023 Jun 28;102(8):1073–83. DOI: 10.1111/aogs.14618 - 34
15. Guo X, Yi H, Li TC, Wang Y, Wang H, Chen X. [Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Embryo Implantation: Clinical Implications]. *Biomolecules*. 2021 Feb 10;11(2):253. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7916576/> DOI: 10.3390/biom11020253
16. Haddad M, Stewart J, Xie P, Cheung S, Trout A, Keating D, et al. [Thoughts on the popularity of ICSI]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020 Nov 6;38(1):101–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01987-0>
17. Hakman E, Shramenko V, Baklan E. [Nature of pregnancy and childbirth in women after in vitro fertilization]. *Current issues of clinical medicine = Aktualni pytannya klinichnoyi medytsyny*. 2022 May 25: 54–55[in Ukrainian]. Available from: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/19701> - 15
18. Harlev A, Pariente M, Har-Vardi I, Friger M, Levitas E. [Pregnancy outcomes of fresh IVF conceived pregnancies after embryo transfer at different stages of early embryonic development]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020 Jan 21;1:1–7. DOI: 10.1080/14767058.2020.1716215 - 35
19. Johnson KM, Hacker MR, Thornton K, Young BC, Modest AM. [The association between in vitro fertilization and ischemic placental disease by gestational age]. *Fertility and sterility*. 2020 Sep 1;114(3):579–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7487041/> DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.029
20. Kaminskyi A, Zhdanovych O, Kolomiichenko T, Ismailov R, Yanuta S. [Cervical insufficiency: anamnesis, pregnancy and consequences of pregnancy (retrospective analysis)]. *Scientific digest of association of obstetricians and gynecologists of Ukraine*. 2021; 1 (47): 30–38 [in Ukrainian]. DOI: 10.35278/2664-0767.1(47).2021.242673. - 19
21. Karavani G, Chill HH, Dick A, Bergman M, Imbar T, Grisaru-Granovsky S, et al. [Obstetric outcomes of young women following in-vitro fertilization: a case-control study]. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022 Feb 28;22(1). DOI: 10.1186/s12884-022-04502-8 - 36
22. Konkov DG, Kosyanenko SM, Ostreniuk RS, Lyovkina OL. [Optimizing the prevention of perinatal pathology in women with gestational endotheliopathy]. *Reproductive Endocrinology*. 2022 November: 4(66) [in Ukrainian]. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.46-53>. Available from: <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/5985> - 20
23. Krasnozhon O. [Peculiarities of psycho-emotional state during pregnancy: theoretical aspect]. *Master's scientific bulletin*. 2022; (38): 97–101 [in Ukrainian]. Available from: http://dspace.tnpu.edu.ua/bitstream/123456789/26013/1/26_Krasnozhon.pdf - 21
24. Kuroda K, Nakagawa K, Horikawa T, Moriyama A, Ojio Y, Takamizawa S, et al. [Increasing number of implantation failures and pregnancy losses associated with elevated Th1/Th2 cell ratio]. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2021 Apr 20: 86(3), e13429. DOI: 10.1111/aji.13429–37
25. Lytvynova LA, Hrechyshkina NV, Artemchuk LI, Tonokovyd OB, Slutu NY. [Relevance of the use of assisted reproductive technologies in current conditions in Ukraine]. *Clinical and preventive medicine = Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2023 Jun 5;(2):68–74. – 1 [in Ukrainian]. Available from: <http://ir.library.vnmu.com/handle/123456789/10905>. DOI: 10.31612/2616-4868.2(24).2023.10 – 1
26. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. [Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom?].

- Hämostaseologie. 2022 Feb;42(01):054–64. DOI: 10.1055/a-1717-7663 – 11
27. Miko E, Barakonyi A, Meggyes M, Szereday L. [The Role of Type I and Type II NKT Cells in Materno-Fetal Immunity]. *Biomedicines*. 2021 Dec 14;9(12):1901. DOI: 10.3390/biomedicines9121901 - 10
 28. Missonnier S. [The genesis of perinatal clinical psychology and its contemporary issues]. *Frontiers in Psychiatry*. 2023 Jul 17;14. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1090365 - 9
 29. Montagnoli C, Zanonato G, Cinelli G, Tozzi AE, Bovo C, Bortolus R. [Maternal mental health and reproductive outcomes: a scoping review of the current literature]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020 Jul 15;302(4):801–19. DOI: 10.1007/s00404-020-05685-1 - 8
 30. Nevyshna YV. [Modern views on the prevention of obstetric and perinatal complications in healthy pregnant women (Literature review)]. *Reproductive health of woman*. 2021 Feb 26;1:49–53 [in Ukrainian]. DOI: 10.30841/2708-8731.1.2021.229715 - 6
 31. Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I. [Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis]. *BMJ Open*. 2022;12:e057132. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057132
 32. Papadimitriou E, Boutzios G, Mathioudakis AG, Vlahos NF, Vlachoyiannopoulos P, Mastorakos G. [Presence of antiphospholipid antibodies is associated with increased implantation failure following in vitro fertilization technique and embryo transfer: A systematic review and meta-analysis]. *PloS One*. 2022;17(7):e0260759. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35895635/> DOI: 10.1371/journal.pone.0260759 - 38
 33. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, et al. [Miscarriage matters: The epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss]. *The Lancet*. 2021 Apr 26;397(10285):1658–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6 – 39
 34. Razi Y, Eftekhar M, Fesahat F, Dehghani Firouzabadi R, Razi N, Sabour M. [Concentrations of homocysteine in follicular fluid and embryo quality and oocyte maturity in infertile women: a prospective cohort]. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 2020 Aug 4;41(4):588–93. DOI: 10.1080/01443615.2020.1785409
 35. Shah JS, Figueras F, Blázquez A, Brazal S, Buratini J, Buscà R, et al. [Perinatal outcomes in 13,626 singleton pregnancies after autologous IVF across three continents over 7 years]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2023 Sep 13;40(11):2649–57. DOI: 10.1007/s10815-023-02931-8 - 40
 36. Shargorodska E, Melenchuk L. [Miscarriage: a modern view]. *Actual problems of modern medicine. Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2022 Sep 27;22(2):116–21. 27 [in Ukrainian]. Available from: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/view/631> DOI: 10.31718/2077-1096.22.2.116 – 26
 37. Shevchuk TI, Vasenko TB, Horbatiuk SM, Klimchuk IM. [The value of prenatal and neonatal diagnostics in the prevention of hereditary pathology in humans]. Publishing House “Baltija Publishing”. 2021 Jan 1; 183-187 [in Ukrainian]. DOI: 10.30525/978-9934-26-075-9-47 - 12
 38. Snizhko TB, Kravchuk IV, Kurtash NYa, Kusa OM, Neiko OV. [Assessment of the efficiency of restoration of reproductive functions in women with a history of operative interventions on the uterine tubes in ART programs]. In *The 12th International scientific and practical conference "Current challenges, trends and transformations"*. 2022 December 13-16: 360. Boston, USA. International Science Group [in Ukrainian]. – 23
 39. Solovei VM. [Diagnosis of placental dysfunction and prediction of perinatal complications in women with miscarriage in the early terms of gestation (literature review)]. *Clinical and experimental pathology*. 2020 September: 19(2) [in Ukrainian]. DOI: 10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.13. – 25
 40. Solovey VM. [Modern views on predictors of miscarriage in early gestation (literature review)]. *Bukovyna Medical Bulletin = Bukovynskyy*

- medychnyy visnyk. 2020; 24(1(93)): 250–6 [in Ukrainian]. Available from: <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/2413-0737>. XXIV.1.93.2020.34/203738 DOI: 10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.34 - 24
41. Teixeira DM, Miyague AH, Barbosa MA, Navarro PA, Raine-Fenning N, Nastri CO, Martins WP. [Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020 (2). DOI: 10.1002/14651858.CD010167.pub3
42. Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. [Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review]. JAMA. 2022 Jan 11;327(2):161–72. DOI: 10.1001/jama.2021.23487 - 41
43. Vince VA. [Psychological preparation of women for pregnancy as a socially significant factor]. Scientific Bulletin of the Uzhhorod National University. Series: Psychology = Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho natsionalnoho universytetu. Seriya: Psykholohiya. 2023: (3), 36-39 [in Ukrainian]. DOI: 10.32782/psy-visnyk/2023.3.6 - 22
44. Von Woon, E., Greer, O., Shah, N., Nikolaou, D., Johnson, M., & Male, V. [Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis]. Human reproduction update. 2022: 28(4), 548–582. DOI: 10.1093/humupd/dmac006 - 42
45. World Health Organization. [Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030]. World Health Organization. 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240053779> - 4
46. World Health Organization. [Infertility prevalence estimates, 1990–2021]. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
47. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. [Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium]. Frontiers in Endocrinology. 2022 Feb 28;13. DOI: 10.3389/fendo.2022.827724
48. Yuzko OM, Tofan BY. [Prediction of pregnancy onset in the treatment of endometriosis associated infertility]. Clinical and experimental pathology. 2022. Vol.21, № 2 (80). P. 65-69 [in Ukrainian]. Available from: <http://cep.bsmu.edu.ua/article/view/261489/257927>. DOI:10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022.11 – 3
49. Zelinka-Khobzey MM. [The role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of late gestosis in pregnant women with obesity]. PhD thesis. Poltava State Medical University; 2022-08-31: 335 [in Ukrainian]. Available from: <https://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/18973> - 18
50. Zhuk SI, Us IV. [Antiphospholipid antibodies and their role in the development of placental dysfunction]. Reproductive health of woman. 2021 Dec 30;(9-10):61–6 [in Ukrainian]. DOI: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252593 – 17

Article history:

Received: 10.09.2024

Revision requested: 25.09.2024

Revision received: 26.11.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

FEATURES OF PREGNANCY COURSE IN WOMEN AFTER APPLICATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES (literature review)

*Beniuk V.O., Vygivska L.M., Dyndar O.A., Hychka N.M., Oleshko V.F.,
Illytska T.V., Muliarenko T.V.*

Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ag3nmu@gmail.com

Background. The problem of infertility remains extremely relevant in modern obstetrics and gynecology practice. In Ukraine, the frequency of infertility in recent years has a constant upward trend and is almost 30%. The rapid development of assisted reproductive technologies in modern reproductive obstetrics creates positive conditions for solving numerous forms of infertility.

