

№ 3 (132) 2022

ISSN 2786-6661; eISSN 2786-667X

UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

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

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ

**УКРАЇНСЬКИЙ
НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ
ЖУРНАЛ**

Видання індексується
в Google Scholar,
Index Copernicus, WorldCat OCLC

ISSN 2786-6661; eISSN 2786-667X

UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical University

THEORETICAL AND PRACTICAL
EDITION

**UKRAINIAN
SCIENTIFIC MEDICAL
YOUTH
JOURNAL**

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

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

Журнал внесено до переліку фахових видань.

Галузі наук: медичні, фармацевтичні.
(наказ МОН України 09.03.2016 №241)

Реєстраційне свідоцтво KB № 17028-5798ПР.

Рекомендовано Вченою Радою НМУ імені
О.О.Богомольця (протокол №2 від 30.08.2022 р.)

Усі права стосовно опублікованих статей
залишено за редакцією.

Відповідальність за добір та викладення фактів
у статтях несуть автори, а за зміст рекламних
матеріалів – рекламодавці.

Передрук можливий за згоди редакції та з
посиланням на джерело.

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

Founder – Bogomolets National Medical University
Ministry of Health of Ukraine

Publication frequency – 4 times a year.

**The Journal is included in the list of professional
publications in Medical and pharmaceutical
Sciences** (order MES Ukraine 09.03.2016 № 241)
Registration Certificate KB № 17028-5798ПР.

Recommended by the Academic Council of the
Bogomolets National Medical University, Kyiv
(protocol №2 of 30.08.2022)

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

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

Reprint is possible with consent of the editorial
board and reference. Research materials accepted for
publishing must meet the publication requirements of
this edition.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Члени редакційної колегії:

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

EXECUTIVE BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Members of the Editorial Board:

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

ЗМІСТ/CONTENTS

Сторінки/Pages

MEDICINE / МЕДИЦИНА

Clinical case of the coronavirus infection in anamnesis with complication

Mishura Svitlana, Turchyna Nataliia, Heletiuk Yuliia

Клінічний випадок перенесеної коронавірусної інфекції із ускладненням

Мішура Світлана, Турчина Наталія, Гелетюк Юлія

.....6

Impact of reimbursement program “Affordable Medicines” on consumption of beta-blockers in Ukraine in 2017-2020

Gonchar Anton, Sholoiko Natalia

Вплив програми реімбурсації «доступні ліки» на споживання лікарських засобів класу бета-блокаторів в Україні в 2017-2020 роках

Гончар Антон, Шолойко Наталія

.....13

Iron deficiency anemia during pregnancy and consequences related to it

Shumilina Tetiana, Tsmur Olga

Залізодефіцитна анемія під час вагітності та наслідки, пов'язані з нею

Шуміліна Тетяна, Цмур Ольга

.....19

Methods of inspection of flat-valgus deformation of foot in the conditions of a specialized preschool institution or at home

Prysyazhnyuk Ulyana, Vovkanych Andriy

Методики обстеження плоско-вальгусної деформації стоп в умовах спеціалізованого дошкільного закладу або в домашніх умовах

Присяжнюк Уляна, Вовканич Андрій

.....29

Nutritional support for patients under the ERAS protocols during TAPP in wartime and the COVID-19 pandemic

Prykhodko Yevhenii, Ioffe Oleksandr, Stetsenko Oleksandr, Kryvopustov Mykola

Нутритивна підтримка пацієнтів в рамках ERAS протоколів під час проведення TAPP в умовах воєнного часу та пандемії COVID-19

Приходько Євгеній, Іоффе Олександр, Стеценко Олександр, Кривопустов Микола

.....38

Rupture of the rudimentary uterine horn during pregnancy: a clinical case

Shatokhina Valeriia, Skuriatina Nataliia

Розрив рудиментарного рогу матки під час вагітності: опис клінічного випадку

Шатохіна Валерія, Скурятіна Наталія

.....42

The influence of psycho-emotional arousal on the cardiological indicators of NANGU cadets during a training simulation of the execution of a combat task using augmented reality technologies

Chala Sofia, Lutsak Olena, Hrynzovskyi Anatolii, Chernenko Lyudmila, Kalashchenko Svitlana, Fedosov Yuriy, Drapey Ihor, Martynenko Serhii, Boyko Yuliia, Chayka Yuriy

Вплив технологій доповненої реальності на кардіологічні показники курсантів НАНГУ під час тренувальної імітації виконання бойового завдання

Чала Софія, Луцак Олена, Гринзовський Анатолій, Черненко Людмила, Калашченко Світлана, Федосов Юрій, Драпей Ігор, Мартиненко Сергій, Бойко Юлія, Чайка Юрій

.....49

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

Pharmaceutical care in the use of vitamin-mineral complexes for women during pregnancy and lactation

Temirova Olena, Bondarenko Alina, Khaitovych Mykola

Фармацевтична опіка при застосуванні вітамінно-мінеральних комплексів для жінок під час вагітності та лактації

Темірова Олена, Бондаренко Аліна, Хайтович Микола

.....58

Study of dissolution profiles of Amlodipine tablets with enalapril

Behei Nataliia, Tryhubchak Oksana

Дослідження профілів розчинення таблеток Амлодипіну з еналаприлом

Бегей Наталія, Тригубчак Оксана

.....68

PEDIATRICS / ПЕДІАТРІЯ

Evaluation of fractional exhaled nitric oxide in school-age children with asthma and sensitization to cat allergens

Kryvopustova Mariia

Дослідження фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibiliзацією до алергенів котів

Кривопустова Марія

.....76

Horseshoe kidney, complex radionuclide examination

Tertychna Daryna, Romanenko Anna, Tkachenko Mikhaila

Підковоподібна нирка, комплексне радіонуклідне дослідження

Тертична Дарина, Романенко Ганна, Ткаченко Михайло

.....83

MEDICINE / МЕДИЦИНА

UDC: [616.98:578.834COVID-19]:616.12-008.331.1||-06-08
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.06-12](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.06-12)

Received: July 29, 2022

Accepted: September 02, 2022

Clinical case of the coronavirus infection in anamnesis with complication

Mishura Svitlana¹, Turchyna Nataliia², Heletiuk Yuliia²

¹ Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

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

Address for correspondence:

Mishura Svitlana

E-mail: svetams25102000@gmail.com

Abstract: coronavirus infection, the causative agent of which is SARS-CoV-2, can cause a wide range of clinical manifestations. This infection is especially dangerous for patients with a predisposition to cardiovascular diseases, such as hypertension. Changes in vascular tone under conditions of increased blood pressure, as well as dysfunction of vascular walls under the influence of a viral infection, lead to irritation of the suprasedgmental part of the autonomic nervous system, namely the posterior part of the hypothalamus, which provokes the development of sympathoadrenal attacks with panic attacks. This study aimed to demonstrate that comorbid disease of the cardiovascular system occurred after coronavirus infection worsens the course of the initial manifestations of cerebrovascular insufficiency. Patient T., who suffered from COVID-19 in October 2020, was examined in the neurological department of the State Institution «Head medical center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine» in December-January 2020-2021. During the examination of the patient's neurological status, positive pathological reflexes were found: proboscis and Marinescu-Radovichi reflex, foot pathological Strumpell extensor reflex on both sides, and lability of the autonomic nervous system in the form of acrohyperthermia, tremors of the eyelids and fingers of outstretched hands, slight unsteadiness in the Romberg pose. The patient underwent a general blood count, biochemical blood test, Doppler ultrasound of the main arteries of the head, ultrasound of the heart, and electrocardiography (ECG). Special attention should be paid to the results of the Doppler ultrasound of the main arteries of the head: the intima-media complex thickness of the left common carotid artery in the middle third is up to 0.91 mm, in the bifurcation it has a local thickening up to 1.27 mm, the right common carotid artery in the middle third is up to 0.85 mm (normal up to 1.0 mm), in the bifurcation up to 1.04 mm (normal up to 1.1 mm), with partially lost differentiation into layers, echogenicity is not changed. In consequence of the patient's treatment with statin drugs, scavenger-receptors of monocytes are blocked, the number of which on the surface of cells is stimulated by viruses in the presence of infection, and right to them LDL are attached. Blocking of the capture of LDL by phagocytes limits the formation of foam cells, which are the basis of atherosclerotic plaques, and leads to a decrease in the intima-media complex thickness. According to the results of the ultrasound of the main arteries of the head, after six months of treatment, the thickness of the intima-media complex of the left common carotid artery decreased from 0.91 mm to 0.76 mm, the right one - from 0.85 to 0.65 mm.

Conclusions. Comorbid diseases occurring under the influence of coronavirus infection, namely arterial hypertension, worsen the course of such slowly progressive disorders of cerebral blood circulation, as the initial manifestations of cerebral blood circulation insufficiency with the development of sympathoadrenal paroxysms with panic attacks. Treatment with statins, anticoagulants, antihypertensive, nootropic, and sedative drugs helps to stabilize arterial hypertension and reduce the number of sympathoadrenal attacks with panic attacks in patients.

Keywords: Covid-19, hypertension, sympathoadrenal system, panic disorder, carotid intima-media thickness.

Introduction

Coronaviruses (CoV) belong to the family Coronaviridae, order Nidovirales. These viruses are divided into four genera: alpha, beta, gamma, and delta. Alpha, beta, and delta CoV affect mammals. However, all of them can move to different species, resulting in severe respiratory syndromes in humans, such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS) caused by MERS-CoV, Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) caused by SARS-CoV, and recently also COVID-19, caused by SARS-CoV-2 (Fang Li, 2016). SARS-CoV-2 was first described in Wuhan, China in December 2019. In a few months, it spread to almost every country in the world, causing significant negative economic and social consequences, as well as causing a huge number of deaths and irreparable damage to the health of millions of people (Wei-jie Guan et al., 2020). As of May 30, 2022, 528,729,306 cases of SARS-CoV-2 infection and 6,287,340 deaths were registered in the world (Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [JHCRC], 2022).

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) includes a wide range of clinical manifestations, ranging from a completely asymptomatic course to multiorgan failure (Amanda Zakeri, Ashutosh P Jadhav, Bruce A Sullenger & Shahid M Nimjee, 2021). This is due to the different expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors on the surface of endothelial cells. Apoptosis and cell damage are the main consequences of the infection of vascular endotheliocytes. In addition to direct viral infection, destabilization of ACE2 induced by spike-binding glycoprotein (protein S), causes uncontrolled activation of the renin-angiotensin system, which also contributes to endothelial dysfunction (Aldo Bonaventura et al., 2021). A subsequent inflammatory response to exacerbation of pre-existing endothelial dysfunction may explain different susceptibility to

viral infection among patients who are in the risk group of CVD (Istituto Superiore di Sanità [ISS], 2021). In patients with cerebrovascular pathology, the risk of mortality from COVID-19 increases, due to previously identified other risk factors, such as arterial hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking, or stroke in anamnesis (Huijuan Jin et al., 2019). Neurological complications associated with COVID-19 occur in a significant proportion of patients. Data from a population-based follow-up study based in Wuhan, China, indicate that neurological abnormalities occur in 36.4% of hospitalized patients (Ling Mao et al., 2020). It could be that this number may vary depending on several factors: clinical conditions (ambulatory versus inpatient), demographic characteristics (age, gender, and ethnicity), and the method of neurological assessment (Samuel J Pleasure, Ari J Green & S Andrew Josephson, 2020). The mechanism of neurological changes that occur under the impact of COVID-19 remains to be determined, but it is probable to be heterogeneous and multifactorial, including direct damage of the brain by SARS-CoV-2, autoimmune factors, the occurrence of inflammation (“cytokine storm”), side effects from the use of drugs and metabolic disorders (Stella M Papa et al., 2020). In patients with neurological complications, disorders of liver enzymes synthesis, hemoglobin, lactate dehydrogenase (LDH), D-dimer, and lymphopenia are more often observed (Ling Mao et al., 2020). Thus, in our study of a single case of a complication that occurred after coronavirus infection, we would like to demonstrate the negative impact of the infection on the state of the vascular wall and the consequences it leads to.

Aim

To demonstrate that the comorbid disease of the cardiovascular system caused by coronavirus infection worsens the course of the initial manifestations of cerebrovascular insufficiency.

Materials

A 63-year-old patient T., who suffered a coronavirus infection in October 2020 with respiratory symptoms, an increased body temperature ($T=38^{\circ}\text{-}39^{\circ}\text{C}$), and general weakness that lasted 20 days, has been examined in the neurological department of the State Institution «Head medical center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine» in December-January 2020-2021. The patient visited a polyclinic neurologist after she had recovered from COVID-19. She had complaints of a worsening condition. The patient had persistent attacks of headache, dizziness, and increased blood pressure (BP) up to 160/90 mm Hg. The polyclinic neurologist formulated a diagnosis: initial manifestations of cerebral blood circulation insufficiency. Arterial hypertension.

The patient underwent additional examination: general blood count, biochemical blood test, Doppler ultrasound of the main arteries of the head, ultrasound of the heart, and ECG at the polyclinic.