Aim: to conduct an analysis of literary sources in order to determine the characteristics of the course of pregnancy in women after the use of auxiliary reproductive technologies.

Materials and methods. Analysis of modern literary sources indexed in Scopus, Web of Science, by keywords “assisted reproductive technologies”, “infertility”, “perinatal pathology” for 2020-2024.

Results. The frequency of pregnancies obtained with the application of assisted reproductive technologies is constantly increasing both in Ukraine and in the world, which is due to a rapid increase in the level of infertility among married couples. At the same time, most researchers note that pregnancy after assisted reproductive technologies application has its own characteristics and is associated with an increased risk of premature birth, perinatal diseases, placental dysfunction, fetal infections, and the delivery of newborns with low body weight. An individualized approach to predicting and diagnosing pregnancy complications in women after assisted reproductive technologies application can contribute to reducing risks and negative consequences for the mother and the newborn. The conducted review of literary sources confirms the lack of a unified view on forecasting, diagnosis and prevention of the main perinatal complications during pregnancy, which occurred as a result of the assisted reproductive technologies application.

Conclusion. The conducted review of scientific literary sources confirms the lack of a unified view on forecasting, diagnosis and prevention of the main perinatal complications during pregnancy, deliveries, postpartum period in women after application of assisted reproductive technologies that leads to the necessity of the individual pathogenic approaches development and implementation in order to decrease an obstetric and perinatal pathology.

Key words: pregnancy, assisted reproductive technologies, pregnancy complications, infertility, perinatal pathology.

ВИКОРИСТАННЯ ВІРТОПСІЇ ПРИ СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ЕКСПЕРТИЗІ ПОВІШЕННЯ (огляд літератури)

¹Біляков А.М., <https://orcid.org/0000-0003-0660-9872>

²Франчук В.В., <https://orcid.org/0000-0001-8484-8049>

³Ванчуляк О.Я., <https://orcid.org/0000-0003-0243-1894>

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

²Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

³Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

venik316@gmail.com

Актуальність. Вже третє десятиліття поспіль судово-медична експертиза в світі впроваджує та розвиває використання віртопсії, як віртуальної альтернативи традиційному розтину. Вважають, що поєднання посмертної комп'ютерної томографії (РМСТ), посмертної магнітно-резонансної томографії (PMRI), 3D сканування поверхні та посмертної ангіографії є цілком достатньо, аби замінити традиційний розтин на віртуальний. Однак практичний досвід використання віртопсії виявив як позитивні його сторони, так і недоліки, які слід враховувати при використанні на практиці.

Ціль: дослідити особливості використання віртопсії при судово-медичних експертизах загиблих осіб в цілому та у випадках, де причиною смерті була механічна асфіксія через повішення.

Матеріали та методи. Системний огляд електронних баз даних медичних і біологічних публікацій, бібліографічний, аналітичний.

Результати. Віртопсія може бути корисна в випадках ідентифікації за стоматологічним статусом, при пошкодженнях кісток черепа та при діагностиці черепно-мозкових травм. Аналіз ролі РМСТ при травмах та особливості діагностики показали, що передбачувана причина смерті в результаті травми була доведена розтином приблизно в 30% випадків. Властивості РМСТ дають можливість її використання в випадках утоплення, при експертизі вогнепальних ушкоджень, для виявлення ушкоджень скелета при високоенергетичній травмі і його можна використовувати як інструмент відбору окремих частин тіла для подальшої детальної аутопсії та реконструкції перебігу подій та встановлення причини смерті. Крім того, для рентгенологічної оцінки вогнепальних ушкоджень є доцільним використання посмертної PMRI. Посмертна КТ-ангіографія особливо корисна для ідентифікації ураження судин та коронарної смерті. При віртопсії виявляли ознаки механічної асфіксії, переломи під'язикової кістки, гортані або щитоподібного хряща, внутрішньо м'язові крововиливи, що може бути використано як доповнення до розтину. Комбінований підхід у поєднанні з радіологічними методами демонструє корисність мультидисциплінарного підходу до значного зменшення кількості неідентифікованих пошкоджень.

Висновки. Аналіз літературних джерел свідчить, що як посмертна комп'ютерна томографія (РМСТ), так і посмертна магнітно-резонансна томографія (PMRI) знайшли широке використання, однак судово-медичний розтин все ще залишається золотим стандартом діагностики ушкоджень та встановлення причини смерті.

У випадках механічної асфіксії внаслідок повішення за допомогою РМСТ доцільно виявляти травмування під'язикової кістки та хрящів гортані, а за допомогою PMRI крововиливи в м'які тканини шиї. Виявлення за допомогою РМСТ специфічних ознак життєвості травмування тканин шиї при механічній асфіксії дозволяє покращити діагностику повішення шляхом застосування інноваційних технологій та використання мультидисциплінарного підходу.

Ключові слова: судово-медична експертиза, віртопсія, механічна асфіксія, повішення.

Актуальність. Вже третє десятиліття поспіль судово-медична експертиза в світі впроваджує та розвиває використання віртопсії, як віртуальної альтернативи традиційному розтину. Запатентований Річардом Діріндофером, колишнім керівником Інституту судової медицини Бернського університету (Швейцарія) в 2001 році термін «віртопсія» знайшов широке використання серед судово-медичних експертів [1]. Поєднання посмертної комп'ютерної томографії (РМСТ), посмертної магнітно-резонансної томографії (РМРІ), 3D сканування поверхні та посмертної ангіографії, на думку засновників, є цілком достатньо, аби замінити традиційний розтин на віртуальний. РМСТ пропонує візуалізацію всього тіла, покращуючи виявлення м'яких тканин, органів, структур скелета та сторонніх об'єктів. РММР доповнює РМСТ, забезпечуючи кращий контраст м'яких тканин, тоді як ангіографія РМСТ (РМСТА) фокусується на патології судин. Ці методи, разом із 3D-фотограмметрією, значно вдосконалили криміналістичну візуалізацію, дозволяючи отримувати детальні зображення [2,3,4,5,6,7]. Віртуальний розтин та прицільна коронарографія покращують діагностичні можливості в судово-медичній галузі, в тому числі при дослідженні розкладених, або крихких залишків [8,9,10,11].

В 2023 році експерти з Інституту судової медицини Цюрихського університету (Цюрих, Швейцарія) шляхом розсилки по всьому світу анкети, що включала 18 питань, як закритих, так і відкритих, спробували встановити регіональні відмінності в застосуванні та поширенні віртопсії в судово-медичній практиці. Відповіді були отримані з 29 країн, що представляють 6 континентів від 100 установ-учасників. В більшості випадків (89%) експерти на практиці використовували посмертну комп'ютерну томографію (РМСТ) і менше половини експертів (48%) вказали, що розтин трупа необхідно проводити завжди. В переважній більшості випадків (65%) за технічне виконання РМСТ відповідали рентгенологи, а більшість установ (32%) визначили клінічних радіологів як основних осіб, відповідальних за читання, оцінку радіологічних зображень і написання

звітів. Багато респондентів (64%) повідомили, що їхні спеціалісти з читання зображень відвідували спеціалізовані курси посмертної томографії [12].

Однак практичний досвід використання даного методу виявив як позитивні його сторони, так і недоліки, які слід враховувати при використанні на практиці.

Ціль: дослідити особливості використання віртопсії при судово-медичних експертизах загиблих осіб в цілому та у випадках, де причиною смерті була механічна асфіксія через повішення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Системний огляд електронних баз даних медичних і біологічних публікацій, бібліографічний, аналітичний.

Критерії прийнятності. Огляд виконувався відповідно до стандартів бажаних елементів звітності систематичного контролю (БЕЗСК/PRISMA)[13]. Було використано модель, що ґрунтується на фактичних даних, для створення моделі сфокусованих медичних питань (СМП/РІСО: населення, втручання, контроль і результати).

Критерії пошуку та критична оцінка. Проведено систематичний пошук літератури та критичну оцінку зібраних досліджень. Було проведено електронний пошук у PubMed та Google Scholar з початку 2013 року до 11 червня 2024 року.

Для пошуку інформації в Google Scholar були використані такі ключові слова: «віртопсія» та «віртопсія механічна асфіксія», «віртопсія повішення». Також обмежували часовий інтервал пошуку 2010-2024 роками.

Під час пошуку в базі даних PubMed (Medline) критеріями включення був дизайн дослідження, який включав книги та документи, клінічне дослідження, метааналіз, рандомізоване контрольоване дослідження, огляд, систематичний огляд, а пошук за ключовими словами здійснювали серед анотацій та повного тексту з відкритим режимом доступу. Критеріями виключення були публікації, які не відповідали меті цього огляду, результа-

ти дослідження на тваринах, мова публікації, окрім англійської та української, та анотації, які не містили повноцінної інформації щодо результатів досліджень у закритому режимі доступу. Як ключові слова використовували: *postmortem imaging OR forensic imaging AND virtopsia*, а також *mechanical asphyxia OR hanging AND virtopsia*. Часовий інтервал пошуку становив період 2013-2024 років.

Бібліографії всіх ідентифікованих документів були переглянуті та порівняні для подальшої оцінки. Методологічну оцінку кожного дослідження проводили відповідно до стандартів (БЕЗСК/PRISMA), включаючи оцінку упередженості. Збір даних включав вибір дослідження та вилучення даних.