Anamnesis of the disease: by October 2020, the patient was diagnosed with autonomic dysfunction. The patient had seizures with an increased BP up to 150-160/90 mm Hg when she was suffering from COVID-19. A diagnosis of arterial hypertension was established after a consultation with a district therapist. D-dimer levels were the following: 1.6 (October 2020), and 1.2 (November 2020). Since October 2020, the following drugs have been prescribed: Xarelto 20 mg/day in the evening, Enalapril 5 mg 2 times a day in the morning and the evening, and Bisoprolol 5 mg once a day in the morning for constant use. After recovery from COVID-19, in 1.5-2 months, the patient began to suffer from attacks with palpitations, pulse acceleration up to 150 beats per minute, a feeling of fear and internal trembling with a slight increase in body temperature, and urination of significant amount of light urine after the attack. Attacks occurred 1-2-3 times a week for 2.5 months.

In December 2020, the patient was hospitalized at the neurological department of the State Institution «Head medical center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine», where a neurological status examination, a general blood count, a biochemical blood test, determination of the thyroid hormones' levels, ECG, Doppler ultrasound of the main arteries of the head and an ultrasound of the heart were performed.

Neurological status: productive contact is preserved. Meningeal signs are absent. Eye fissures D=S, pupils D=S, pupillary reactions are preserved, facial asymmetry is not detected, and tongue deviation is absent. Sensitive disorders were not detected. Tendon reflexes are symmetrical on both sides, muscle tone was not changed. Proboscis reflex was found, and Marinescu-Radovici and Strumpell reflexes were positive on both sides. Lability of the autonomic nervous system in the form of acrohyperthermia, eyelids, and fingers of outstretched hands tremor, slight unsteadiness in Romberg's position.

Results of laboratory and instrumental examination (December-January 2020-2021 during an examination at the State Institution «Head medical center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine»):

General blood count: erythrocytes $4.62 \cdot 10^{12}/\text{l}$; leukocytes $8.68 \cdot 10^9/\text{l}$; lymphocytes 41.4%; hemoglobin 140 g/l; platelets $226 \cdot 10^9/\text{l}$; ESR 24 mm/h.

Biochemical analysis of blood: glucose 5.62 mmol/l; cholesterol 5.91 mmol/l; triglycerides 1.97 mmol/l; creatinine 75 $\mu\text{mol}/\text{l}$; ALT 26 u/l; AST 27 u/l; HDL 1.4 mmol/l; LDL 4.23 mmol/l; coefficient of atherogenicity 3.22 u.

D-dimer: 0.8 (December 2020), 0.4 (January 2021).

Determination of the level of thyroid hormones: thyroid-stimulating hormone 1.59 $\mu\text{IU}/\text{ml}$.

Doppler ultrasound of the main arteries of the head: the thickness of intima-media complex (IMT) of the right common carotid artery in the middle third - up to 0.85 mm (normal rate up to 1.0 mm), in the bifurcation up to 1.04 mm (normal rate up to 1.1 mm), with partially lost differentiation into layers, echogenicity is not changed. The IMT of the left common carotid artery in the middle third is up to 0.91 (normal rate up to 1.0 mm), in the bifurcation, it has a local thickening up to 1.27 (normal rate up to 1.1 mm), with partially lost differentiation into layers, echogenicity is not changed.

Heart ultrasound: the cavity of the left ventricle is not expanded; the walls are not thickened. The global contractility of the left ventricle is within normal rates. Segmental contractility of the myocardium is not disturbed, normokinesia. Left ventricular diastolic dysfunction – delayed relaxation. The sizes and volumes of the heart cavities are within the normative range. Sealing of the front

leaflet of the mitral valve is noted. A Doppler study of transmitral blood flow reveals mitral valve insufficiency of the 1st-2nd degree (regurgitation gradient of 49 mm Hg) - negative dynamics. The aortic valve has a classic structure. Sealing of all leaflets of the aortic valve is noted. Hemodynamics on the aortic valve is not disturbed. The aorta at the level of the valves of Valsalva and in the initial section of the ascending section is not dilated. The echo structure of the leaflets of the tricuspid valve is not changed. The main trunk of the pulmonary artery is not expanded, and the bifurcation has a classic structure. Hemodynamics on the valve of the pulmonary artery is not affected. No abnormalities in the echostructure of the pericardium were found. Echographic signs of pulmonary hypertension of the 1st degree (pressure in the pulmonary artery 25-50 mm Hg), without dynamics.

ECG: Heart rate 81 beats per minute. The electrical axis of the heart is 67°, a normal position. Sinus rhythm. Two-phase P-teeth: II, AVF. Two-phase T-teeth: V4. ST segment displacement: II, III, AVF (+), AVR (-).

Elevation: 0.12/0.15 (II), 0.10/0.11 (AVF), 0.11/0.09 (III);

Depression: - 0.07/-0.13 (AVR).

After the examination, a diagnosis was established: initial manifestations of cerebral blood circulation insufficiency, a paroxysmal course in the form of sympathoadrenal attacks with panic attacks. Arterial hypertension.

In the neurological department, the patient was prescribed: Platyfilin hydrotartrate 0.2%-1.0 subcutaneously No. 10 once a day, Armadin 2.0 intramuscular No. 10 once a day, after finishing injections, Armadin 100 mg, 1 tablet 3 times a day (within one month); Garlic (1200 units) once a day in the evening for 6 months, Bifren 250 mg 1 tablet twice a day (within one month).

After finishing taking medicine that was prescribed in the neurological department, from February 2021, the following medication was recommended for outpatient treatment: Mildronat 500 mg 1 capsule once a day (within a month), Adaptol 500 mg 1 tablet 2 times a day in the morning and the evening (for one and a half months).

The number of sympathoadrenal attacks with panic attacks after six months of treatment decreased to one per three months.

Coagulation tests were performed periodically and test results were the following: APTT – 37.7

sec., fibrinogen – 307 mg/dl (at the beginning of February 2021), APTT – 38.3 sec., fibrinogen – 3,1 g/l, PT – 11.1 sec., INR – 1.08, TT – 17.4 sec (in the middle part of February 2021), INR 0.98 (June 2021). The level of D-dimer was controlled regularly and registered at 0.2 from February to June.

From August 2021, after a course of treatment in the hospital, monitoring of biochemical blood analysis, ECG, and Doppler ultrasound of the main arteries of the head were performed on an outpatient basis.

Biochemical blood analysis: glucose 5.0 mmol/l; cholesterol 5.69 mmol/l; triglycerides 1.59 mmol/l; creatinine 73 µmol/l; ALT 22 u/l; AST 24 u/l; HDL 1.8 mmol/l; LDL 4.12 mmol/l; coefficient of atherogenicity 3.0 units.

ECG: a study without significant changes.

Doppler ultrasound of the main arteries of the head: IMT of the right common carotid artery in the middle third up to 0.65 mm (normal rate up to 1.0 mm), in the bifurcation up to 1.1 mm (normal rate up to 1.1 mm), with partially lost differentiation into layers, echogenicity is not changed. IMT of the left common carotid artery in the middle third is up to 0.76 (normal rate up to 1.0 mm), in the bifurcation, it has a local thickening up to 1.27 (normal rate up to 1.1 mm), with partially lost differentiation into layers, echogenicity is increased.

Outpatient treatment was continued from August 2021: Garlic (1200 units) 1 time a day in the evening for 6 months, Mildronat 500 mg 1 time a day (for a month), Adaptol 500 mg 1 tablet 2 times a day in the morning and the evening (for one and a half months); the dose of Xarelto reduced to 15 mg/day.

The patient's coagulation tests were under monitoring. The results were the following: PT – 13.2 sec., INR – 1.18, APTT – 37.2 sec., TT – 16.3 sec. (September 2021), D-dimer - < 0.5, PT – 11.7 sec., INR – 1.04, APTT – 28 sec., TT – 17 sec., fibrinogen – 3.7 g/l (November 2021), PT – 12.2 sec., INR – 1, APTT – 24 sec., TT – 16.1 sec., fibrinogen – 3.3 (August 2022).

Results

The coronavirus infection in our patient affected the deterioration of the cerebral vessels functioning, specifically, the increasing of the initial manifestations of cerebral blood circulation insufficiency, to which arterial hypertension was added, and over time sympathoadrenal attacks

with panic attacks. In our patient, the increase in blood pressure occurred without sympathoadrenal attacks. This is due to the interaction between the spike-binding glycoprotein (protein S) of the virus and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors on the surface of endothelial cells. In addition to direct viral infection, destabilization of ACE2 caused uncontrolled activation of the renin-angiotensin system, which also leads to endothelial dysfunction and increased blood pressure (Aldo Bonaventura et al., 2021). Further exacerbation of pre-existing endothelial dysfunction explains the different susceptibility to viral infection in patients with a predisposition to cardiovascular diseases such as hypertension (Istituto Superiore di Sanità [ISS], 2021). The last provokes a complication associated with irritation of the suprasegmental part of the autonomic nervous system, namely the posterior part of the hypothalamus, which leads to the development of sympathoadrenal attacks with panic attacks. Irritation of the suprasegmental part of the autonomic nervous system is caused not only by changes in vascular tone under conditions of increased blood pressure but also by dysfunction of the vascular walls under the influence of a viral infection, which contributes to increasing IMT.

The increase of IMT is the result of the growth in the number of monocytes-phagocytes with modified low-density lipoproteins (m-LDL), which turn into foam cells that are the basis of atherosclerotic plaques. To a certain extent, a “vicious circle” is formed, which we must destroy through performing the treatment. Under the influence of statins (garlic amino acids isolated from garlic have the properties of statin drugs), scavenger receptors of monocytes are blocked, the number of which on the surface of cells is stimulated by viruses in the presence of infection, and right to them LDL are attached. Blocking the capture of LDL by phagocytes limits the formation of foam cells, which are the basis of atherosclerotic plaques, and leads to IMT decreasing, as happened in our patient. According to the results of an ultrasound examination of the main arteries of the head, after six months of using Garlic, the IMT of the left common carotid artery decreased by 0.15 mm - from 0.91 mm (registered in December 2020) to 0.76 mm (registered in June 2021), and IMT of the right common carotid artery by 0.2 mm - from 0.85 mm (registered in December 2020) to 0.65 mm (registered in June

2021). This is an indication of the positive effect of statin drugs on the IMT reducing with subsequent improvement of the function of vascular walls. Under the influence of the use of statin, sedative, and nootropic drugs in our patient, the irritation of the posterior part of the hypothalamus and the number of sympathoadrenal attacks decreased from 1-2-3 per week to 1 within 3 months after the first 3 months of inpatient and outpatient treatment, and six months after the outpatient treatment - up to 1 within 6 months. Our patient's general condition improved: the headache attacks with dizziness disappeared and blood pressure stabilized in the range of 120-125/80 mm Hg under the influence of antihypertensive drugs. Thus, it can be stated that arterial hypertension developed after the coronavirus infection in patient T. could lead to the deterioration of the course of the initial manifestations of cerebral blood circulation insufficiency with the subsequent development of sympathoadrenal attacks with panic attacks. For further conclusions, it is necessary to continue our studies with a larger number of patients.

Conclusions

A combination of coronavirus infection and arterial hypertension may lead to the worsening of the course of such slowly progressing disorders of cerebral blood circulation as the initial manifestations of cerebral blood circulation insufficiency with the development of sympathoadrenal paroxysms with panic attacks.

Treatment with statins, anticoagulants, antihypertensive, nootropic, and sedative drugs helps to stabilize arterial hypertension and reduce the number of sympathoadrenal attacks with panic attacks in patients.

Financing

This study received no external funding.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Consent for publication

All authors have read the text of the manuscript and given their consent for its publication.

Consent for publication: informed consent was obtained from the patient.

ORCID and author contributions:

[0000-0002-1602-2381](https://orcid.org/0000-0002-1602-2381) (A,B,D) Mishura Svitlana

[0000-0002-9992-4929](https://orcid.org/0000-0002-9992-4929) (A,B,D,F) Turchyna Nataliia

[0000-0002-7260-6496](https://orcid.org/0000-0002-7260-6496) (A,B,D) Heletiuk Yuliia

REFERENCES

- Bonaventura, A., Vecchié, A., Dagna, L., Martinod, K., Dixon, D. L., Van Tassell, B. W., Dentali, F., Montecucco, F., Massberg, S., Levi, M., & Abbate, A. (2021). Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nature reviews. Immunology*, 21(5), 319–329. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
- Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy* (2021). Cited 2022 Aug 15. Retrieved from: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... & Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Internet site Johns Hopkins Coronavirus Resource Center*. (2022). Cited 2022 Aug 15. Retrieved from: <https://coronavirus.jhu.edu/>.
- Jin, H., Hong, C., Chen, S., Zhou, Y., Wang, Y., Mao, L., Li, Y., He, Q., Li, M., Su, Y., Wang, D., Wang, L., & Hu, B. (2020). Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke and vascular neurology*, 5(2), 146–151. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000382>
- Li F. (2016). Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual review of virology*, 3(1), 237–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Zhou, Y., Wang, D., Miao, X., Li, Y., & Hu, B. (2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*, 77(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Papa, S. M., Brundin, P., Fung, V., Kang, U. J., Burn, D. J., Colosimo, C., Chiang, H. L., Alcalay, R. N., Trenkwalder, C., & MDS-Scientific Issues Committee (2020). Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease and Movement Disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, 35(5), 711–715. <https://doi.org/10.1002/mds.28067>
- Pleasure, S. J., Green, A. J., & Josephson, S. A. (2020). The Spectrum of Neurologic Disease in the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic Infection: Neurologists Move to the Frontlines. *JAMA neurology*, 77(6), 679–680. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1065>
- Zakeri, A., Jadhav, A. P., Sullenger, B. A., & Nimjee, S. M. (2021). Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *Journal of neurointerventional surgery*, 13(3), 202–206. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016794>

Клінічний випадок перенесеної коронавірусної інфекції із ускладненням

Мішура Світлана¹, Турчина Наталія², Гелетюк Юлія²

¹Студентка, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

²Кафедра неврології, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Mishura Svitlana

E-mail: svetams25102000@gmail.com

Анотація: коронавірусна інфекція, збудник SARS-CoV-2, здатна викликати широкий спектр клінічних проявів. Особливу небезпеку дана інфекція несе для пацієнтів зі схильністю до серцево-судинних захворювань, таких як гіпертонія. Зміни судинного тону за умов підвищення артеріального тиску, а також дисфункція судинних стінок під впливом вірусної інфекції призводять до подразнення надсегментарного відділу автономної нервової системи, а саме задньої частини гіпоталамусу, що провокує розвиток симпато-адреналових нападів із панічними атаками. Метою даної роботи було продемонструвати, що коморбідне захворювання серце-

во-судинної системи викликане після перенесеної коронавірусної інфекції погіршує перебіг початкових проявів недостатності мозкового кровообігу. У неврологічному відділенні ДУ «Головний медичний центр Міністерства внутрішніх справ України» в грудні-січні 2020-2021 року була обстежена пацієнтка Т., 63 років, яка в жовтні 2020 року перенесла COVID-19. При оцінці неврологічного статусу пацієнтки було виявлено позитивні патологічні рефлекси: хоботковий та рефлекс Марінеску-Радовичі, стопний патологічний розгинальний рефлекс Штрюмпелля з двох боків та лабільність вегетативної нервової системи у вигляді акрогіпертермії, тремору повік та пальців витягнутих рук, незначної хиткості в позі Ромберга. Пацієнтці було проведено загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, ультразвукову доплерографію магістральних артерій голови (УЗДГ МАГ), ультразвукову діагностику серця (УЗД серця), електрокардіографію (ЕКГ). Особливу увагу варто приділити результатам УЗДГ МАГ: комплекс інтима-медіа (КІМ) лівої загальної сонної артерії в середній третині товщиною до 0,91, в біфуркації має локальне потовщення до 1,27, правої загальної сонної артерії в середній третині товщиною до 0,85 мм (норма до 1,0 мм), в біфуркації товщиною до 1,04 мм (норма до 1,1 мм), з частково втраченим диференціюванням на шари, ехогенність не змінена. Завдяки проведеному лікуванню пацієнтки із застосуванням препаратів групи статинів блокуються скавенджер-рецептори моноцитів, кількість яких на поверхні клітин стимулюється вірусами за наявності інфекції і саме до них приєднуються ЛПНЩ. Блокування захвату ЛПНЩ фагоцитами, обмежує утворення пінистих клітин, які лежать в основі атеросклеротичних бляшок і призводить до зменшення товщини КІМ. За результатами УЗДГ МАГ у нашої пацієнтки за півроку проведеного лікування товщина КІМ лівої загальної сонної артерії зменшилась від 0,91 мм до 0,76 мм, правої - від 0,85 до 0,65 мм. Поєднання коронавірусної інфекції та артеріальної гіпертензії може погіршувати перебіг таких повільно прогресуючих порушень мозкового кровообігу, як початкові прояви недостатності мозкового кровообігу з розвитком симпато-адреналових пароксизмів із панічними атаками. Проведене лікування із застосуванням статинів, антикоагулянтів, гіпотензивних, β -блокаторів, ноотропних та седативних препаратів сприяє стабілізації артеріальної гіпертензії та зменшенню кількості симпато-адреналових нападів з панічними атаками в пацієнтів.

Ключові слова. COVID-19, гіпертензія, панічні атаки, потовщення каротидного комплексу інтима-медіа, симпато-адреналова система.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

UDC 615.1:614.27:615.225](477)”2017/2020”
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.13-18](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.13-18)

Received: June 20, 2022

Accepted: August 10, 2022

Impact of reimbursement program “Affordable Medicines” on consumption of beta-blockers in Ukraine in 2017-2020

Gonchar Anton¹, Sholoiko Natalia²

¹ Ph.D. student, Department of Economy and Organization of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

² Candidate of pharmaceutical sciences, Associate Professor of the Department of Economy and Organization of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Address for correspondence:

Gonchar Anton

E-mail: anton.a.gonchar@gmail.com

Abstract: *the article presents the results of the study of impact of the reimbursement program “Affordable medicines” on consumption of beta-blockers in Ukraine, used for treatment of cardiovascular diseases. Analysis was conducted based on analytical data of Ukrainian pharmaceutical market research system “PharmXplorer” of the company “Proxima Research”, with current legislation taken into account. It was estimated, that in 2021, according to international non-proprietary name and 5th level of ATC classification - two non-selective beta-blockers: propranolol (ATC code C07AA05) and sotalol (C07AA07); six selective beta-blockers: metoprolol (C07AB02), atenolol (C07AB03), betaxolol (C07AB05), bisoprolol (C07AB07), esmolol (C07AB09) and nebivolol (C07AB12); and one beta-blocker from alpha and beta blocking agents group – carvedilol (C07GA02) are allowed for medical use in Ukraine. From the beginning, when reimbursement program “Affordable medicines” was implemented (April 1st, 2017), only 4 beta-blockers were included in the reimbursement list. Consumption patterns were analyzed in terms of defined daily dose, and it was estimated that bisoprolol was the leader among all beta-blockers in terms of consumption in period from 2016 to 2020. The findings show, that among beta-blockers, that were included in the reimbursement list, the major annual growth of consumption was detected for bisoprolol and carvedilol, although the growth of consumption of metoprolol and atenolol was noted only within the first year of functioning of the reimbursement program “Affordable medicines”, and beginning from 2018, the consumption of these two beta-blockers was declining annually. Among beta-blockers, that were not included in the reimbursement list, the increase in annual growth of consumption was spotted for nebivolol and sotalol. DDD/1000 inhabitants/day indicators were calculated for each beta-blocker. It was found, that throughout the years the biggest value of this indicator was for bisoprolol – 8,46 in 2016; 11,74 in 2017; 15,28 in 2018 ; 16,88 and 17,48 in 2019 and in 2020 respectfully. The growth of this indicator can give evidence about positive effect of the reimbursement program “Affordable medicines” on consumption of bisoprolol and its affordability for population in Ukraine in 2017-2020.*

Key words: cardiovascular agents, drug utilization, pharmacoepidemiology, incentive.

Introduction

It was determined that cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of death and disability worldwide. In 1990, the concept of Global Bur-

den of Disease (GBD) was introduced with the aim to give a worldwide view on human health, and 2020 published GBD data points out that disability became the major burden on the glob-

al health care system: in 1990 disability was accountable for 21% of total burden of diseases, and in 2019 it was accountable for more than a third (34%) of overall burden of diseases. (Murray et al., 2019) CVDs are currently increasing worldwide, and the number of deaths, caused by CVD, has increased up to 18,6 million in 2019, and have doubled the global disability, measured by DALYs and YYLs trends (Roth et al., 2020).

CVD are chronic, and in most cases, require a long-term treatment and consumption of medicines. (Husain et al., 2020) A lot of medicines are still not affordable to many patients due to high prices, especially to the lowest-paid workers. (Zaputko et al., 2017) (Sarayani, Rashidian & Gholami, 2014). In Europe, expenditures for CVD are estimated to be around 210 billion Euro annually. (Mitkova & Petrova, 2021) Chronic disease treatment requires a steady long-term consumption of two or more medicinal drugs, and as a result – may increase the cost of treatment. This issue can have an impact on affordability and medication adherence. (Curtler et al., 2017) Therefore, many countries worldwide implement reimbursement programs for CVD treatment, because high cost of medicines creates a risk of poor affordability of medicines for patients, and as a consequence, has a negative impact on public health. (Vogler et al., 2018)

Beta-blockers are widely used in family practice medicine to manage a variety of chronic cardiovascular conditions, such as hypertension and heart failure. (Fekadu et al., 2020) In arterial hypertension treatment, beta-blockers are considered at any point of treatment, if the patient has a specific indication for their use, such as heart failure, angina pectoris, atrial fibrillation and others. (Visseren et al., 2021)

Since April 1st 2017, a state government program “Affordable medicines” is functioning in Ukraine (Huz, Zaliska & Maksymovych, 2020), which provides a full or partial reimbursement of the costs for medicines for CVD treatment according to the approved list, which includes the following beta-blockers (BB): bisoprolol, metoprolol, atenolol, carvedilol (Piniashko, Zaliska & Ilyk, 2018). It was estimated that 7.2 million patients with cardiovascular diseases benefited from the program in 2017, despite its recent implementation. (Olga, G., Babar, Z. U. D., 2020). On the 1st of

April 2019, National Health Service of Ukraine, which is managing the program, has implemented the e-prescription into the program. (Zaliska, Huz, & Maksymovych, 2020).

Analysis of changes in consumption patterns, which arise under the influence of reimbursement programs can be considered as one of the indicators of increased affordability of medicines for the population and can be used to evaluate the effectiveness of such programs.

Aim

Study the impact of reimbursement program “Affordable medicines” on consumption of beta-blockers in Ukraine in period of 2017-2020.

To achieve the aim of the study, the following stages were planned:

I – To determine the list of beta-blockers, according to the international non-proprietary name (INN) and the 5th level of ATC classification, which are allowed for medical use in Ukraine.

II – Determine the consumption patterns of beta-blockers in Ukraine, in defined daily dose (DDD) terms, in period from 2016 to 2020.

III – To study the impact of the reimbursement program on consumption of beta-blockers in Ukraine, based on the analysis of calculations of indicators of annual growth of consumption in DDD terms, and indicators of DDD/1000 inhabitants/day for each beta-blocker in period from 2017 to 2020.

Materials and methods

The objects of the study were the regulatory framework governing the circulation, use and reimbursement of medicines in Ukraine, ATC Index guidebook, analytical data of Ukrainian pharmaceutical market research system “PharmXplorer” of the company “Proxima Research”. (Proxima Research, 2021) The methods of content analysis, comparative and logical analysis were used in this study.

Results and discussion

Current data of the State register of medicines of Ukraine (State expert center of Ukraine, 2021) shows that according to INN and the 5th level of ATC classification - two non-selective beta-blockers: propanolol (ATC code C07AA05) and sotolol (C07AA07); six selective beta-blockers: metoprolol (C07AB02), atenolol (C07AB03), betaxolol (C07AB05), bisoprolol (C07AB07), esmolol (C07AB09) and nebivolol (C07AB12); and one beta-blocker from the alpha and beta

INN	DDD mg	Consumed DDDs per year				
		2016	2017	2018	2019	2020
Propranolol	160	6 077 187	5 930 414	5 454 754	5 757 274	5 127 106
Sotalol	160	1 638 341	2 108 209	2 163 883	2 533 010	2 869 947
Metoprolol	150	15 086 012	17 172 559	16 340 061	16 275 448	15 507 643
Atenolol	75	6 645 745	7 685 150	7 371 259	6 735 767	5 786 288
Betaxolol	20	5 047 133	5 485 409	5 127 733	5 152 820	4 827 622
Bisoprolol	10	107 745 486	160 322 632	192 410 698	211 277 974	217 455 876
Nebivolol	5	30 297 855	37 305 766	40 070 993	45 722 034	49 555 353
Carvedilol	37,5	14 209 728	21 552 204	29 042 947	34 317 374	36 697 503

Table.1. Consumption patterns of beta-blockers in Ukraine in 2016-2020, in DDD terms.

blocking agents group – carvedilol (C07GA02) are allowed for medical use in Ukraine.

Analytical retail sales data, provided by Ukrainian pharmaceutical market research system “PharmXplorer” of the company “Proxima Research” was used to determine the consumption patterns of beta-blockers in Ukraine, except temporarily occupied territories of Crimea, Luhansk and Donetsk regions. Consumption patterns were measured in DDD terms, which is in line with WHO Collaboration Centre of Drug statistics guidelines, for each beta-blocker in period from 2016 to 2020. The analysis included only beta-blockers with oral route of administration.

Esmolol was excluded from the study due to its parenteral route of administration. The consumption patterns of beta-blockers in Ukraine in 2016-2020, in DDD terms, are presented in table 1.

Using the data from table 1, indicators of annual growth of consumption in DDD terms, for each beta-blocker were calculated. Results of calculations are presented in table 2.

Analysis of the data from table 2 shows, that since 2017, among beta-blockers, that were included in the reimbursement list, there was a significant increase of consumption of bisoprolol and carvedilol, and their consumption was growing throughout the period of 2018-2020. Data from ta-

Table 2.

Annual growth of consumption of beta-blockers in Ukraine, in DDD terms, in period 2017-2020.