Попередній відбір індексованих у PubMed публікацій, що задовольняли сукупним критеріям пошуку, дозволив знайти 102 та 11 публікацій у Google Scholar. Оцінювання та ідентифікація публікацій за їх назвами дозволила видалити з результатів пошуку публікації ($n=91$), які фактично не були релевантними основній меті пошуку – віртопсії в судовій медицині. Двоє дослідників незалежно один від одного переглянули документи, назва чи анотація яких виявилися доречними, і вибрали ті ($n=22$), де мова йшла про віртопсію трупів та віртопсію підвищення.

У разі виникнення розбіжності думок щодо включення публікації в подальший процес скринінгу порозуміння було досягнуто шляхом обговорення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В судово-медичній галузі фахівцями вже неодноразово проводилася оцінка використання віртопсії на практиці. Так, станом на 2017 рік експерти, проаналізувавши попередній світовий досвід, встановили, що даний метод особливо може бути корисний в випадках ідентифікації за стоматологічним статусом, при пошкодженнях кісток черепа та при діагностиці черепно-мозкових травм [14]. Саме в випадках травм віртопсія є актуальною, адже може забезпечити цілісний огляд пошкоджень тіла, виявлення черепно-лицьових, черепно-моз-

кових, грудних, кісткових ушкоджень. Однак у метода є обмеження, які обумовлені гниттям тіла та появою патологічних зображень [15,16,17,18]. Представлено стислий огляд ролі РМСТ при травмах та особливості діагностики, який показав, що передбачувана причина смерті в результаті травми була доведена розтином приблизно в 30% випадків. Переважні недоліки залежали від давності смерті та диференційної діагностики зажиттєвих та післясмертних змін [19].

Оскільки за допомогою РМСТ добре виявляють в тілі гази, експерти, вивчивши особливості її використанні в випадках утоплення, акцентували на можливості їх виявлення в малих камерах пазух і соскоподібного відростка, дихальних шляхах, легенях, шлунково-кишковому тракті та крові з метою його діагностики [20,21,22].

Використання РМСТ може бути дуже корисним при експертизі вогнепальних ушкоджень, адже дозволяє виявляти в тілі сторонні об'єкти – снаряди та простежувати раньові канали [23]. Крім того, для рентгенологічної оцінки вогнепальних ушкоджень є доцільним використання посмертної МРТ, адже вона має явні переваги перед посмертною комп'ютерною томографією (КТ) щодо візуалізації ушкоджень м'яких тканин. Ще одна перевага використання МРТ полягає в тому, що снаряди, виготовлені з неферромагнітного матеріалу, такого як свинець, представляють лише незначні металеві артефакти порівняно з серйозними артефактами на КТ [24].

РМСТ виявився чутливим інструментом для виявлення ушкоджень скелета при високоенергетичній травмі і його можна використовувати як інструмент відбору окремих частин тіла для подальшої детальної аутопсії та реконструкції перебігу подій та встановлення причини смерті [25].

Аналізуючи експертний досвід, колеги зазначають, що посмертна КТ-ангіографія особливо корисна для ідентифікації ураження судин та коронарної смерті. Посмертна КТ-ангіографія надзвичайно розвинулася в останнє десятиліття і обіцяє потенційну заміну звичайного розтину відповідних об'єктів. Тим не менш, на сьогодні залишається потреба в стан-

дартизації методів візуалізації та формі звітностей для широкомасштабного впровадження методу в судово-медичну практику [26].

Багато публікації присвячені особливостям використання РМСТ при ушкодженнях внутрішніх органів, зокрема, легень [27,28], шлунково-кишкового тракту [29], органів черевної порожнини [30], серця [31], що демонструє значну вживаність та універсальність методу.

Механічна асфіксія через повішення, будучи превалюючою причиною насильницької смерті, також зазнала використання віртопсії як методу її діагностики. Ще в 2005 році Йен, описуючи випадки посмертної РМСТ і РМРІ дев'яти осіб, які померли від повішення та задушення руками, зазначав, що при віртопсії виявили ознаки механічної асфіксії, що узгоджуються з результатами судово-медичного розтину [32]. В 2018 році експерти дослідили наявний на той час світовий досвід віртопсії та узагальюючи відмітили, що переломи під'язикової кістки або щитоподібного хряща в основному досліджували за допомогою РМСТ, яка у порівнянні з розтином продемонструвала еквівалентні результати. Однак, без посилення вона не дозволяє виявляти крововиливи в м'які тканини, для чого більше підходить посмертна МРТ (РМРІ), адже вона майже однаково точна, як і аутопсія. Виявлений та описаний на РМСТ «знак газової бульбашки» може полегшити виявлення переломів гортані. Порівняно з розтином, посмертні РМСТ і РМРІ показують переваги у виявленні пневмомедіастину та емфіземи м'яких тканин, однак діагностика значно ускладнюється в випадку появи гнильних газів [33]. Аналіз 14 випадків використання РМСТ при повішенні зазначив, що кістково-хрящові ураження були виявлені на РМСТ лише в половині проаналізованих випадків, тоді як зовнішній огляд дозволив вірно виявити всі ознаки. Фізичний огляд і пряма візуалізація слідів лігатур і синців на шиї зазвичай не відображалися при РМСТ [34]. Дослідження на 25 трупах цінності посмертної магнітно-резонансної томографії (РМРІ) порівняно з посмертною комп'ютерною томографією (РМСТ) і розтином у випадках смертельного повішення, показало, що при РМСТ у великій кількості

випадків виявлено внутрішньом'язові крововиливи, однак при розтині експерт встановив їх не всі. РМСТ дозволила виявити переломи під'язикової кістки та хрящів гортані в більшій кількості випадків, аніж РМРІ. Таким чином, РМРІ надала додаткову діагностичну цінність у виявленні пошкоджень м'яких тканин і набряку лімфатичних вузлів, що може бути використано як доповнення до розтину [35].

Інше дослідження показало, що розтин не можна замінити посмертною радіологією для кращої ефективності діагностики механічної асфіксії і судово-медичний розтин залишається золотим стандартом в діагностиці пошкоджень хрящів гортані та м'яких тканин. Однак, комбінований підхід у поєднанні з радіологічними методами демонструє корисність мультидисциплінарного підходу до значного зменшення кількості неідентифікованих пошкоджень [36].

Відомо, що під час повішення на хребет діють гравітаційні сили. При вивченні за допомогою РМСТ 72 випадків було встановлено, що наявність центрально розташованого феномену міжхребцевого вакууму в дисках поперекового відділу хребта можна розглядати як ознаку зажиттєвості повішення, особливо у осіб молодого віку при наявності кровотечі Саймона [37].

ВИСНОВОК

Аналіз використання віртопсії в судово-медичній практиці свідчить, що як посмертна комп'ютерна томографія (РМСТ), так і посмертна магнітно-резонансна томографія (РМРІ) знайшли широке використання, однак судово-медичний розтин все ще залишається золотим стандартом діагностики ушкоджень та встановлення причини смерті. У випадках механічної асфіксії внаслідок повішення за допомогою РМСТ доцільно виявляти травмування під'язикової кістки та хрящів гортані, а за допомогою РМРІ - крововиливи в м'які тканини шиї. Виявлення за допомогою РМСТ ознак зажиттєвості травмування тканин шиї при механічній асфіксії у вигляді «ознак газової бульбашки», пневмомедіастину, емфіземи м'яких

тканин, центрально розташованого феномену міжхребцевого вакууму дозволяє покращити діагностику підвищення шляхом застосування інноваційних технологій та використання мультидисциплінарного підходу.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. VIRTOPSY - wirtschaft.ch - trademarks - Universität Bern Institut für Rechtsmedizin (IRM) Prof. Dr. R. Dirnhofer, Direktor Bern – Trademark no. P-491277 – Application no. 04728/2001.
2. Grabherr S, Egger C, Vilarino R, Campana L, Jotterand M, Dedouit F. Modern post-mortem imaging: an update on recent developments. *Forensic Sci Res.* 2017 Jun 7;2(2):52-64. DOI: 10.1080/20961790.2017.1330738.
3. Busardò FP, Frati P, Guglielmi G, Grilli G, Pinto A, Rotondo A, Panebianco V, Fineschi V. Postmortem-computed tomography and postmortem-computed tomography-angiography: a focused update. *Radiol Med.* 2015 Sep;120(9):810-23. DOI: 10.1007/s11547-015-0559-4.
4. Rutty GN, Morgan B, Robinson C, Raj V, Pakkal M, Amoroso J, Visser T, Saunders S, Biggs M, Hollingbury F, McGregor A, West K, Richards C, Brown L, Harrison R, Hew R. Diagnostic accuracy of post-mortem CT with targeted coronary angiography versus autopsy for coroner-requested post-mortem investigations: a prospective, masked, comparison study. *Lancet.* 2017 Jul 8;390(10090):145-154. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30333-1.
5. Bolliger SA, Thali MJ. Imaging and virtual autopsy: looking back and forward. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Aug 5;370(1674):20140253. DOI: 10.1098/rstb.2014.0253.
6. Sieberth T, Dobay A, Affolter R, Ebert LC. Applying virtual reality in forensics - a virtual scene walkthrough. *Forensic Sci Med Pathol.* 2019 Mar;15(1):41-47. DOI: 10.1007/s12024-018-0058-8.
7. D. Kreul, M. Thali, W. Schweitzer Case report: Forensic 3d-match of hair brush and scalp abrasions revealing dynamic brush deformation *J. Forens. Radiol. Imag.,* 16 (2019), pp. 34-37. DOI:10.3390/forensicsci1020008
8. R. Baumeister, S. Gauthier, W. Schweitzer, M.J. Thali, S. Mauf Small-but fatal: postmortem computed tomography indicated acute tonsillitis *J. Forensic Radiol. Imag.,* 6 (2016), pp. 52-56. <https://DOI.org/10.1016/j.jofri.2015.11.008>
9. Usui A, Kawasumi Y, Hosokai Y, Kozakai M, Saito H, Funayama M. Usefulness and limitations of postmortem computed tomography in forensic analysis of gunshot injuries: Three case reports. *Leg Med (Tokyo).* 2016 Jan;18:98-103. DOI: 10.1016/j.legalmed.2016.01.004.
10. Tappero C, Thali MJ, Schweitzer W. The possibility of identifying brain hemorrhage in putrefied bodies with PMCT. *Forensic Sci Med Pathol.* 2020 Dec;16(4):571-576. DOI: 10.1007/s12024-020-00283-8.
11. Hatch GM, Dedouit F, Christensen AM, Thali MJ, Ruder TD. Radid: a pictorial review of radiologic identification using postmortem CT. *J. Forensic Radiol. Imag.* 2014;2(2):52-59. DOI: 10.1016/j.jofri.2014.02.039.
12. Khmara N, Baumeister R, Schweitzer W, Thali M, Ampanozi G. Virtopsy concept around the world: Institute-based survey of worldwide forensic postmortem imaging. *Forensic Imaging.* 2024;37:200595. DOI: 10.1016/j.fri.2024.200595.
13. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
14. Badam RK, Sownetha T, Babu DBG, Waghay S, Reddy L, Garlapati K, Chavva S. Virtopsy: Touch-free autopsy. *J Forensic Dent Sci.* 2017 Jan-Apr;9(1):42. DOI: 10.4103/jfo.jfds_7_16.
15. Panda A, Kumar A, Gamanagatti S, Mishra B. Virtopsy Computed Tomography in Trauma: Normal Postmortem Changes and Pathologic Spectrum of Findings. *Current Problems in Diagnostic Radiology.* 2015;14(5):391-406. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2015.03.005.