№	INN	Annual growth of consumption per year, in DDDs, and in %.			
		2017	2018	2019	2020
1	Propranolol	-146 773 (-2,47%)	-475 660 (-8,72%)	302 519 (+5,25%)	-630 167 (-12,29%)
2	Sotalol	469 868 (22,29%)	55 675 (2,57%)	369 127 (14,57%)	336 937 (11,74%)
3	Metoprolol	2 086 547 (12,15%)	-832 498 (-5,09%)	-64 613 (-0,40%)	-767 806 (-4,95%)
4	Atenolol	1 039 405 (13,52%)	-313 891 (4,26%)	-635 492 (-9,43%)	-949 480 (-16,41%)
5	Betaxolol	438 276 (7,99%)	-357 677 (-6,98%)	25 087 (0,49%)	-325 197 (-6,74%)
6	Bisoprolol	52 577 146 (32,79%)	32 088 066 (16,68%)	18 867 276 (8,93%)	6 177 902 (2,84%)
7	Nebivolol	7 007 910 (18,79%)	2 765 227 (6,90%)	5 651 041 (12,36%)	38 33 319 (7,74%)
8	Carvedilol	7 342 476 (34,07%)	7 490 743 (25,79%)	5 274 427 (15,37%)	2 380 129 (6,49%)

ble 2 also indicates a decrease in consumption of metoprolol and atenolol in period of 2018-2020, despite the fact, that these beta-blockers were also included in the reimbursement list in Ukraine. Among the beta-blockers, that were not included in the reimbursement list in Ukraine, a growth of consumption of nebivolol and sotalol was observed in 2017-2020, and consumption of propranolol was decreasing, except the period of year 2019. Consumption of betaxolol increased only in 2017, but throughout the period of 2018-2020 the consumption had a general decreasing trend.

Guidelines for ATC classification and DDD assignment (*WHO, 2021*) estimate, that the indicator DDD/1000 inhabitants/day is useful in drug utilization research for medicines, which are used to treat chronic medical conditions, like CVD. Given the fact, that this study analyses the medicines, that are used to treat adults, the calculation of indicators DDD/1000 inhabitants/day was based on official data of adult population in Ukraine. According to the State Statistics Center of Ukraine (*Державна служба статистики України, 2022*), the adult population of Ukraine in 2016 was 34 888 086 people, in 2017 – 34 703 383, in 2018 – 34 505 664, and in 2019 and 2020 – 34 301 355 and 34 078 945 adults respectfully. Using this data, the calculations of DDD/1000 inhabitant/day indicators for each beta-blocker were performed. The results of calculations are presented in table 3.

Analysis of the results of calculations shows, that among beta-blockers, that were included in the reimbursement list, the positive dynamic of indicators was among bisoprolol and carvedilol,

and indicators of metoprolol and atenolol had insignificant changes. Among beta-blockers that were not included in the reimbursement list, the indicators of DDD/1000 inhabitant/day were growing for nebivolol, and to a lesser extent, for sotalol, but indicators for propranolol and betaxolol had minor changes, which indicates a stable adherence among patients to these medicines, considering their effectiveness and safety.

Conclusions

Reimbursement program “Affordable medicines” had a positive impact on consumption of beta-blockers in period from 2017 to 2020 in Ukraine, mostly of bisoprolol and carvedilol, by increasing their affordability. It is also worth noting, that the reimbursement program did not have a negative impact on consumption of beta-blockers, that were not included in the reimbursement list, and did not cause a redistribution of consumption of beta-blockers, that could be influenced by the patient’s refusal to consume beta-blockers, that are not reimbursed, and make a switch to consume beta-blockers, that are included in the reimbursement list. This indicates the need to update and include other beta-blockers the reimbursement list in Ukraine, which is supported by the data of their stable use among patients.

Financing

This study did not obtain any external funding or financial support.

Conflict of interests

Authors have no conflict of interest to declare.

Consent to publication

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

Table 3.

DDD/1000 inhabitants/day indicators for beta-blocker in Ukraine in period from 2016 till 2020.

№	INN	2016	2017	2018	2019	2020
1	Propranolol	0,48	0,43	0,43	0,46	0,41
2	Sotalol	0,13	0,15	0,17	0,20	0,23
3	Metoprolol	1,18	1,26	1,30	1,30	1,25
4	Atenolol	0,52	0,56	0,59	0,54	0,47
5	Betaxolol	0,40	0,40	0,41	0,41	0,39
6	Bisoprolol	8,46	11,74	15,28	16,88	17,48
7	Nebivolol	2,38	2,73	3,18	3,65	3,98
8	Carvedilol	1,12	1,58	2,31	2,74	2,95

ORCID ID and Authors contribution [0000-0002-5083-7218](https://orcid.org/0000-0002-5083-7218) (A,D,E,F) Sholoiko
[0000-0002-2088-0645](https://orcid.org/0000-0002-2088-0645) (A,B,C,D) Gonchar Natalia
Anton

REFERENCES

- Murray, C. J. L., Aravkin, A. Y., Zheng, P., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abbasi-Kangevari, M., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Abdollahi, M., Abdollahpour, I., Abegaz, K. H., Abolhassani, H., Aboyans, V., Abreu, L. G., Abrigo, M. R. M., Abualhasan, A., Abu-Raddad, L. J., Abushouk, A. I., Adabi, M., . . . Lim, S. S. (2020). Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*, 396(10258), 1223–1249. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30752-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30752-2)
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., . . . Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Husain, M. J., Datta, B. K., Kostova, D., Joseph, K. T., Asma, S., Richter, P., Jaffe, M. G., & Kishore, S. P. (2020). Access to Cardiovascular Disease and Hypertension Medicines in Developing Countries: An Analysis of Essential Medicine Lists, Price, Availability, and Affordability. *Journal of the American Heart Association*, 9(9). <https://doi.org/10.1161/jaha.119.015302>
- Zaprutko, T., Kopciuch, D., Kus, K., Merks, P., Nowicka, M., Augustyniak, I., & Nowakowska, E. (2017). Affordability of medicines in the European Union. *PLOS ONE*, 12(2), e0172753. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172753>
- Sarayani, A., Rashidian, A., & Gholami, K. (2014). Low utilisation of diabetes medicines in Iran, despite their affordability (2000–2012): a time-series and benchmarking study. *BMJ Open*, 4(10), e005859. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005859>
- Mitkova Z, Petrova G. Utilization, Cost, and Affordability of Antihypertensive Therapy in Bulgaria. *Iran J Pharm Res*. 2021 Spring;20(2):403-416. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.113660.14418>
- Cutler, R. L., Fernandez-Llimos, F., Frommer, M., Benrimoj, C., & Garcia-Cardenas, V. (2018). Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*, 8(1), e016982. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016982>
- Vogler, Sabine & Haasis, Manuel & Dedet, Guillaume & Lam, Janice & Pedersen, Hanne. (2018). Medicines Reimbursement Policies in Europe.
- Fekadu, G., Bekele, F., Bekele, K., Hanbisa, S., Belay, G., & Maqbool, M. (2020). Drug Use Evaluation of Beta-Blockers in Medical Wards of Nedjo General Hospital, Western Ethiopia. *Cardiovascular Therapeutics*, 2020, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/2509875>
- Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J. M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C. H., Desormais, I., di Angelantonio, E., Franco, O. H., Halvorsen, S., Hobbs, F. D. R., Hollander, M., . . . Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
- Huz, V. S., Zaliska, O. M., & Maksymovych, N. M. (2020). Retrospective analysis of prescriptions for the treatment of cardiovascular diseases in the program «Affordable medicines» on the example of a pharmacy. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 3, 69–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.07>
- Piniashko, O., Zaliska, O., & Ilyk, R. (2018). Reimbursement Decision-Making in Ukraine: Current and Future Directions. *Value in Health*, 21, S107. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.04.728>
- Olga, G., & Babar, Z. U. D. (2020). Access and Use of Medicines in Ukraine. *Global Pharmaceutical Policy*, 247–260. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2724-1_9
- Zaliska, O., Huz, V., & Maksymovych, N. (2020). PDG42 Reimbursement Program «Affordable Medicines» in Ukraine: Issues and Challenges. *Value in Health*, 23, S526. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.725>
- Doslidzhennia farmatsevychnoho rynku Ukrainy “PharmXplorer” kompanii “Proxima Research (2021). Available at: <https://pharmxplorer.com.ua>
- State register of medicines of Ukraine. (2021) State Expert Center of Ukraine. Available at: <https://pharmxplorer.com.ua>
- WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2022. Oslo, Norway, 2021 https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines
- Державна служба статистики України. (2022). Офіційна сторінка всеукраїнського перепису населення. Офіційна Сторінка Всеукраїнського Перепису Населення. Retrieved June 1, 2022, from <http://database.ukrcensus.gov.ua/>

Вплив програми реімбурсації «доступні ліки» на споживання лікарських засобів класу бета-блокаторів в Україні в 2017-2020 роках

Гончар Антон¹, Шолойко Наталія²

¹ Аспірант кафедри організації та економіки фармації, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Канд.фарм.наук, доцент кафедри організації та економіки фармації, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Gonchar Anton

E-mail: anton.a.gonchar@gmail.com

Анотація: в статті представлено результати дослідження впливу програми відшкодування вартості лікарських засобів «Доступні ліки» в Україні, на споживання лікарських засобів класу бета-блокаторів для лікування серцево-судинних захворювань. Аналіз проводився на основі аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку України «PharmXplorer» компанії «Проксіма Рісерч» з урахуванням чинної нормативно-правової бази. Встановлено, що у 2021 році в Україні дозволено до медичного застосування (zareєстровано) за міжнародною непатентованою назвою (МНН) 2 неселективних бета-блокатори, 6 селективних бета-блокаторів та 1 бета-блокатор класу блокаторів α - і β -адренорецепторів. З початку дії державної програми «Доступні ліки» (квітень 2017 року) до переліку лікарських засобів, що підлягають відшкодуванню було включено лише 4 бета-блокатори. Аналіз структури споживання проводився за показником добової дози лікарського засобу (defined daily dose, DDD) та було встановлено, що лікарські засоби бісопрололу були лідером в споживанні серед всіх бета-блокаторів в період з 2016 по 2020 роки. Виявлено, що серед бета-блокаторів, вартість яких підлягали відшкодуванню, відзначався значний щорічний приріст у споживанні бісопрололу та карведилолу, а збільшення використання препаратів на основі метопрололу та атенололу відзначалось лише в перший рік функціонування програми «Доступні ліки», та починаючи з 2018 року відбувалось подальше щорічне зниженням споживання цієї групи бета-блокаторів. Серед бета-блокаторів, вартість яких не підлягала відшкодуванню, збільшення щорічного приросту споживання відмічалось лише у препаратів небіволулу та соталолу. Було розраховано показник DDD/1000 мешканців/на день. Виявилось, що найбільшим цим показником протягом всіх років був у препаратів бісопрололу – 8,46 в 2016 році; 11,74 в 2017; 15,28 в 2018 ; 16,88 та 17,48 в 2019 та 2020 роках відповідно. Зростання цього показника може свідчити про позитивний вплив програми «Доступні ліки» на споживання препаратів бісопрололу та їх доступність для населення України в 2017-2020 роках.

Ключові слова: бета-блокатор, серцево-судинні препарати, споживання ліків, фармакоепідеміологія, реімбурсація, стимулювання.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

UDC: 618.3-06:616.155.194:577.118
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.19-28](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.19-28)

Received: June 26, 2022

Accepted: August 15, 2022

Залізодефіцитна анемія під час вагітності та наслідки, пов'язані з нею

Шуміліна Тетяна¹, Цмур Ольга²

¹ Студент, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

² Кафедра акушерства та гінекології, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: tetyana2001t@gmail.com

Анотація: у статті узагальнено аргументи та контраргументи в рамках наукової дискусії щодо питання механізмів розвитку залізодефіцитної анемії. Основна мета цього дослідження це узагальнення інформації про вплив залізодефіцитної анемії під час вагітності та наслідків, пов'язаних з нею. Завдяки детальному вивченню літературних джерел, їхній систематизації та підходів до вирішення проблеми, було виявлено, що антенатальна анемія є фактором ризику материнської та перинатальної смертності, передчасних пологів, новонароджених з низькою масою тіла та післяпологових кровотеч. Анемія матері також може бути пов'язана з поганими результатами розвитку нервової системи дитини. Останні досягнення системного та плацентарного гомеостазу заліза можуть покращити терапевтичну ефективність шляхом зміни дози та частоти перорального прийому заліза. А внутрішньовенне введення заліза є безпечним засобом для швидкої корекції анемії матері. Актуальність дослідження даної патології полягає в тому, що вона багато в чому визначає перинатальну та материнську захворюваність. Однак, на сьогодні немає чіткого уявлення про особливості молекулярних та судинних механізмів залізодефіцитної анемії, тому це призводить до суперечностей у лікуванні таких вагітних жінок, що перешкоджає своєчасному, адекватному лікуванню та профілактиці. У дослідженні були використані методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, семантичного групування, а також порівняльного підходу та синтезу відносно питань нових досліджень по особливостям механізмів розвитку залізодефіцитної анемії, гомеостазу заліза та поточних визначень ЗДА під час вагітності, несприятливі наслідки для матері та новонародженого, пов'язані з анемією, а також останні рекомендації щодо лікування ЗДА під час вагітності та післяпологового періоду. Офіційні документи, знайдені на веб-сайтах, були проаналізовані, а відповідна інформація згрупована та порівняна. В статті представлено результати досліджень, які засвідчили, що залізо відіграє ключову роль у нормальному і патологічному перебігу вагітності та впливає на розвиток новонародженого. Поглинання і метаболізм заліза суворо регулюються, і повне вивчення метаболізму заліза під час вагітності представляє інтерес для запобігання ускладнень у матері та плода. У цій роботі підкреслюється необхідність раннього виявлення дефіциту заліза. Крім того, є важливим лікувати дефіцит для забезпечення оптимального розвитку новонароджених. Наразі такі заходи, як пероральне або внутрішньовенне введення заліза, схоже, не працюють у масштабах, необхідних для досягнення цілей ВООЗ знизити поширеність анемії у жінок репродуктивного віку на 50%. Частково це може бути пов'язано з невизначеністю щодо того, як найкраще

досліджувати, запобігати та лікувати материнську анемію. Розвиток нашого розуміння фізіології заліза привів до можливості значного покращення шляхом зміни стратегії дозування перорального заліза. Нові лабораторні показники заліза, такі як гепсидин, можуть в кінцевому підсумку допомогти керувати терапією дефіциту заліза, але нещодавнє дослідження не виявило жодної переваги від використання підходу скринінгу та лікування на основі гепсидину в порівнянні з рекомендованою схемою ВООЗ. Тому необхідні подальші дослідження щодо результатів, орієнтованих на пацієнта та економічної ефективності. Результати проведеного дослідження можуть бути корисними для лікарів первинної ланки, гінекологів, терапевтів.