16. Berger N, Ampanozi G, Schweitzer W, Ross SG, Gascho D, Ruder TD, Thali MJ, Flach PM. Racking the brain: detection of cerebral edema on postmortem computed tomography compared with forensic autopsy. *Eur J Radiol.* 2015 Apr;84(4):643-51. DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.12.014.
17. Flach PM, Egli TC, Bolliger SA, Berger N, Ampanozi G, Thali MJ, Schweitzer W. "Blind spots" in forensic autopsy: improved detection of retrobulbar hemorrhage and orbital lesions by postmortem computed tomography (PMCT). *Leg Med (Tokyo).* 2014 Sep;16(5):274-82. DOI: 10.1016/j.legalmed.2014.06.003.
18. Azmitia L, Grassi S, Signorelli F, Filograna L, Pascali V, Olivi A, Visocchi M, Oliva A. Post-mortem Imaging of Brain/Spine Injuries: The Importance of a Comprehensive Forensic Approach. *Acta Neurochir Suppl.* 2023;135:27-31. DOI: 10.1007/978-3-031-36084-8_6.
19. Chandy PE, Murray N, Khasanova E, Nasir MU, Nicolaou S, Macri F. Postmortem CT in Trauma: An Overview. *Canadian Association of Radiologists Journal.* 2020;71(3):403-414. DOI:10.1177/0846537120909503.
20. Jian JQ, Liu NG, Chen YJ. Research Progress in Virtopsy of Drowning. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2019 Jun;35(3):328-331. English, Chinese. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2019.03.013.
21. Lo Re G, Vernuccio F, Galfano MC, Picone D, Milone L, La Tona G, Argo A, Zerbo S, Salerno S, Procaccianti P, Midiri M, Lagalla R. Role of virtopsy in the post-mortem diagnosis of drowning. *Radiol Med.* 2015 Mar;120(3):304-8. DOI: 10.1007/s11547-014-0438-4.
22. Laurent PE, Coulange M, Mancini J, Bartoli C, Desfeux J, Piercecchi-Marti MD, Gorincour G. Postmortem CT appearance of gas collections in fatal diving accidents. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Sep;203(3):468-75. DOI: 10.2214/AJR.13.12063.
23. Cascini F, Polacco M, Cittadini F, Paliani GB, Oliva A, Rossi R. Post-mortem computed tomography for forensic applications: A systematic review of gunshot deaths. *Med Sci Law.* 2020 Jan;60(1):54-62. DOI: 10.1177/0025802419883164.
24. Gascho D, Marosi M, Thali MJ, Deininger-Czermak E. Postmortem Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of Gunshot Wounds to the Neck. *J Forensic Sci.* 2020 Jul;65(4):1360-1364. DOI: 10.1111/1556-4029.14311.
25. Di Paolo M, Maiese A, dell'Aquila M, Filomena C, Turco S, Giaconi C, Turillazzi E. Role of post mortem CT (PMCT) in high energy traumatic deaths. *Clin Ter.* 2020 Nov-Dec;171(6):e490-e500. DOI: 10.7417/CT.2020.2263.
26. Tawfiq Zyoud TY, Abdul Rashid SN, Suppiah S, Abdul Rahim E, Mahmud R. Decoding death by unknown causes using post mortem image-guided virtopsy: A review of recent literature and the Malaysian experience. *Med J Malaysia.* 2020 Jul;75(4):411-418. PMID: 32724006.
27. Filograna L, Thali MJ. Post-mortem CT imaging of the lungs: pathological versus non-pathological findings. *Radiol Med.* 2017 Dec;122(12):902-908. DOI: 10.1007/s11547-017-0802-2.
28. Chatzaraki V, Heimer J, Thali MJ, Ampanozi G, Schweitzer W. Approaching pulmonary fat embolism on postmortem computed tomography. *Int J Legal Med.* 2019 Nov;133(6):1879-1887. DOI: 10.1007/s00414-019-02055-8.
29. Berger F, Steuer AE, Rentsch K, Gascho D, Stamou S, Schärli S, Thali MJ, Krämer T, Flach PM. Postmortem computed tomography and magnetic resonance imaging facilitates forensic autopsy in a fatal case of poisoning with formic acid, diphenhydramine, and ethanol. *Forensic Sci Med Pathol.* 2016 Sep;12(3):304-11. DOI: 10.1007/s12024-016-9797-6.
30. Carballeira Álvarez A, Mancini J, Tuchtan-Torrents L, Gach P, Bartoli C, Desfeux J, Piercecchi MD, Gorincour G. Diagnostic value of unenhanced postmortem computed tomography in the detection of traumatic abdominal injuries. *Diagn Interv Imaging.* 2018 Jun;99(6):397-402. DOI: 10.1016/j.diii.2017.12.015.
31. Filograna L, Thali MJ, Marchetti D. Forensic relevance of post-mortem CT imaging of the

- haemopericardium in determining the cause of death. *Leg Med (Tokyo)*. 2014 Sep;16(5):247-51. DOI: 10.1016/j.legalmed.2014.05.005.
32. Yen K, Thali MJ, Aghayev E, Jackowski C, Schweitzer W, Boesch C, Vock P, Dirnhofer R, Sonnenschein M. Strangulation signs: initial correlation of MRI, MSCT, and forensic neck findings. *J Magn Reson Imaging*. 2005 Oct;22(4):501-10. DOI: 10.1002/jmri.20396.
 33. Gascho D, Heimer J, Tappero C, Schaerli S. Relevant findings on postmortem CT and postmortem MRI in hanging, ligature strangulation and manual strangulation and their additional value compared to autopsy - a systematic review. *Forensic Sci Med Pathol*. 2019 Mar;15(1):84-92. DOI: 10.1007/s12024-018-0070-z.
 34. Willaume та ін., Willaume T, Farrugia A, Kieffer EM, Charton J, Geraut A, Berthelon L, Bierry G, Raul JS. The benefits and pitfalls of post-mortem computed tomography in forensic external examination: A retrospective study of 145 cases. *Forensic Sci Int*. 2018 May;286:70-80. DOI: 10.1016/j.forsciint.2018.02.030.
 35. Deininger-Czermak, E., Heimer, J., Tappero, C. et al. The added value of postmortem magnetic resonance imaging in cases of hanging compared to postmortem computed tomography and autopsy. *Forensic Sci Med Pathol* 16, 234–242 (2020). <https://DOI.org/10.1007/s12024-020-00233-4>
 36. Bilotta C, Perrone G, Zerbo S, Salerno S, Adelfio V, Viola I, Lo Re G, Argo A. The Multidisciplinary Approach for the Diagnosis of Laryngohyoid Lesions: a Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Clin Ter*. 2023 Jan-Feb;174(1):97-108. DOI: 10.7417/CT.2023.2504.
 37. Chatzaraki V, Tappero C, Thali MJ, Schweitzer W. Death by hanging: a retrospective case-control investigation of the intervertebral disc vacuum phenomenon on PMCT. *Forensic Sci Med Pathol*. 2018 Dec;14(4):484-496. DOI: 10.1007/s12024-018-0034-3.

Article history:

Received: 23.09.2024

Revision requested: 01.10.2024

Revision received: 02.12.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

THE USING OF VIRTOPSIA IN FORENSIC MEDICAL EXAMINATION OF HANGING (literature review)

¹ Bilyakov A.M., ² Franchuk V.V., ³ Vanchuliak O.Ya.

¹ Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine,

² I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine,

³ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

venik316@gmail.com

Background. For the third decade in a row, forensic medical expertise in the world has been introducing and developing the use of virtopsia as a virtual alternative to traditional examination of corpse.

It is believed that the combination of postmortem computed tomography (PMCT), postmortem magnetic resonance imaging (PMRI) 3D surface scanning and postmortem angiography is sufficient to replace the traditional autopsy with a virtual one. Yjwever, the practical experience of using virtopsia has revealed both its positive aspects and disadvantages that should be taken into account when using in practice.

Aim: to study the peculiarities of the use of virtopsia in forensic medical examinations of corpses in general and in cases where the cause of death was mechanical asphyxia due to hanging.

Materials and methods. Systematic review of electronic databases of medical and biological publications, bibliographic, analytical.

Results. Virtopsia can be useful in cases of identification by dental status, in case of damage of the bones of the skull and in the diagnosis of craniocerebral injuries. Analysis of the role of PMCT in trauma and diagnostic features showed that the presumed cause of death as a result of trauma was proven in approximately 30% of cases. The properties of PMCT make it possible to use it in cases of drawing, in the examination of gunshot injuries to detect skeletal injuries in high-energy trauma and it can be used as a tool for selecting individual parts of the body for further detailed autopsy and reconstruction of the cause of events and finding the cause of death. In addition, it is advisable to use postmortem PMRI for the radiological assessment of gunshot wounds. Postmortem CT angiography is particularly useful for identifying vascular involvement and coronary death. During virtopsia signs of mechanical asphyxia, fractures of the hyoid bone, larynx or thyroid cartilage and intramuscular hemorrhages were revealed which can be used as an adjunct to the autopsy. A combined approach with radiological methods demonstrates the utility of a multidisciplinary approach to significantly reduce the number of unidentified injuries.

Conclusion. Analysis of the literature suggests that both postmortem PMCT and PMRI have become widely used, but forensic medical examination of corpse is the gold standard for diagnosing injuries and determining of the cause of death yet. In cases of mechanical asphyxia due to hanging, it is advisable to use PMCT to detect injuries to the hyoid bone and cartilage of the larynx, and using PMRI to detect hemorrhages in the soft tissues of the neck. Detection of specific signs of perpetuity of neck tissue injury during mechanical asphyxia with the help of PMCT allows to improve the diagnosis of hanging by applying innovative technologies and using a multidisciplinary approach.

Key words: forensic medical expertise, virtopsia, mechanical asphyxia, hanging.

КОМПЕТЕНТІСНИЙ ПІДХІД ДО СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ПІДГОТОВКИ ФІЗИЧНИХ ТЕРАПЕВТІВ У ПЕДІАТРІЇ УКРАЇНИ (огляд літератури та власних даних)

Баран О.А. <https://orcid.org/0009-0007-1435-022X>
Тимрук-Скоропад К.А. <https://orcid.org/0000-0001-8152-0435>

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Львів, Україна

oksankabaran1999@gmail.com

Актуальність. За даними Міністерства охорони здоров'я України, щороку майже 200 тисяч осіб потребуватимуть якісної реабілітаційної допомоги [1]. Лише протягом першої половини 2024 року понад 14 тисяч дітей пройшли реабілітацію за трьома Програмами медичних гарантій [1,3]. Компетентнісний підхід до спеціалізованої підготовки фізичних терапевтів у педіатрії поширений і відповідає сучасній передовій практиці. У формальній освіті фізичного терапевта формуванню компетентностей з напрямку фізичної терапії в педіатрії приділено обмежений навчальний час. Саме тому потрібно звернути пильну увагу на підготовку фахівців для гарантування безпечної, якісної та ефективної практики фізичної терапії у педіатрії.

Ціль: обґрунтувати потребу компетентнісного підходу до спеціалізованої підготовки фізичних терапевтів у педіатрії в Україні.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на основі аналізу літературних джерел та анкетування фізичних терапевтів, які працюють у педіатрії, у період з 1 по 14 вересня 2023 року. Розроблений опитувальник містить 13 запитань, спрямованих на визначення рівня сформованості компетентностей у фахівців-практиків України.

Результати. Найчастішою відповіддю до кожної компетентності є досвідчений рівень (від 30,48 до 46,34 % опитаних). Від 13,41 до 30,48 % респондентів назвали середній рівень, від 2,43 до 10,97 % фізичних терапевтів вказали базовий рівень до кожної компетентності. Від 10,98 до 20,73 % опитаних обрали передовий рівень сформованості компетентностей, а від 1,21 до 8,53 % опитаних фізичних терапевтів вказали рівень експерта.

Висновки. Провідні міжнародні професійні організації та системи освіти для удосконалення якості запропонували перелік компетентностей для фізичного терапевта в педіатрії. З урахуванням цього актуальним є розроблення переліку компетентностей, на основі якого формуватиметься спеціалізована підготовка та/або підвищення кваліфікації фізичних терапевтів України в педіатрії.

Ключові слова: фізична терапія в педіатрії, компетентності, освіта, підвищення кваліфікації, спеціалізація.

Актуальність. За даними Міністерства охорони здоров'я України, щороку майже 200 тисяч осіб потребуватимуть якісної реабілітаційної допомоги. На 2023 рік в Україні фізичної та психологічної реабілітації потребували приблизно сім-вісім мільйонів дорослих цивільних осіб, два мільйони військовослужбовців і майже півтора мільйона дітей. Останнє пов'язано з фізичними травмами, психологічним стресом і порушенням розвитку [1].

У нашій країні доказову, ефективну, пацієнтоцентричну реабілітаційну допомогу надають мультидисциплінарні реабілітаційні команди закладів охорони здоров'я відповідно до Закону «Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я» [2]. Кількість людей, які після стабілізації стану й лікування потребують реабілітації, збільшується чи не щодня, тож повернення постраждалих до повноцінного й активного життя – один із пріоритетів Міністерства охорони здоров'я України [1].

У 2024 році кількість дітей, які потребують реабілітації в Україні, значно зросла через війну і її наслідки. Згідно зі звітами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і ЮНІСЕФ, українським дітям необхідна особлива увага через психологічний стрес та проблеми з розвитком. Міністерство охорони здоров'я України повідомляє, що лише протягом першої половини 2024 року понад 14 тисяч дітей пройшли реабілітацію за трьома Програмами медичних гарантій, що охоплюють медичну реабілітацію немовлят, які народилися передчасно та/або хворими, упродовж перших трьох років життя, а також реабілітаційні послуги дорослим і дітям у стаціонарних й амбулаторних умовах. Решта видів реабілітації, які надають заклади охорони здоров'я, є частиною інших пакетів медичних послуг. На серпень 2024 року Національна служба здоров'я України за відповідними пакетами законтрактувала 298, 387 та 131 заклад охорони здоров'я [1,3].

Фізичні терапевти в Україні отримують перший (бакалаврський) і другий (магістерський) рівні вищої освіти зі спеціальності 227 «Терапія та реабілітація», що належить до галузі знань 22 «Охорона здоров'я» [6,7]. Тривалість навчання становить чотири роки для здобуття

ступеня бакалавра й два роки для ступеня магістра. Освітні програми передбачають формування загальних і спеціальних (фахових) компетентностей спеціальності, а мінімальний зміст дисциплін із фізичної терапії в педіатрії доданий до цих програм. У формальній освіті фізичного терапевта формуванню компетентностей з напряму фізичної терапії в педіатрії приділено обмежений навчальний час. Саме тому треба звернути пильну увагу на підготовку фахівців для гарантування безпечної, якісної та ефективної практики фізичної терапії в педіатрії [4,5].

Підготовка фізичних терапевтів, які працюватимуть у педіатрії, вимагає особливої уваги до кількох ключових аспектів: знання розвитку дітей, комунікаційних навичок, підходів до фізичної терапії дітей, міждисциплінарної співпраці й освіти та постійного навчання. Ці аспекти визначальні для підготовки висококваліфікованих фахівців, які працюватимуть із дітьми у сфері фізичної терапії.

Фізичні терапевти в педіатрії повинні практикувати, дотримуючись принципів доказово-інформованої практики, що інтегрує результати наукових досліджень, клінічний досвід, сімейні пріоритети й уподобання для надання послуг у межах плану цілеспрямованого догляду. Фізичні терапевти в педіатрії мають мати знання про специфічні стани й особливості, пов'язані з ростом і розвитком дитини та його взаємозв'язком із системами й функціями організму, специфіку комунікації, залучення сім'ї, щоб допомогти дитині розкрити максимальний потенціал для самостійного функціонування, активної участі в житті родини, школи та громади. Фізичному терапевтові в педіатрії варто співпрацювати із сім'єю, щоб упроваджувати індивідуальну програму втручань завдяки координації послуг, адвокації та допомозі для поліпшення розвитку їхньої дитини.

Обґрунтування дослідження. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у багатьох країнах світу фахівці з реабілітації недостатньо підготовлені для потреб пацієнтів і суспільства. Необхідність збільшувати кількість фахівців, посилювати механізми регулювання

їх роботи, забезпечувати якість, особливо в умовах обмежених ресурсів, зростає. Формування переліку компетентностей для різних напрямів фізичної терапії є важливим інструментом, щоб поліпшувати якість надання реабілітаційних послуг. Перелік реабілітаційних компетентностей адаптують до конкретного контексту, його можна використовувати різними способами. Наприклад, регуляторні або акредитаційні органи застосовують компетентності для інформування про стандарти, які притаманні професії. Навчальні заклади використовують переліки компетентностей, щоб оцінити результати своїх освітніх програм, оскільки вони допомагають формулювати результати навчання, а також забезпечувати відповідність знань і навичок студентів. У контексті управління компетентності визначають ефективність роботи і є взірцем, за яким оцінюють працівників. Перелік компетентностей у сфері реабілітації від ВООЗ передбачає кілька доменів, які відображають основні цінності й переконання фахівців із реабілітації: практику, професіоналізм, навчання й розвиток, управління й лідерство, дослідження [6].

Середовище охорони здоров'я мінливе й потребує випускників – фізичних терапевтів, які володітимуть потрібними компетентностями, щоб надавати послуги пацієнтам / клієнтам різного віку. Освіта фізичного терапевта – це безперервне навчання, яке починається від програми початкового рівня, що дає змогу розпочати професійну діяльність, з подальшим розвитком і підтримкою постійної компетентності для практики. Це може передбачати розширення професійної сфери, спеціалізацію, передову практику й передавання професійних метакомпетенцій (викладання, дослідження, управління, лідерства й адвокації). Підходи до освіти фізичного терапевта, спеціалізації / підвищення кваліфікації особливі в різних країнах.