Ключові слова: анемія, вагітність, залізодефіцитна анемія, залізо, гепсидин.

Вступ

Залізодефіцитна анемія є глобальною проблемою здоров'я, від якої особливо страждають вагітні жінки. Велике когортне дослідження у Великобританії повідомило, що 46% жінок у певний момент вагітності мали анемію. (Nair, M., Knight, M., Robinson, S., Nelson-Piercy, C., Stanworth, S. J., & Churchill, D., 2018). Під час вагітності потреби в залізі збільшуються і на них впливає гепсидин, головний регулятор гомеостазу заліза. Тривалий тягар материнської анемії свідчить про те, що стратегії добавок заліза, що застосовуються в даний час, є неоптимальними.

Залізо є важливим елементом, необхідним майже всім організмам через незамінну роль, яку воно відіграє в таких процесах, як синтез ДНК, ріст і диференціація клітин, імунітет, функція мітохондрій та реакції на гіпоксію (Erlandsson, L., Masoumi, Z., Hansson, L. R., & Hansson, S. R., 2021). Потреба в залізі збільшується приблизно в 10 разів під час вагітності з 0,8 мг/добу в першому триместрі до 7,5 мг/добу в третьому триместрі, щоб підтримувати збільшення маси еритроцитів у матері, підтримувати ріст плаценти та плода, забезпечувати крововтрати під час пологів.

Плацента потребує близько 90 мг заліза і транспортує приблизно 270 мг заліза до плода протягом вагітності. (Benson, C. S., Shah, A., Frise, M. C., & Frise, C. J., 2021).

Системний гомеостаз заліза контролюється гепсидином – пептидним гормоном, який виробляється переважно в печінці і виводиться нирками. Гепсидин регулює активність феропортину-єдиного транспортного білка заліза ссавців. (Sangkhue, V., Fisher, A. L., Wong, S., Koenig, M. D., Tussing-Humphreys, L., Chu, A., Lelić, M., Ganz, T., & Nemeth, E.,

2020). Феропортин доставляє збережене, дієтичне або перероблене залізо в плазму крові та експресується у всіх ділянках, які беруть участь у залізо-плазмовому обміні, включаючи базолатеральну мембрану ентероцитів дванадцятипалої кишки, макрофаги, гепатоцити та базальну поверхню плацентарних синцитіотрофобластів, звернену до кровообігу плода. У кожному з цих місць гепсидин викликає внутрішньоклітинну деградацію феропортину, тим самим запобігаючи експорту заліза в плазму крові (рис. 1). Зміни рівня гепсидину можуть призвести до швидких коливань концентрації заліза в плазмі крові.

Експресія гепсидину збільшується у відповідь на запалення, інфекцію, злоякісні новоутворення та перевантаження залізом. Опосередкована гепсидином деградація феропортину призводить до того, що залізо затримується в макрофагах і ентероцитах дванадцятипалої кишки і, отже, недоступне для тих тканин, які цього потребують. Пригнічення всмоктування заліза дванадцятипалою кишкою, відоме як «блок гепсидину», що може пояснити чому пероральне залізо неефективне при запальних станах. Виділення гепсидину знижене при залізодефіцитній анемії та гіпоксемії.

Мета

Оцінити вплив залізодефіцитної анемії під час вагітності та наслідків, пов'язаних з нею. Розглянути плацентарний і фетальний гомеостаз заліза та гепсидину, їхню роль у нормальному і патологічному перебігу вагітності, вплив на розвиток новонародженого. Упродовж огляду ми коротко представимо фактори ризику розвитку залізодефіцитної анемії під час вагітності, а потім наслідки, пов'язані з анемією матері для плода та новонародже-

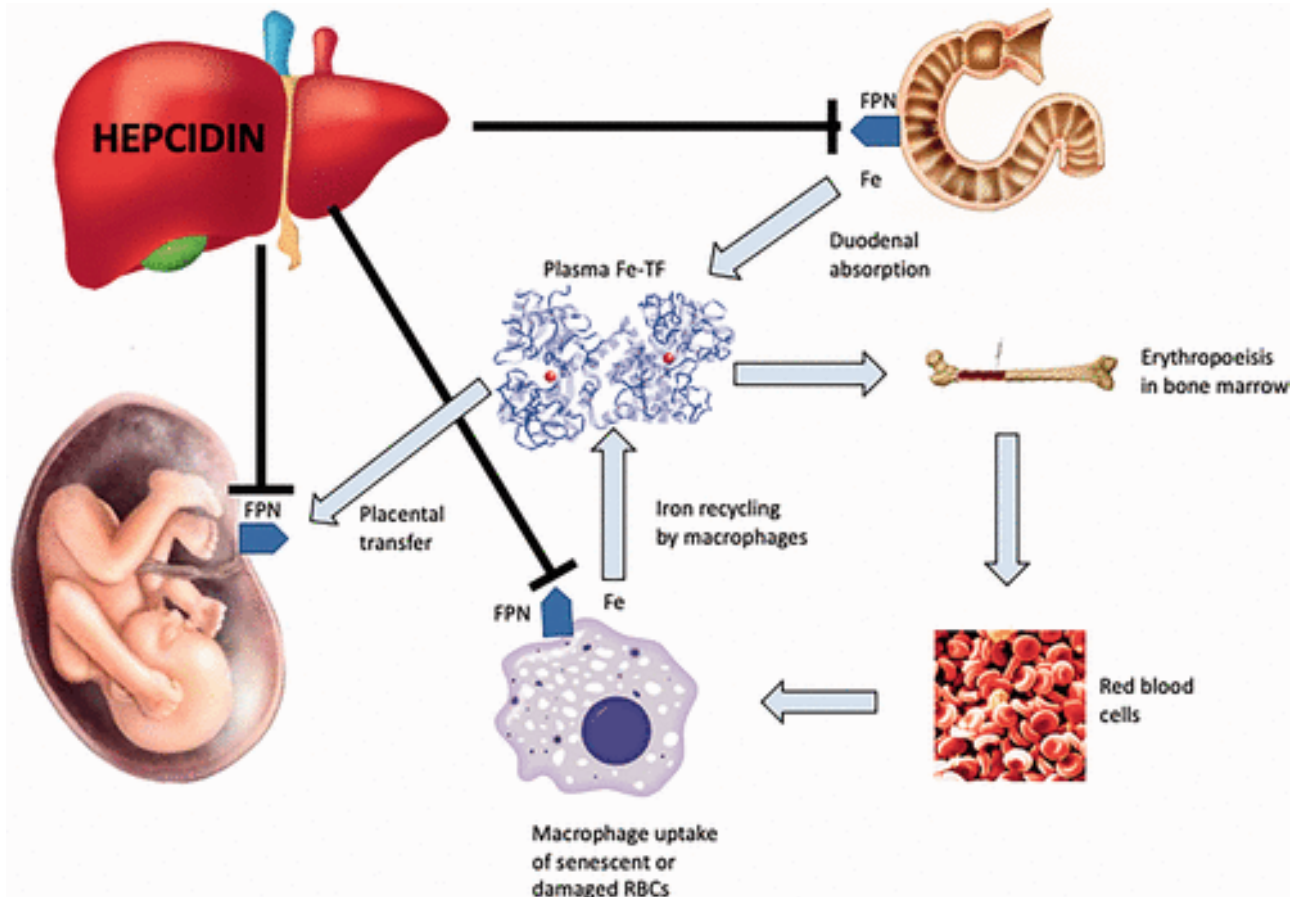


Рис. 1. Взаємодія гепсидин-феропортину та основні системні шляхи заліза. Експресія гепсидину призводить до деградації феропортину, що погіршує вивільнення заліза з макрофагів і ентероцитів дванадцятипалої кишки. Зниження рівня гепсидину під час вагітності збільшує доступність заліза для плацентарного перенесення. Fe-TF: залізо-трансферин; FPN: феропортин; RBC: червоні кров'яні клітини.

ного. І зрештою, ми розглянемо, як ідентифікація судинних та молекулярних механізмів може допомогти розробити нові підходи для виявлення та лікування ЗДА.

Методи

У дослідженні були використані методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, семантичного групування, а також порівняльного підходу та синтезу відносно питань нових досліджень по особливостях механізмів розвитку залізодефіцитної анемії, гомеостазу заліза та поточних визначень ЗДА під час вагітності, несприятливі наслідки для матері та новонародженого, пов'язані з анемією, а також останні рекомендації щодо лікування ЗДА під час вагітності та післяпологового періоду. Офіційні документи, знайдені на веб-сайтах, були проаналізовані, а відповідна інформація згрупована та порівняна.

Результати

При нормальній вагітності гепсидин збільшується в першому триместрі порівняно з невагітними, але потім знижується у другому та третьому триместрі. Вважається, що ця закономірність сприяє підвищенню поглинання харчового заліза та вивільненню заліза з запасів. Однак механізм, що лежить в основі пригнічення гепсидину у матері під час прогресування вагітності, досі невідомий. Розвиток ЗДА може бути ключовою рушійною силою, хоча низькі концентрації гепсидину відзначаються навіть у жінок, які мають достатню кількість заліза під час вагітності.

Плацентарний і фетальний гомеостаз заліза. Основна частина перенесення заліза до плода відбувається протягом третього триместру, що збігається з періодом найнижчого виділення гепсидину.

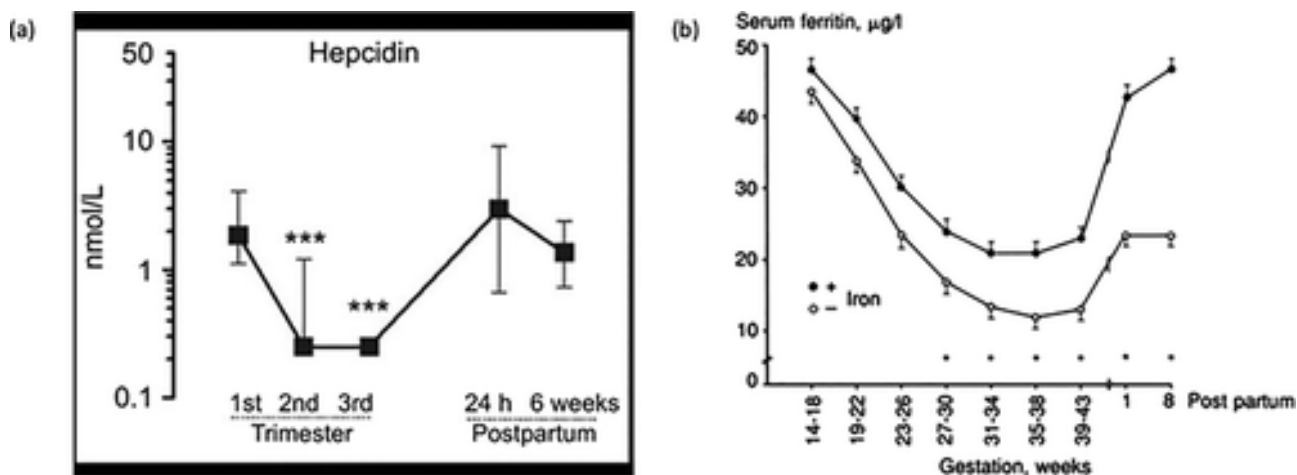


Рис. 2. Зміни концентрацій гепсидину та феритину в сироватці крові під час вагітності та після пологів.

- (a)-Середня концентрація гепсидину в сироватці крові у 31 жінки під час вагітності та після пологів.
(b)-Середнє геометричне значення концентрації феритину в сироватці крові під час вагітності у жінок, які отримували пероральні добавки заліза (заповнені кола; n=63) порівняно з контролем (розкриті кола; n=57). (O'Brien K. O., 2022).