Розвиток професійної освіти в напрямі фізичної терапії в педіатрії вимагає формування переліку компетентностей і постійного їх оновлення [7]. Для цього Академія дитячої фізичної терапії (Academy of Pediatric Physical Therapy, далі – APTA Pediatrics) 2023 року ініці-

ювала освітній саміт, на якому було переглянуто й доопрацьовано основні сфери компетентностей для фізичного терапевта в педіатрії. Попри це, тепер у багатьох дослідженнях США, Австралії та Великої Британії повідомлено про недостатню увагу до компетентнісного підходу в підготовці фізичних терапевтів до роботи в педіатрії.

Ціль: обґрунтувати потребу компетентнісного підходу до спеціалізованої підготовки фізичних терапевтів у педіатрії в Україні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження вивчає міжнародну практику й особливості освіти та компетентнісного підходу фахівців з фізичної терапії, які працюють із дітьми. Щоб вивчити потребу й підхід до формування переліку компетентностей, який би враховував місцевий контекст України в період від 1 до 14 вересня 2023 року, проведено опитування фізичних терапевтів, які працюють у педіатрії. Розроблений опитувальник містив 13 запитань, спрямованих на визначення рівня сформованості компетентностей у фахівців-практиків України.

Рівні сформованості компетентностей описано відповідно до практичних рекомендацій професійної організації і профспілки фізичних терапевтів у Великій Британії (Chartered Society of Physiotherapy) та Ради з охорони здоров'я і медичних професій (Health and Care Professions Council). Респонденти оцінювали власну сформованість компетентностей фізичного терапевта в педіатрії на базовому, середньому, досвідченому, передовому рівнях чи рівні експерта. Запитання про рівень сформованості компетентностей передбачали п'ять можливих варіантів. У градації, описаній на початку анкети, передбачено, що фахівець на базовому рівні компетентностей знає або чув про такі знання й уміння, на середньому – може показати задовільні досягнення в компетентності / галузі знань, але не визначено, що він демонструватиме повну компетентність або автономну практику; на досвідченому рівні – демонструє компетентність завдяки навичкам і здатності безпечно й ефективно практи-

кувати без потреби прямого нагляду. Вимогам передового рівня сформованості компетентностей відповідає той автономний і рефлексивний практик, який усвідомлює ситуації, що виникають, реагує на них безпечно, точно надає допомогу та знається на найкращих сучасних практиках. Рівня експерта досягають, коли фахівець може підтвердити глибоке розуміння ситуації та робить внесок у розвиток і поширення знань завдяки навчанню й удосконаленню інших.

Анкетування проводили на платформі Qualtrics experience management. Критерії введення: фізичні терапевти, які завершили повну освіту фізичного терапевта й працюють у педіатрії.

Усі учасники опитування дали згоду на опрацювання інформації. Участь в опитуванні була добровільною, а учасники могли відмовитися від неї на будь-якому етапі.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В анкетуванні взяло участь 82 українські фізичні терапевти, які спеціалізуються на роботі

з дітьми в державних (71,9 %) і приватних (15,9 %) закладах; 12,2 % респондентів не вказали форму власності. Середній вік респондентів становить 32,44±7,67 року, а віковий діапазон коливається від 23 до 55 років. В анкетуванні взяло участь 59 респондентів жіночої статі, 14 – чоловічої, а дев'ять не вказали статі.

Достатню кількість можливостей для підвищення кваліфікації з напряму фізичної терапії в педіатрії зауважують для себе 24,4 % опитаних фізичних терапевтів. Водночас лише 13,4 % опитаних фізичних терапевтів погоджується з твердженням, що університетської освіти в Україні достатньо для початку ефективної практичної діяльності в педіатрії.

Найчастішою відповіддю до кожної компетентності є досвідчений рівень (від 30,48 до 46,34 % опитаних). Від 13,41 до 30,48 % респондентів назвали середній рівень, від 2,43 до 10,97 % фізичних терапевтів вказали базовий рівень до кожної компетентності. Від 10,98 до 20,73 % опитаних обрали передовий рівень сформованості компетентностей, а від 1,21 до 8,53 % опитаних фізичних терапевтів вказали рівень експерта (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень сформованості компетентностей фізичного терапевта в педіатрії на думку респондентів (n = 82)

Компетентність	К-сть респондентів, що обрали відповідь, % (особи)					
	Базовий	Середній	Досвідчений	Передовий	Експерт	Не відповіли
ФТ може отримати точну клінічну історію від батьків або дитини, які звертаються зі скаргами й симптомами	10,97 (9)	20,73 (17)	40, 24 (33)	13,41 (11)	3, 65 (3)	10, 97 (9)
ФТ вивчає історію хвороби пацієнта й здійснює відповідний до симптомів огляд	4,87 (4)	20,73 (17)	46,34 (38)	13,41 (11)	3,65 (3)	10, 97 (9)
ФТ може сформулювати попередній діагноз, який може стати рієнтиром для об'єктивного обстеження	8, 53 (7)	26,82 (22)	39, 03 (32)	14, 63 (12)	0	10,97 (9)

ФТ аналізує рухові навички протягом усього життя дитини й здійснює скринінг її розвитку	7,31 (6)	20,73 (17)	36,58 (30)	19,51 (16)	4,88 (4)	10, 98 (9)
ФТ здатний провести фізичне обстеження пацієнтів, ураховуючи актуальність, валідність, надійність, специфічність і чутливість тестів відповідно до віку дитини	9,75 (8)	18,29 (15)	41,46 (34)	10,98 (9)	7,32 (6)	12,19 (10)
ФТ може інтерпретувати результати обстеження для визначення цілей і складання плану фізичної терапії	8, 53 (7)	15,85 (13)	37,81 (31)	20,73 (17)	4,87 (4)	12,19 (10)
ФТ може визначати втручання, які відповідають конкретним цілям фізичної терапії	2,43 (5)	14,64 (12)	41,46 (34)	18,29 (15)	7,32 (6)	12, 20 (10)
ФТ використовує сімейно орієнтований підхід до фізичної терапії в педіатрії, співпрацює із сім'єю упродовж процесу фізичної терапії, ураховує пріоритети сім'ї та визначає її роль в усіх аспектах догляду	6, 09 (5)	13,41 (11)	43,91 (36)	13,41 (11)	9,75 (8)	13,41 (11)
ФТ розуміє епідеміологію, патологію, диференційне діагностування й лікування захворювань дітей	7,32 (6)	25,61 (21)	36,58 (30)	15,85 (13)	1,21 (1)	13,41 (11)
ФТ знає про доступні дослідження для діагностування стану пацієнта, а також умови їх застосування	6,09 (5)	30,48 (25)	30,48 (25)	18,29 (15)	1,22 (1)	13,41 (11)
ФТ може надавати освітні й консультаційні послуги для осіб, які доглядають за дітьми	6,09 (5)	18,29 (15)	41,46 (34)	12,19 (10)	8,53 (7)	13,41 (11)

Примітка: ФТ – фізичний терапевт.

Також 31,7 % фізичних терапевтів вказали, які додаткові компетентності, не згадані в опитуванні, вони вважають за потрібне сформувати / удосконалити для себе. Найбільше опитаних, а саме 14,63 %, вказали на потребу формування компетентностей щодо обстеження пацієнтів: використання валідних методів обстеження, опитувальників, тестів, інтерпретації інструментів оцінювання (табл. 2).

З-поміж опитаних фізичних терапевтів 39,02 % вказали на потреби, можливості й перешкоди щодо підвищення кваліфікації в педіатрії. Зокрема, визначено такі потреби: підвищення кваліфікації дитячих фізичних терапевтів за допомогою тренінгів / курсів на державному рівні; визнання Міністерством охорони здоров'я України потреби підвищення кваліфікації; очні курси / тренінги в межах України; навчання в закордонних фахівців; курси / семінари одного напрямку (за певною нозологією); закордонні стажування; тренінги для реабілітаційних команд; організація конференцій, з'їздів фізичних терапевтів, що працюють із дітьми; додаткове вивчення відповідних інструментів оцінювання. Фізичні терапевти вказали такі перешкоди в підвищенні кваліфікації в педіатрії: обмежена доступність (фінансова й територіальна) тренінгів / курсів; відсутність визначених державою умов і вимог, державних спеціалізованих курсів під-

вищення кваліфікації; відсутність протоколів доказової реабілітації, дорогі курси / семінари; мовний бар'єр; недостатня кількість лекторів тренінгів.

Компетентісно орієнтована освіта – це підхід до навчання й викладання, який ґрунтується на результатах навчання відповідно до компетентностей [7]. Компетентність – це здатність людини інтегрувати знання, навички, цінності й переконання під час виконання завдань. Компетентності довготривалі, їх можна тренувати й вимірювати за допомогою поведінки [6]. Компетентність стосується не лише знань, умінь і навичок, потрібних під час виконання роботи, а й мислення, критичного аналізу й безперервного навчання, об'єднання нових знань, умінь і практичних навичок з наявними знаннями, а також застосування їх на практиці [8]. Освіта на основі компетентностей є концепцією, де професійний розвиток студента / фахівця відбувається лише тоді, коли він демонструє компетентності [9].

Компетентісно орієнтована освіта забезпечує набір визначених і стандартизованих результатів навчання для будь-якого рівня професійної практики – студентів чи фізичних терапевтів-практиків. Результати навчання ґрунтуються на потребах суспільства в галузі охорони здоров'я і слугують орієнтиром для розроблення навчальних програм [7].

Таблиця 2

Додаткові компетентності фізичних терапевтів (n = 26)

Які компетентності ви вважаєте за потрібне сформувати / удосконалити для себе (якщо такі не зазначені вище)?	К-сть респондентів, що обрали відповідь, % (особи)
Обстеження пацієнтів: валідні методи обстеження, опитувальники, тести, інтерпретації інструментів оцінювання	14,63 (12)
Добір і використання допоміжних засобів реабілітації в педіатрії	2,43 (2)
Формування індивідуального реабілітаційного плану	4,87 (4)
Навички комунікації та роботи з батьками	4,87 (4)
Знання іноземної мови	4,87 (4)

Перелік компетентностей для фізичного терапевта в педіатрії – це орієнтир для обсягу знань і навичок, потрібних фахівцеві-практику для безпечної, ефективної та професійної роботи з дітьми [8]. Представлені в анкеті компетентності сформовано відповідно до переліку компетентностей для фізичних терапевтів, які працюють у педіатрії у Великій Британії. Їх розробила Британська асоціація дипломованих фізичних терапевтів у педіатрії. На цьому етапі дослідження для запитань в анкеті обрали лише базові компетентності, які охоплюють обстеження пацієнта, інтерпретацію результатів обстеження, здійснення втручань, застосування сімейно орієнтованого підходу до фізичної терапії в педіатрії та вивчення доступних наукових досліджень для поліпшення якості надання реабілітаційної допомоги дітям.

Додипломна освіта й рівень сформованості компетентностей випускників, можливість спеціалізації та/або підвищення кваліфікації з фізичної терапії в педіатрії відрізняється в країнах. Щоб вивчити особливості освіти фізичних терапевтів, рівень сформованості їх компетентностей із фізичної терапії в педіатрії, були проведені дослідження в Сполучених Штатах Америки, Австралії та Великій Британії. Послідовною прихильницею розвитку професійної освіти фізичного терапевта в педіатрії є АРТА Pediatrics. У 2012, 2016 та 2023 роках проведено освітні саміти, присвячені перегляду основних компетентностей і розробленню матеріалів для їх впровадження [7].

У Сполучених Штатах Америки в 62,3 % освітніх програм навчальні дисципліни з фізичної терапії в педіатрії викладають у межах одного окремого курсу, а в 11,9 % – у межах більше ніж одного курсу. У 98,7 % освітніх програм повідомляють, що всі студенти зобов'язані пройти навчальну дисципліну про застосування моделі ведення пацієнта / клієнта дитячого віку. Додатковий факультатив із фізичної терапії в педіатрії пропонують 30,8 % освітніх програм. У 60,1 % освітніх програм вказано, що викладачі навчальних дисциплін із фізичної терапії в педіатрії мають сертифікати Американської ради фахівців із фізичної терапії (ABPTS), і лише у 23,3 % освітніх програм

вказано, що викладачі цих дисциплін ведуть практичну клінічну діяльність із дітьми [12]. Ці дані, описані в дослідженні, опублікованому у 2014–2015 роках, підтверджують, що в США донедавна існувала варіативність освітніх компонентів із фізичної терапії в педіатрії. Його висновки узгоджуються з результатами, опублікованими в дослідженні 2011 року «Опис професійної освіти з фізичної терапії в педіатрії», яке оцінювало стан професійної освіти з наряду фізичної терапії в педіатрії [11].

Важливо, що АРТА Pediatrics послідовно підтримує зусилля, спрямовані на розвиток професійної освіти в галузі фізичної терапії в педіатрії. Зокрема, 2012 року вона скликала перший освітній саміт, під час якого було запропоновано п'ять основних компетентностей для фізичного терапевта в педіатрії. У 2022 році ініційовано ще один освітній саміт, на якому учасники зосередилися на перегляді й оновленні основних компетентностей для фізичного терапевта в педіатрії та запропонували такі домени компетентностей, як розвиток людини, сімейно орієнтований підхід, надання реабілітаційної допомоги, ведення пацієнта / клієнта відповідно до віку й рівня розвитку, зміцнення здоров'я, безпека й добробут дітей, законодавство, політика та системи.

Утім, не всі системи освіти й реабілітації в розвинених країнах світу ґрунтуються на прийнятих міжнародних або національних переліках компетентностей. Наприклад, в Австралії немає задокументованих компетентностей фізичного терапевта в педіатрії. Університети розробляють освітню програму, яка має відповідати Австралійським і Новозеландським базовим вимогам практики фізичної терапії. Однак не існує стандартизованого змісту для освітніх програм і вимог до деталізації освітніх компонентів із фізичної терапії в педіатрії попри те, що Австралійська рада з фізичної терапії (Australian Physiotherapy Council) регулярно переглядає описи навчальних дисциплін та методи їх оцінювання під час акредитації. Викладання навчальних дисциплін із фізичної терапії в педіатрії у форматі окремого курсу вважають найбільш ефективним методом формування основних компетентностей,

проте лише вісім із 20, тобто 45 %, австралійських університетів дотримуються цього методу у зв'язку з обмеженим часом і пріоритетністю для навчальних дисциплін із фізичної терапії в педіатрії. Методи викладання й оцінювання освітніх програм також відрізняються в університетах. У 45 % освітніх програм не використовують терміни «тривалість життя», «дитина» та/або «педіатрія» в цільових результатах навчання студентів, більшість навчальних дисциплін із фізичної терапії в педіатрії оцінюють як «добре». Перевантаженість освітньої програми, обмежені фінансові ресурси, нестачу кваліфікованого персоналу й недостатню кількість стаціонарних клінік для практики студентів визначено основними перешкодами для впровадження / викладання дисциплін із фізичної терапії в педіатрії. У дослідженні зазначено, що п'ятитижневої клінічної практики з фізичної терапії в педіатрії недостатньо. Більшість клінічних практик студенти проводять в умовах, орієнтованих на доросле населення, зокрема практики з фізичної терапії в неврології, ортопедії, травматології, кардіореабілітації [12].

Така ж ситуація спостерігається і в Україні. Зокрема, розроблених і затверджених компетентностей для фізичного терапевта в педіатрії, які слугуватимуть траєкторією руху для розвитку навчальних програм університетів, а також спеціалізованої підготовки / підвищення кваліфікації в межах післядипломної освіти й безперервного професійного розвитку недостатньо. Можливо, тому передовий рівень сформованості компетентностей обрало лише від 10,98 до 20,73 % опитаних фізичних терапевтів-практиків, а рівень експерта – від 1,21 до 8,53 %.

У 2022 році у Великій Британії проведено таке саме дослідження з огляду освітніх програм початкового рівня, його автори наголошують на доцільності формування мінімального стандарту щодо знань, навичок і якостей, потрібних після завершення університету. У Британії освітні програми з фізичної терапії мають акредитацію Ради з охорони здоров'я і медичних професій (Health and Care Professions Council) та професійної організації і профспілки фізичних терапевтів (The Chartered Society

of Physiotherapy). Після завершення навчання фізичні терапевти можуть працювати з пацієнтами будь-якого віку в державних, приватних чи благодійних організаціях, тому формувати ключові компетентності під час навчання важливо для безпеки пацієнтів. Утім, деякі студенти можуть навіть не вивчати навчальні дисципліни з фізичної терапії в педіатрії, не проходити оцінювання знань і навичок або не мати досвіду клінічної практики з фізичної терапії в педіатрії. Зокрема, 58 % освітніх програм інтегрували оцінювання компетентності з фізичної терапії в педіатрії з іншим змістом модулів навчальних дисциплін або не оцінювали їх взагалі. Відповідно, ці студенти не отримують жодної формальної оцінки рівня їхніх навичок чи компетентностей до завершення навчання. Згодом таким випускникам бракуватиме компетентностей для безпечного й ефективного обстеження та фізичної терапії дітей. Обмеженість у часі й недостатню пріоритетність навчальних дисциплін із фізичної терапії в педіатрії визначено ключовими перепонами для розвитку освітньої програми, як це було зазначено і в австралійському дослідженні [13].

Освіта фізичного терапевта й змога спеціалізації / підвищення кваліфікації в напрямі фізичної терапії в педіатрії має певні особливості в різних країнах. Зокрема, у Сполучених Штатах Америки, щоб стати фізичним терапевтом, треба здобути ступінь доктора фізичної терапії, скласти національний іспит із фізичної терапії, отримати ліцензію та спеціалізацію за бажанням [14].

Освітні програми доктора фізичної терапії акредитувала Комісія з акредитації в галузі фізичної терапії (Commission on Accreditation in Physical Therapy Education), що забезпечує якість освіти фізичних терапевтів [17]. Перш ніж вступити на трирічну професійну програму підготовки доктора фізичної терапії, студент має здобути ступінь бакалавра. Освітні програми відрізняються в університетах, однак основні предметні сфери можуть містити поведінкові науки, біологію, біомеханіку, серцево-судинну систему, клітинну історію, комунікацію, критичне мислення, етику, доказову практику, фізіологію фізичних вправ, кі-

незіологію, менеджмент і фінанси, метаболізм, опорно-руховий апарат, неврологію, патологію, фармакологію, фізіологію та соціологію, але не обмежуватися ними [14].

Після отримання ліцензії на практику фізичний терапевт у США може здобути спеціалізацію з фізичної терапії в педіатрії через Американську раду спеціальностей фізичної терапії (American Board of Physical Therapy Specialties). Спеціалізація з фізичної терапії в педіатрії містить фізичну терапію травм, порушень розвитку й системних розладів у дітей. Практика в межах цієї спеціальності передбачає усі відповідні аспекти обстеження, абілітації та фізичної терапії дітей. Перший сертифікаційний іспит для фізичних терапевтів у педіатрії проведено 1986 року, а на червень 2023 року сертифіковано 2751 фізичного терапевта в педіатрії. Програми спеціалізації з фізичної терапії в педіатрії пропонує 31 університет США [17].