Залізо зв'язується з трансферинном у материнському кровообігу і поглинається рецептором трансферину, розташованим на апікальній мембрані синцитіотрофобласта. Цей комплекс потім ендцитозується і в кінцевому підсумку експортується до базальної поверхні синцитіотрофобластів, де через феропортин залізо потрапляє в кровообіг плода.

Відносно мало відомо про фетальний гепсидин та реакції материнсько-плацентарно-фетального комплексу на зміни заліза у матері.

Нещодавнє дослідження, яке оцінювало механізми на мишачих *in vitro* трофобластних моделях з важкою ЗДА, виявило несподівану відповідь, яка віддавала перевагу затримці заліза в плаценті над перенесенням заліза плодом. Ця реакція може мати еволюційну користь для захисту залізо залежних плацентарних процесів і може забезпечити загальну користь для плода, незважаючи на зменшення доступності заліза у плода. (Sangkhae, V., Fisher, A. L., Wong, S., Koenig, M. D., Tussing-Humphreys, L., Chu, A., Lelić, M., Ganz, T., & Nemeth, E., 2020). Ця робота також припускає, що плід може бути не в змозі компенсувати материнський дефіцит заліза шляхом збільшення його плацентарного перенесення.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила анемію під час вагітності

як концентрацію Hb менше ніж 110 г/л незалежно від триместру, але визнає, що Hb може фізіологічно знизитися приблизно на 5 г/л протягом другого триместру. (Churchill, D., Nair, M., Stanworth, S. J., & Knight, M., 2019). Це пов'язано зі збільшенням об'єму плазми на ~50%, що непропорційно супутньому на ~25% збільшення маси еритроцитів.

Визначення ВООЗ було поставлено під сумнів, оскільки воно впливає з досліджень, проведених у 1950-х і 1960-х роках, які не включали вагітних і використовували нині замінені методи для вимірювання Hb. Нещодавні дані також поставили під сумнів достовірність цифри 5 г/л. Однак, велике багатоетнічне дослідження за участю 7054 вагітних жінок виявило, що зниження гемоглобіну було приблизно на 14 г/л, або на 11% від значення в першому триместрі. (Daru, J., Sobhy, S., & Pavord, S., 2019).

В останніх рекомендаціях Британського комітету з стандартів у гематології (BCSH) щодо лікування ЗДА визначено анемію як Hb менше 110 г/л у першому триместрі, менше 105 г/л у другому та третьому триместрі та менше ніж 100 г/л у післяпологовий період. (Pavord, S., Daru, J., Prasannan, N., Robinson, S., Stanworth, S., Girling, J., & BSH Committee, 2020).

Рекомендується регулярно вимірювати Hb під час первинної консультації з медичним

працівником у першому триместрі та приблизно на 28 тижні вагітності. Хоча ці терміни не підтверджуються високоякісними доказами.

Більшість запасів заліза розташовані в печінці, зв'язані з білком феритином. Найпоширеніший тест на рівень заліза, сироватковий феритин, забезпечує зручний вимір запасу заліза. Поточні рекомендації BCSH рекомендують використовувати феритин менше 30 мкг/л для діагностики ЗДА під час вагітності, але це не є єдиним у всьому світі. Феритин є білком гострої фази. Він навіть може бути підвищений в результаті самої вагітності, але низький феритин майже завжди вказує на ЗДА. На сьогоднішній день не проводилося жодних високоякісних досліджень для виявлення специфічних для вагітності порогів феритину.

Більшість досліджень з іншими біомаркерами заліза, такими як насичення трансферину, розчинний рецептор трансферину, вміст Hb в ретикулоцитах, середня концентрація Hb в клітинах і гепсидин, отримано від невагітних жінок. Досвід вагітності значною мірою обмежується дослідницькими цілями. (Shah, A., Chester-Jones, M., Dutton, S. J., Marian, I. R., Barber, V. S., Griffith, D. M., Singleton, J., Wray, K., James, T., Drakesmith, H., Robbins, P. A., Frise, M. C., Young, J. D., Walsh, T. S., McKechnie, S. R., Stanworth, S. J., & INTACT Investigators, 2022).

Наслідки, пов'язані з анемією матері. Клінічні ознаки і симптоми ЗДА: втома, блідість, кутовий хейліт, слабкість, серцебиття, задишка, дратівливість, погана концентрація, холодні кінцівки.

Останні дослідження продемонстрували зв'язок між материнською анемією та смертністю, причому одне дослідження продемонструвало лінійне збільшення материнської смертності на 29% із кожним зниженням материнського Hb на 10 г/л. (McClure, E. M., Saleem, S., Goudar, S. S., Tikmani, S. S., Dhaded, S. M., Hwang, K., Guruprasad, G., Shobha, D., Sarvamangala, B., Yogeshkumar, S., Somannavar, M. S., Roujani, S., Reza, S., Raza, J., Yasmin, H., Aceituno, A., Parlberg, L., Kim, J., Bann, C. M., Silver, R. M., ... PURPOSE Study Group, 2022).

Ще одне дослідження повідомило, що важка анемія, яка визначається як Hb < 70 г/л під час вагітності або після пологів, подвоює ри-

зик смерті. (Shi, H., Chen, L., Wang, Y., Sun, M., Guo, Y., Ma, S., Wang, X., Jiang, H., Wang, X., Lu, J., Ge, L., Dong, S., Zhuang, Y., Zhao, Y., Wei, Y., Ma, X., & Qiao, J., 2022).

Анемія підвищує ризик розвитку післяпологової кровотечі. Велике двоцентрове дослідження у Великобританії показало, що у 62% жінок з Hb < 85 г/л розвинулась післяпологова кровотеча, а у 26% – важка (більше 1500 мл) післяпологова кровотеча. (Brenner, A., Roberts, I., Balogun, E., Bello, F. A., Chaudhri, R., Fleming, C., Javaid, K., Kayani, A., Lubeya, M. K., Mansukhani, R., Olayemi, O., Prowse, D., Vwalika, B., & Shakur-Still, H., 2022).

Час вимірювання Hb не завжди зрозумілий, і тому важко визначити, чи призвела післяпологова кровотеча до тяжкої анемії, чи тяжка анемія під час вагітності підвищила ризик післяпологової кровотечі. Крім того, незважаючи на спроби контролювати численні показники, такі як кровотеча, сепсис та госпіталізація в реанімацію, можливо, існує більш слабкий зв'язок між анемією та негативними наслідками для матері.

Післяпологову анемію пов'язують з депресією, втомою, порушенням лактації та раннім припиненням годування груддю. Дослідження післяпологової терапії залізом продемонстрували покращення рівня гемоглобіну та концентрації феритину в сироватці крові. (Sultan, P., Vamroe, S., Shah, R., Guo, N., Estes, J., Stave, C., Goodnough, L. T., Halpern, S., & Butwick, 23 A. J., 2019).

Наслідки для плода та новонародженого

ЗДА матері є визнаним фактором ризику передчасних пологів, низької маси тіла при народженні та немовлят малого для гестаційного віку (SGA).

Дослідження «Здоров'я судин дитини та рівень заліза під час вагітності» (BABY VIP) показало, що ЗДА в матері в першому триместрі пов'язана з подвійним збільшенням ризику народження плода з SGA. Кожні 10 г/л зниження Hb матері до 20 тижнів вагітності було пов'язано з 30% збільшенням відносного ризику SGA.

Систематичний огляд 48 рандомізованих контрольованих досліджень (всього 17793 жінки) та 44 когортних досліджень (всього 1851682 жінки) показав, що прийом препаратів заліза привів до помірного збільшення

маси тіла при народженні (Середньозважена різниця 41–69 г) із невелике зниження ризику народження дитини з низькою вагою. Не було доказів впливу на тривалість вагітності, передчасні пологи або SGA немовлят.

Велике багатоетнічне когортне дослідження у Великобританії, яке оцінювало понад 14 000 вагітних жінок, виявило, що жінки з $Hb < 100$ г/л мали втричі збільшений ризик перинатальної смерті та п'ятикратний ризик мертвонародженості, порівняно з жінками, які мали $Hb > 110$ г/л. (Nair, M., Knight, M., Robinson, S., Nelson-Piercy, C., Stanworth, S. J., & Churchill, D., 2018) Автори контролювали численні чинники, зокрема, старший вік матері, етнічну приналежність, індекс маси тіла, куріння та ряд супутніх захворювань.

Зростає інтерес до впливу материнської ідентифікації на мозок і когнітивний розвиток новонародженого. Ріст мозку плода швидко прискорюється в останньому триместрі і триває протягом перших 2 років після народження, до кінця якого загальний об'єм мозку досягає 80–90 % об'єму дорослого. Залізо залежні процеси, що відбуваються в цей період, включають нейротрансмісію, мієлінізацію та розвиток гіпокампу. Було показано, що ЗДА змінює експресію генів, важливих за розвиток та функціонування гіпокампу. (Barks, A. K., Liu, S. X., Georgieff, M. K., Hallstrom, T. C., & Tran, P. V., 2021). Було доведено, що немовлята з ознаками внутрішньоутробного розвитку мають аномальне нервово дозрівання, погану пам'ять, змінені взаємодії з близькими та підвищену частоту аномальних неврологічних рефлексів.

Низький рівень феритину у внутрішньоутробному періоді також пов'язують з нижчим

IQ, погіршенням мовних здібностей та гіршою працездатністю.

Дослідження щодо впливу добавок заліза дали неоднозначні результати. В одному дослідженні, проведеному в Непалі, пренатальний прийом добавок заліза жінкам з високим ризиком розвитку ІД призвів до покращення інтелектуальних здібностей та дрібної моторики у віці 7–9 років. Проте в інших дослідженнях вплив добавок заліза на дітей, чії матері мали ЗДА, був менш чітким, яке означає, що терміни втручання мають вирішальне значення. (Athe, R., Dwivedi, R., Pati, S., Mazumder, A., & Banset, U., 2020). Раннє введення заліза під час антенатального періоду необхідне для сприятливого впливу на мозок, який розвивається.

Ретельний анамнез необхідний для виявлення жінок з ризиком розвитку із ЗДА або без анемії (Таблиця 2). Усім жінкам слід запропонувати поради щодо дієти, хоча цього завжди недостатньо, щоб виправити встановлений чинник. Залізо з їжею поглинається у двох формах – негемове (неорганічне) залізо та залізо, пов'язане з гемом. Негемове залізо існує переважно у формі окисленого тривалентного заліза (Fe^{3+}), і для ефективного поглинання його необхідно відновити до заліза (Fe^{2+}). (Pavord, S., Daru, J., Prasannan, N., Robinson, S., Stanworth, S., Girling, J., & BSH Committee, 2020).

М'ясо, риба та птиця є багатими джерелами гемового заліза, яке засвоюється набагато легше, ніж негемове. Негемове залізо переважно отримують з рослинної їжі, де воно утворюється в нерозчинних формах, що значно сприяє високій поширеності ЗДА, що спостерігається серед вегетеріанців. Одночасне вживання віт. С значно збільшує поглинання заліза з негемових джерел.

Табл. 1. Фактори ризику розвитку залізодефіцитної анемії під час вагітності

Фактори способу життя	<ul style="list-style-type: none">• Вегетаріанська або веганська дієта• Дієти з низьким вмістом гемату заліза або високим вмістом речовин, що погіршують засвоєння заліза
Фактори пацієнта	<ul style="list-style-type: none">• Попередня анемія• Мальабсорбційні стани (напр, запальні захворювання кишечника, целиакія)• Наявна гемоглобінопатія
Акушерські фактори	<ul style="list-style-type: none">• Багатоплідна вагітність• Високий ризик кровотечі під час вагітності або під час пологів• Короткий інтервал між вагітністю (менше 1 року)

Пероральне залізо є ефективним, дешевим і безпечним способом лікування ІД. Великий систематичний огляд, який обговорювався раніше, показав, що пренатальне залізо збільшує материнський Hb в середньому на 46 г/л. Сучасні рекомендації щодо вагітності рекомендують 40–80 мг елементарного перорального заліза один раз на день щоранку (Pavord, S., Daru, J., Prasannan, N., Robinson, S., Stanworth, S., Girling, J., & BSH Committee, 2020), що відрізняється від попередніх рекомендацій, які рекомендують 100–200 мг на добу. Рекомендації ВООЗ щодо допологового догляду для позитивного перебігу вагітності рекомендують 30–60 мг перорального заліза один раз на добу або періодичні дози 120 мг, якщо щоденне прийом заліза неприйнятний через побічні ефекти. Оскільки рівень гепсидину також найнижчий вранці, рекомендується приймати дозування в цей час.

Внутрішньовенне застосування заліза слід розглядати з другого триместру жінкам з підтвердженим ЗДА, які не реагують на пероральне залізо або не переносять його. Враховуючи близькість до пологів, також слід розглянути для жінок, які з'явилися після 34 тижнів вагітності з Hb < 100 г/л. (Pavord, S., Daru, J., Prasannan, N., Robinson, S., Stanworth, S., Girling, J., & BSH Committee, 2020). Недавні систематичні дослідження показали, що внутрішньовенне введення заліза більш ефективно для підвищення рівня Hb і феритину під час пологів у порівнянні з пероральними добавками заліза; внутрішньовенна терапія також асоціюється з меншою кількістю побічних лікарських реакцій. (Lewkowitz, A. K., Gupta, A., Simon, L., Sabol, B. A., Stoll, C., Cooke, E., Rampersad, R. A., & Tuuli, M. G., 2019). Внутрішньовенне введення заліза також пов'язане з більшою вагою новонародженого при народженні. Воно є значно дорожчим, ніж пероральне залізо, навіть без урахування витрат на введення. (Qassim, A., Grivell, R. M., Henry, A., Kidson-Gerber, G., Shand, A., & Grzeskowiak, L. E., 2019).

Жінки, які починають пологи із ЗДА, мають підвищений ризик післяпологової кровотечі та мають менші запаси заліза для підтримки компенсаторного еритропоезу після значної крововтрати.

Відповідне лікування ЗДА в антенатальному періоді знижує ймовірність розвитку післяпологової анемії. Сучасні рекомендації рекомендують вимірювати Hb протягом 48 годин після пологів у жінок з некоригованою анемією в антенатальному періоді, крововтратою понад 500 мл або ознаками та симптомами, що вказують на анемію. Перорального прийому заліза може бути достатньо жінкам без активної кровотечі та безсимптомної або слабосимптомної анемії. Рекомендована добова доза - 40–80 мг елементарного заліза протягом 3 місяців. (Pavord, S., Daru, J., Prasannan, N., Robinson, S., Stanworth, S., Girling, J., & BSH Committee, 2020).

Жінкам, які потребують невідкладної корекції симптоматичної анемії, або тим, у кого є непереносимість перорального заліза, слід запропонувати внутрішньовенне введення заліза. Недавній систематичний огляд продемонстрував середнє покращення на 9 г/л через 6 тижнів після пологів у жінок, які отримували внутрішньовенне залізо, порівняно з пероральним. (Sultan, P., Vampoe, S., Shah, R., Guo, N., Estes, J., Stave, C., Goodnough, L. T., Halpern, S., & Butwick, A. J., 2019). Повідомляється, що частота анафілаксії у жінок, які отримували внутрішньовенне залізо, становила 0,6%. Деякі дослідження свідчать про те, що внутрішньовенне введення заліза може знизити показники втоми та депресії протягом 12 тижнів після пологів. (Güven, Z., Holm, C., Rosthoej, S., & Langhoff-Roos, J., 2020).

Алогенне переливання еритроцитів слід призначати жінкам із сильними активними кровотечами, неминучою серцевою недостатністю або симптомами анемії, що потребують невідкладної допомоги.

Обговорення та висновки

Дефіцит заліза залишається найпоширенішою причиною материнської анемії у всьому світі з шкідливими наслідками як для матері, так і для дитини. Це ретроспективне дослідження показало, що залізо відіграє ключову роль у нормальному і патологічному перебігу вагітності та впливає на розвиток новонародженого. Поглинання і метаболізм заліза суворо регулюються, і повне вивчення метаболізму заліза під час вагітності представляє інтерес для запобігання ускладнень у матері та плода.

У цій роботі підкреслюється необхідність раннього виявлення дефіциту заліза. Крім того, є важливим лікувати дефіцит для забезпечення оптимального розвитку новонароджених. Наразі такі заходи, як пероральне або внутрішньовенне введення заліза, схоже, не працюють у масштабах, необхідних для досягнення цілей ВООЗ знизити поширеність анемії у жінок репродуктивного віку на 50%. (Kanu, F. A., Hamner, H. C., Scanlon, K. S., & Sharma, A. J., 2022). Частково це може бути пов'язано з невизначеністю щодо того, як найкраще досліджувати, запобігати та лікувати материнську анемію. Розвиток нашого розуміння фізіології заліза привів до можливості значного покращення шляхом зміни стратегії дозування перорального заліза. Нові лабораторні показники заліза, такі як гепсидин, можуть в кінцевому підсумку допомогти керувати терапією дефіциту заліза, але нещодавнє дослідження не виявило жодної переваги від використання підходу скри-

нінгу та лікування на основі гепсидину в порівнянні з рекомендованою схемою ВООЗ. Тому необхідні подальші дослідження щодо результатів, орієнтованих на пацієнта та економічної ефективності.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

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

[0000-0001-5311-6136](https://orcid.org/0000-0001-5311-6136) (B, E, F) Tsmur Olga

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

- Athe, R., Dwivedi, R., Pati, S., Mazumder, A., & Banset, U. (2020). Meta-analysis approach on iron fortification and its effect on pregnancy and its outcome through randomized, controlled trials. *Journal of family medicine and primary care*, 9(2), 513–519. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_817_19
- Barks, A. K., Liu, S. X., Georgieff, M. K., Hallstrom, T. C., & Tran, P. V. (2021). Early-Life Iron Deficiency Anemia Programs the Hippocampal Epigenomic Landscape. *Nutrients*, 13(11), 3857. <https://doi.org/10.3390/nu13113857>
- Benson, C. S., Shah, A., Frise, M. C., & Frise, C. J. (2021). Iron deficiency anaemia in pregnancy: A contemporary review. *Obstetric medicine*, 14(2), 67–76. <https://doi.org/10.1177/1753495X20932426>
- Brenner, A., Roberts, I., Balogun, E., Bello, F. A., Chaudhri, R., Fleming, C., Javaid, K., Kayani, A., Lubeya, M. K., Mansukhani, R., Olayemi, O., Prowse, D., Vwalika, B., & Shakur-Still, H. (2022). Postpartum haemorrhage in anaemic women: assessing outcome measures for clinical trials. *Trials*, 23(1), 220. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06140-z>
- Churchill, D., Nair, M., Stanworth, S. J., & Knight, M. (2019). The change in haemoglobin concentration between the first and third trimesters of pregnancy: a population study. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 359. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2495-0>
- Daru, J., Sobhy, S., & Pavord, S. (2019). Revisiting the basis for haemoglobin screening in pregnancy. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, 31(6), 388–392. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000580>
- Erlandsson, L., Masoumi, Z., Hansson, L. R., & Hansson, S. R. (2021). The roles of free iron, heme, haemoglobin, and the scavenger proteins haemopexin and alpha-1-microglobulin in preeclampsia and fetal growth restriction. *Journal of internal medicine*, 290(5), 952–968. <https://doi.org/10.1111/joim.13349>
- Güven, Z., Holm, C., Rosthøj, S., & Langhoff-Roos, J. (2020). Association between blood loss at delivery and fatigue in the puerperium: a prospective longitudinal study. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 33(4), 606–611. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1498479>
- Kanu, F. A., Hamner, H. C., Scanlon, K. S., & Sharma, A. J. (2022). Anemia Among Pregnant Women Participating in the Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children - United States, 2008-2018. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 71(25), 813–819. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7125a1>
- Lewkowicz, A. K., Gupta, A., Simon, L., Sabol, B. A., Stoll, C., Cooke, E., Rampersad, R. A., & Tuuli, M. G. (2019). Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and

meta-analysis. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 39(4), 519–532. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0320-2>

McClure, E. M., Saleem, S., Goudar, S. S., Tikmani, S. S., Dhaded, S. M., Hwang, K., Guruprasad, G., Shobha, D., Sarvamangala, B., Yogeshkumar, S., Somannavar, M. S., Roujani, S., Reza, S., Raza, J., Yasmin, H., Aceituno, A., Parberg, L., Kim, J., Bann, C. M., Silver, R. M., ... PURPOSE Study Group (2022). The causes of stillbirths in south Asia: results from a prospective study in India and Pakistan (PURPOSE). *The Lancet. Global health*, 10(7), e970–e977. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00180-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00180-2)

Nair, M., Knight, M., Robinson, S., Nelson-Piercy, C., Stanworth, S. J., & Churchill, D. (2018). Pathways of association between maternal haemoglobin and stillbirth: path-analysis of maternity data from two hospitals in England. *BMJ open*, 8(4), e020149. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020149>

Qassim, A., Grivell, R. M., Henry, A., Kidson-Gerber, G., Shand, A., & Grzeskowiak, L. E. (2019). Intravenous or oral iron for treating iron deficiency anaemia during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *The Medical journal of Australia*, 211(8), 367–373. <https://doi.org/10.5694/mja2.50308>

O'Brien K. O. (2022). Maternal, fetal and placental regulation of placental iron trafficking. *Placenta*, 125, 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.12.018>

Pavord, S., Daru, J., Prasannan, N., Robinson, S., Stanworth, S., Girling, J., & BSH Committee (2020). UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *British journal of haematology*, 188(6), 819–830. <https://doi.org/10.1111/bjh.16221>

Sangkhae, V., Fisher, A. L., Wong, S., Koenig, M. D., Tussing-Humphreys, L., Chu, A., Lelić, M., Ganz, T., & Nemeth, E. (2020). Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *The Journal of clinical investigation*, 130(2), 625–640. <https://doi.org/10.1172/JCI127341>

Shah, A., Chester-Jones, M., Dutton, S. J., Marian, I. R., Barber, V. S., Griffith, D. M., Singleton, J., Wray, K., James, T., Drakesmith, H., Robbins, P. A., Frise, M. C., Young, J. D., Walsh, T. S., McKechnie, S. R., Stanworth, S. J., & INTACT Investigators (2022). Intravenous iron to treat anaemia following critical care: a multicentre feasibility randomised trial. *British journal of anaesthesia*, 128(2), 272–282. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.11.010>

Shi, H., Chen, L., Wang, Y., Sun, M., Guo, Y., Ma, S., Wang, X., Jiang, H., Wang, X., Lu, J., Ge, L., Dong, S., Zhuang, Y., Zhao, Y., Wei, Y., Ma, X., & Qiao, J. (2022). Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA network open*, 5(2), e2147046. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.47046>

Sultan, P., Bampoe, S., Shah, R., Guo, N., Estes, J., Stave, C., Goodnough, L. T., Halpern, S., & Butwick, A. J. (2019). Oral vs intravenous iron therapy for postpartum anemia: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(1), 19–29.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.016>

Iron deficiency anemia during pregnancy and consequences related to it

Shumilina Tetiana¹, Tsmur Olga²

¹Student, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

²Department of Obstetrics and Gynecology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: tetyana2001t@gmail.com

Annotation: the article summarizes the arguments and counterarguments in the scientific discussion on the mechanisms of iron deficiency anemia. The main purpose of this study is to summarize information on the effects of iron deficiency anemia during pregnancy and its consequences. Due to a detailed study of the literature, their systematization and approaches to solving the problem, it was found that antenatal anemia is a risk factor for maternal and perinatal mortality, premature birth, low birth weight infants and postpartum hemorrhage. Maternal anemia can also be associated with poor development of the baby's nervous system. Recent advances in systemic and placental iron homeo-

stasis may improve therapeutic efficacy by varying the dose and frequency of oral iron intake. And intravenous iron is a safe way to quickly correct maternal anemia. The relevance of the study of this pathology is that it largely determines the perinatal and maternal morbidity. However, today there is no clear idea of the features of the molecular and vascular mechanisms of iron deficiency anemia, so this leads to inconsistencies in the treatment of such pregnant women, which prevents timely, adequate treatment and prevention. The study used methods of bibliographic and content analysis of literature, semantic grouping, as well as a comparative approach and synthesis on new research on the mechanisms of iron deficiency anemia, iron homeostasis and current definitions of IDA during pregnancy, adverse effects on mother and newborn, associated with anemia, as well as the latest recommendations for the treatment of IDA during pregnancy and postpartum. The official documents found on the websites were analyzed and the relevant information was grouped and compared. The article presents the results of studies that have shown that iron plays a key role in the normal and pathological course of pregnancy and affects the development of the newborn. Iron uptake and metabolism are strictly regulated, and a full study of iron metabolism during pregnancy is of interest for preventing complications in the mother and fetus. This paper emphasizes the need for early detection of iron deficiency. In addition, it is important to treat the deficiency to ensure optimal development of the newborn. At present, measures such as oral or intravenous iron do not appear to be working to the extent necessary to achieve the WHO's goal of reducing the prevalence of anemia in women of childbearing potential by 50%. This may be due in part to uncertainty about how best to investigate, prevent, and treat maternal anemia. The development of our understanding of the physiology of iron has led to the possibility of significant improvement by changing the dosing strategy of oral iron. New laboratory iron levels, such as hepcidin, may ultimately help manage iron deficiency therapy, but a recent study found no benefit from using a hepcidin-based screening and treatment approach over the WHO recommended regimen. Therefore, further research is needed on patient-centered outcomes and cost-effectiveness. The results of the study may be useful for primary care physicians, gynecologists, therapists.