Фізичні терапевти Австралії, що мають ступінь доктора фізичної терапії та зареєструвалися в Австралійській раді з фізичної терапії, можуть обрати спеціалізацію в конкретних напрямках, зокрема в напрямі фізичної терапії в педіатрії [15]. У Великій Британії фізичні терапевти після того, як здобули ступінь магістра й зареєструвалися в Раді з охорони здоров'я та медичних професій (The Health and Care Professions Council), мають проходити щорічні огляди безперервного професійного розвитку та можуть спеціалізуватися з певної галузі. Зокрема, спеціалізація з фізичної терапії в педіатрії передбачає можливість розширити їхні знання про ключові практичні й теоретичні аспекти в цьому напрямі. Фізичні терапевти, що спеціалізуються, можуть одержати диплом про післядипломну освіту (120 кредитів, очна форма навчання 12 місяців, гнучкий термін навчання 2–5 років) або сертифікат післядипломної освіти (60 кредитів, заочна форма навчання 12 місяців). Обов'язкові модулі навчальної програми – «Фізична терапія в нейрореабілітації дітей», «Фізична терапія ССС та ДС дітей», «Фізична терапія опорно-рухового апарату дітей», «Юний спортсмен: профілактика та лікування травм» [18,19].

В Україні можливості для спеціалізованої підготовки та/або підвищення кваліфікації з фізичної терапії в педіатрії тепер недостатні. Основна підготовка фізичних терапевтів відбувається в закладах вищої освіти, на жаль, спеціалізованих програм із фізичної терапії в педіатрії не вистачає. Деякі університети пропонують окремі курси чи модулі, які стосуються фізичної терапії в педіатрії. Курси підвищення кваліфікації або післядипломне навчання – один з основних способів отримати спеціалізовані знання з напряму фізичної терапії в педіатрії в Україні. Однак їх кількість, якість і доступність обмежені. Можливості для підвищення кваліфікації або післядипломного навчання з фізичної терапії в педіатрії часто залежать від співпраці з міжнародними організаціями. Українські фахівці стажуються за кордоном або беруть участь у тренінгах під керівництвом міжнародних фахівців, хоча через фінансові й логістичні обмеження не всі фізичні терапевти мають доступ до таких програм. Окрім того, після завершення таких навчань важливо впровадити ці знання в українську систему охорони здоров'я, що може бути складно через недостатню кількість національних програм і нормативних актів.

В Україні потреба у фізичних терапевтах, які працюють із дітьми, зростає. Особливо це стосується фізичної терапії дітей із травмами й порушеннями розвитку внаслідок війни, а також із неврологічними та ортопедичними захворюваннями. Це зумовлює потребу в розвитку спеціалізованої підготовки та/або підвищенні кваліфікації з напряму фізичної терапії в педіатрії.

ВИСНОВКИ

Компетентнісний підхід в освіті поширений і відповідає сучасній передовій практиці. Для удосконалення якості фізичної терапії в педіатрії провідні міжнародні професійні організації та системи освіти запропонували перелік компетентностей для фізичного терапевта в педіатрії. З урахуванням цього актуальним є розроблення переліку компетентностей, на основі якого формуватиметься спеціалізована

підготовка та/або підвищення кваліфікації фізичних терапевтів України в педіатрії.

Спеціалізована підготовка та/або підвищення кваліфікації фізичних терапевтів України в педіатрії на основі розроблених компетентностей мають передбачати знання й навички проведення обстеження, оцінювання й інтерпретацію його результатів, планування й здійснення втручань, документування, комунікацію, правову й етичну професійну діяльність, доказово-інформовану практику, менеджмент і лідерство, але не обмежуватися ними. Результати цього дослідження можуть допомогти під час розроблення переліку компетентностей, що мають бути сформованими у студентів, які хочуть спеціалізуватися з педіатрії, та/або у фізичних терапевтів-практиків, які прагнуть підвищити свою кваліфікацію.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів та фінансової зацікавленості.

REFERENCES

1. Golovna [Internet]. Moz.gov.ua. 2024. Available on: <https://moz.gov.ua/uk>
2. [On rehabilitation in the healthcare sector. Official web portal of the Parliament of Ukraine]. [In Ukrainian]. Available on: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text>
3. [Rehabilitation assistance]. E-health.gov.ua. 2024 [cited 2024 Dec 16]. [In Ukrainian]. Available on: <https://service.e-health.gov.ua/gromadyanam/besoplatni-poslygy-1697711932/reab-dopomoga>
4. [Standard of higher education of Ukraine: first (bachelor's) level, field of 22 'Healthcare', speciality 227 227 Physical therapy, occupational therapy]. [In Ukrainian]. Available on: <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/sites/1/vishcha-osvita/2022/Standarty.Vyshchoyi.Osvity/Zatverdzeni.Standarty/01/31/227-Fiz.terap.erhoterap-bak.31.01.22.pdf>
5. [Standard of higher education of the second (master's) level of higher education (hereinafter – the Standard) in the field of knowledge 22 Healthcare, specialty 227 Physical therapy, occupational therapy]. [In Ukrainian]. Available on: <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/sites/1/vishcha-osvita/2022/Standarty.Vyshchoyi.Osvity/Zatverdzeni.Standarty/01/31/227-Fiz.terap.erhoterap-bak.31.01.22.pdf>
6. Rehabilitation Competency Framework [Internet]. Available on: <https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/sensory-functions-disability-and-rehabilitation/rehabilitation-competency-framework>
7. Schreiber J, Rapport MJ, Anderson D, Lundeen H, Moore J, Furze J. Revision of the Essential Core Competencies: Domains of Competence and Associated Competencies for Pediatric Physical Therapy Professional Education. *Pediatric Physical Therapy*. 2024 Oct;36(4):537. DOI: 10.1097/PEP.0000000000001133
8. A Competence Framework and Evidenced-Based Practice Guidance for the Physiotherapist working in the Neonatal Intensive Care and Special Care Unit in the United Kingdom. Available on: https://agile.csp.org.uk/system/files/documents/2018-11/neonatal_competency_framework_-_november_2015.pdf
9. Timmerberg JF, Chesbro SB, Jensen GM, Dole RL, Jette DU. Competency-Based Education and Practice in Physical Therapy: It's Time to Act! *Physical Therapy*. 2022 Feb 25;102(5). DOI: 10.1093/ptj/pzac018
10. Anderson DK, Kenyon LK, Frost JS. A Survey of Physical Therapist Education. *Journal of Physical Therapy Education*. 2019 Nov;1. DOI: 10.1097/JTE.000000000000012
11. Schreiber J, Goodgold S, Moerchen VA, Remec N, Aaron C, Kreger A. A Description of Professional Pediatric Physical Therapy Education. *Pediatric Physical Therapy*. 2011;23(2):201–4. DOI: 10.1097/PEP.0b013e318218f2fe
12. Mistry K, Yonezawa E, Milne N. Paediatric Physiotherapy curriculum: an audit and survey of Australian entry-level Physiotherapy programs. *BMC Medical Education*. 2019 Apr 16;19(1). DOI: 10.1186/s12909-019-1540-z
13. Chesterton P, Chesterton J. The paediatric physiotherapy curricula landscape: A survey of United Kingdom entry-level programs. *Physiotherapy Research International*. 2023 May 13;28(4). DOI: 10.1002/pri.2012

14. How to Become a Physical Therapist: A Step by Step Guide [Internet]. Online Physical Therapy Programs. Available on: <https://onlinephysicaltherapyprograms.com/become-a-pt/> URL: <https://onlinephysicaltherapyprograms.com/become-a-pt/>
15. Commission on Accreditation in Physical Therapy Education [Internet]. Commission on Accreditation in Physical Therapy Education. Available on: <https://www.captionline.org/>
16. American Physical Therapy Association. Becoming a physical therapist [Internet]. APTA. American Physical Therapy Association; 2021. Available on: <https://www.apta.org/your-career/careers-in-physical-therapy/becoming-a-pt>
17. Become a Board-Certified Specialist [Internet]. APTA Specialist Certification - Governed by ABPTS. Available on: <https://specialization.apta.org/become-a-specialist#Specialty>
18. University of Sydney. How to become a physiotherapist [Internet]. The University of Sydney. 2021. Available on: <https://www.sydney.edu.au/medicine-health/news-and-events/2021/01/12/how-to-become-a-physiotherapist.html>
19. Professional Development Courses for Physiotherapists | APA [Internet]. australian.physio. Available on: <https://australian.physio/pd>

Article history:

Received: 10.11.2024

Revision requested: 17.11.2024

Revision received: 02.12.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

COMPETENCE-BASED APPROACH TO SPECIALISED TRAINING OF PHYSICAL THERAPISTS IN PAEDIATRICS IN UKRAINE (review of literature and own data)

Baran O.A., Tymruk-Skoropad K.A.

Ivan Bobersky Lviv State University of Physical Culture, Lviv, Ukraine

oksankabaran1999@gmail.com

tymruk_k@ukr.net

Background. According to the Ministry of Health of Ukraine, almost 200,000 people will need quality rehabilitation care every year. In the first half of 2024 alone, more than 14,000 children underwent rehabilitation under three medical guarantee programmes. The competency-based approach to specialised training of physical therapists in paediatrics is widespread and in line with current best practices. In the formal education of a physical therapist, limited time is allocated to the development of competencies in the field of paediatric physical therapy. Therefore, careful attention must be paid to the training of specialists to ensure safe, high-quality and effective practice of physical therapy in paediatrics.

Aim: to substantiate the need for a competence-based approach to the specialised training of physical therapists in paediatrics in Ukraine.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of a literature review and a survey of physical therapists working in paediatrics from 1 to 14 September 2023. The developed questionnaire contains 13 questions aimed at determining the level of competence of practitioners in Ukraine.

Results. The most frequent answer to each competence is the experienced level (from 30.48 to 46.34 % of respondents). From 13.41 to 30.48 % of respondents named the intermediate level, from 2.43 to 10.97 % of physical therapists indicated the basic level for each competence. From 10.98 to 20.73% of respondents chose the advanced level.

Conclusion. Leading international professional organisations and systems for improving the quality of education have proposed a list of competencies for a physical therapist in paediatrics. In view of this, it is relevant to develop a list of competencies on the basis of which specialised training and/or advanced training of physical therapists in Ukraine in paediatrics will be formed.

Key words: physical therapy in paediatrics, competences, education, advanced training, specialisation.