Keywords: anemia, pregnancy, iron deficiency anemia, iron, hepcidin.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access**
article distributed under the
terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

UDC 616.748-053.4

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.29-37](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.29-37)

Received: May 05, 2022

Accepted: August 18, 2022

Методики обстеження плоско-вальгусної деформації стоп в умовах спеціалізованого дошкільного закладу або в домашніх умовах

Присяжнюк Уляна, Вовканич Андрій

Кафедра фізичної терапії та ерготерапії Львівського державного університету фізичної культури імені Івана Боберського, Львів, Україна

Address for correspondence:

Prusiazhnyk Ulyana

E-mail: uliankaprs@gmail.com

Анотація: протягом перших років життя дитини, вона інтенсивно росте, сприймає та пізнає навколишній світ, активно розвиваються усі системи її дитячого організму, зокрема, варто відзначити м'язову та кісткову системи, які формують опорно-руховий апарат людини. Захворювання опорно-рухового апарату (ОРА) одні з найчастіших у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку. Основним чинником, який впливає на розвиток патологій ОРА можна вважати слабкість м'язової системи, оскільки м'язи у цьому віці характеризуються високою здатністю до розтягнення і не забезпечують надійної фіксації кісток. Самі ж кістки характеризуються меншою твердістю, більшою пластичністю, ніж кістки дорослих, вони легше зазнають деформації під впливом сторонніх чинників. Внаслідок цього, ми досить часто маємо можливість спостерігати набуті патології опорно-рухового апарату у дітей дошкільного віку, такі як клишоногість, х-подібні ноги, плоскостопість, плоско-вальгусна чи варусна деформація стоп. Своєю чергою, захворювання нижніх кінцівок провокують захворювання хребта, зокрема порушення постави та її різновиди. Для того, щоб вчасно виявляти прояви захворювань нижніх кінцівок важливо вміти провести обстеження та правильно його проаналізувати. Метою даної статті є висвітлення методик дослідження стоп дітей дошкільного віку, які є простими у виконанні, а також можливими до застосування в домашніх умовах чи в умовах спеціалізованого дошкільного закладу. Методи дослідження: аналіз та узагальнення даних наукової та навчально-методичної літератури стосовно основних захворювань нижніх кінцівок, методів їх обстеження та методики проведення даних обстежень в умовах спеціалізованих дошкільних закладів чи домашніх умовах. Отримані результати – на підставі аналізу основних методик обстеження стоп відібрані такі з них, які, з одного боку, достатньо легко впровадити на практиці в спеціалізованому дитячому дошкільному закладі чи домашніх умовах, які не вимагають наявності складного та дороговартісного обладнання, а також можуть проводитися самостійно працівниками закладу дошкільної освіти, а, з іншого боку, забезпечують належну валідність отриманих результатів. Практичне значення наукової роботи – прописано алгоритм проведення та оцінки отриманих даних методик, які можуть бути застосовані в умовах спеціалізованого дошкільного закладу чи домашніх умовах (подометричний індекс Фрідланда за допомогою циркуля та лінійки; контурографія; вимірювання об'єму стоп). Їх застосування дає змогу у цифровому форматі або візуально результати проведення програми фізичної терапії для лікування плоско-вальгусної деформації стоп. Не менш важливо те, що ці методики можуть застосовуватися у формі гри, що є важливим фактором для проведення обстеження дітей, особливо дошкільнят.

Ключові слова: методи обстеження, деформація стоп, фізична терапія.

Вступ

Упродовж останнього десятиліття все частіше спостерігається збільшення чисельності дітей із порушенням розвитку опорно-рухового апарату. (Герасимчук В.Я. 2020) Негативна тенденція росту захворювань опорно-рухового апарату зумовлена малорухливим способом життя, надмірним постійним використанням цифрових гаджетів для навчання та проведення дозвілля, карантинними обмеженнями, відсутністю достатньої рухової активності. (Рева А.А. 2018) За статистичними даними Міністерства охорони здоров'я України захворювання опорно-рухового апарату (ОРА) займають 3 місце, випереджають їх лише серцево-судинні та онкологічні захворювання. (Авраменко Н. 2018) Найбільш поширеними патологіями ОРА залишаються захворювання стоп та спини. Стопа – це основна опора людини, на яку припадає чимале навантаження під час стояння, ходьби чи бігу. Стопа є складною анатомічною структурою, від функціональної повноцінності якої значною мірою залежить здатність людини до пересування. Важливість здорової стопи, можна пояснити тим, що вона виконує 3 основні функції в організмі людини - відштовхувальну, ресорсну та балансувальну. *Відштовхувальна функція* стопи – включає в себе також згадані вище ресорсну та балансувальну – це найскладніша функція стопи, під час якої відбувається здійснення прискорення тіла людини в рухах. *Ресорсна функція* стопи – полягає у пом'якшенні поштовхів у ходьбі, стрибках чи бігу. Дана функція може ефективно здійснюватися завдяки здатності стопи пружно розпластуватися під дією навантаження з подальшим набуттям первинної форми. *Балансувальна функція* – полягає в регулюванні пози людини під час рухів. Ця функція забезпечується завдяки можливості руху в суглобах стопи в 3 площинах: приведення – відведення; згинання – розгинання; пронація – супінація. Від того, чи здорова наша стопа, залежить стан здоров'я нашого організму в цілому, особливо необхідно звертати увагу на стан опорно-рухового апарату, зокрема суглобів та хребта, а

також на стан внутрішніх органів та судин. Недаремно обстежуючи пацієнтів, які мають проблеми із стопами, лікарі ортопеди, а також фахівці із фізичної терапії (ФТ) обов'язково обстежують пацієнтів на наявність захворювань спини. Зазвичай, у пацієнтів у яких виявлено захворювання стоп (плоскостопість, плоско-вальгусна деформація стоп, клишоногість чи варусна деформація кінцівок) у більшості випадків спостерігають наявність захворювань спини, зокрема порушення постави та її різновидів. (Беспалова О.О. 2018). Для того, щоб вчасно виявляти захворювання стоп, зупинити прогресування процесу та не допустити розвитку патологій спини, необхідно проводити їх обстеження. Для оцінки стану стоп можна використовувати достатньо багато методик, зокрема використання сенсорного взуття (Liu, M., & Wang, L. 2020), яке дозволяє отримати результати стосовно типу стопи, різноманітні фотографічні техніки (комп'ютерна плантографія, комп'ютерна діагностика стоп Free Med, соматометричні вимірювання, рентгенологічну та ультразвукову оцінку (Szczepanowska-Wołowiec, B., Sztandera, P., Kotela, I., & Zak, M. 2021), а також контактні методи обстеження (Подометричний індекс Фрідлянда, конгурографія, вимірювання об'єму стоп, плантографічна методика В. Яралова-Яраленда). Для проведення різноманітних фотографічних технік, а також ультразвукової та рентгенологічної діагностики необхідним є застосування додаткового дороговартісного інвентарю, а також спеціально навченого персоналу для проведення обстеження. Проведення даних методик обстеження в межах дошкільного закладу є малоймовірним, оскільки ДДЗ не забезпечені необхідним обладнанням, а персонал ДДЗ не володіє спеціальними навичками проведення обстеження та обробки отриманих даних. Саме тому, ми зробили спробу описати методики дослідження стоп та алгоритм їх проведення, які можуть виконуватися в межах ДДЗ чи домашніх умовах, та не потребують спеціальних навичок для проведення обстеження чи оцінки результатів.

Мета

Висвітлення наявних методик дослідження стоп дітей дошкільного віку, які є простими у виконанні, а також можливими для застосування в умовах спеціалізованого дошкільного закладу або у домашніх умовах.

Методи

Аналіз та узагальнення даних наукової та навчально-методичної літератури стосовно основних захворювань нижніх кінцівок, методів їх обстеження та методики проведення даних обстежень в умовах спеціалізованих дошкільних закладів чи домашніх умовах.

Завдання

Описати та проаналізувати наявні методики дослідження стану стоп у дітей дошкільного віку та можливість їх застосування в межах спеціалізованого дитячого дошкільного закладу або в домашніх умовах.

Огляд та обговорення

Для написання даної наукової статті ми провели аналіз літературних джерел, зокрема у наукометричних базах Google Scholar та Pub Med. Початковому аналізу підлягало 57 публікацій, що стосувались методик обстеження стоп, після застосування критеріїв виключення (повторне описування тих самих методик, опис методик; що потребують складного апаратного забезпечення; складний аналіз отриманих результатів) до кінцевої вибірки увійшло 15 публікацій.

Захворювання нижніх кінцівок, зокрема патології стоп одні із найчастіших захворювань ОРА у дітей дошкільного чи молодшого шкільного віку. Чимало дослідників займалися проблемами розвитку дефектів нижніх кінцівок, причинами їх виникнення, методами їх обстеження та фізичної терапії. Зокрема, варто відзначити авторів Менська М.С., Беспалова О.О., Авраменко Н.Б. (2018) Руденко А.М. (2017), Пеценко Н.І., Вихляев Ю.М. (2019) та інші, які активно описували основні та додаткові методи фізичної терапії для усунення патології стоп, зокрема плоско-вальгусної деформації. Щодо дефектів нижніх кінцівок розрізняють вроджені та набуті деформації кінцівок. До найбільш поширених набутих деформацій стоп відносять плоскостопість, плоско-вальгусну деформацію стоп, клишо-

ногість, варусну деформацію стоп. Основними причинами набутих патологій нижніх кінцівок, зокрема плоско-вальгусної деформації стоп вважають надто раннє ставання на ніжки до 8 місяців; вибір незручного взуття, яке погано фіксує стопу та є занадто м'яким; надмірна маса тіла дитини, розвиток ендокринних захворювань (цукровий діабет, рахіт, захворювання щитовидної залози) - можуть провокувати виникнення діабетичної стопи; порушення фосфорно-кальцієвого обміну, нестача вітаміну Д, через що суглоби та кістки не можуть повноцінно розвиватися та функціонувати; генетична спадковість. В нашій країні протягом більше двох десятиліть розвиваються та функціонують спеціалізовані дошкільні заклади, які займаються не лише навчанням, а й відновним лікуванням, зокрема фізичною терапією дітей дошкільного віку із різноманітними захворюваннями, не лише опорно-рухового апарату, а й інших розладів, зокрема дітей із порушенням зору, слуховими розладами, дітьми із затримкою фізичного та психічного розвитку та іншими патологіями. Основні методи фізичної терапії, які застосовуються в спеціалізованих дошкільних закладах для корекції захворювань ОРА це терапевтичні вправи, або ж якщо у закладі наявний басейн, то активно застосовують вправи у воді, так звану гідрокінезотерапію (аква аеробіку).

Для того, щоб контролювати процес корекції плоско-вальгусної деформації стоп та інших патологій ОРА кілька разів на рік проводять функціональні обстеження спини та нижніх кінцівок у інклюзивно-ресурсних центрах, реабілітаційних закладах чи поліклінічних відділеннях за місцем проживання. В умовах карантинних обмежень, які діють по цілому світу протягом останніх кількох років внаслідок пандемії COVID-19, такі обстеження достатньо важко проводити згідно затвердженого плану-графіку в умовах поліклініки чи реабілітаційного центру. Саме тому, проаналізувавши основні методики обстеження стоп, ми зробили спробу відібрати такі з них, які достатньо легко впровадити на практиці в спеціалізованому дитячому дошкільному закладі чи домашніх умовах, які не вимагають наявності складного та дорогого вартісно-

го обладнання, а також можуть проводитися самостійно батьками, медичним працівником дошкільного закладу, фізичним терапевтом, вчителем фізичного виховання, самими вихователями, які є працівниками закладу дошкільної освіти.

Всі патології нижніх кінцівок на початкових стадіях ефективно піддаються корекції неінвазивними методами, зокрема носіння спеціального взуття, застосування методів фізичної терапії (терапевтичні вправи, масаж), кінезіотейпування, гідрокінезотерапія.

Для того, щоб виявити патологію нижніх кінцівок на ранніх стадіях необхідно проводити спеціальні обстеження. В даній статті, ми маємо на меті проаналізувати наявні методики дослідження стану стоп, чи інформативні вони для виявлення плоско-вальгусної деформації стоп, та наскільки вони є легкими та доступними у виконанні в межах спеціалізованого дошкільного закладу, а також чи не потребуватимуть дорогого спеціального оснащення чи спеціалізованої освіти.

Пропонуємо Вашій увазі назву та методику проведення кожного методу обстеження плоско-вальгусної деформації стоп, які можна виконати в межах спеціалізованого дошкільного закладу:

1. *Вальгування (прогинання стопи в середину) стоп під навантаженням* – додатковий метод обстеження, який використовують для контролю динаміки захворювання в процесі занять фізичною терапією. Спосіб проведення обстеження - обстежуваний стає на стілець, дослідник пробує просунути під внутрішньою стороною склепіння стопи два пальці, якщо під внутрішньою стороною склепіння стопи поміщаються обидва пальці – то така стопа вважається нормальною; якщо поміщається лише один палець – стопа сплюснена, не можливо помістити палець – різка плоскостопість. (Неведомська, Є. О. 2013)
2. *Контурографія* – контактний метод обстеження, заснований на безпосередньому контакті пристрою, що використовується при вимірюванні, з досліджуваним об'єктом. Засоби, які необхідно для проведення дослідження: листок формату А4 та олі-

вець чи ручка. Завдяки простоті і доступності є одним із найбільш поширених та найпростіших серед методів обміру стоп, зокрема плоскостопості, плоско-вальгусної чи варусної деформації стоп. Контурографію проводять в положенні дитини стоячи, ноги на ширині плечей. Стопи обводять олівцем чи ручкою притиснутими щільно до стопи, олівець при цьому повинен бути чітко направлений перпендикулярно до горизонтальної поверхні. Дане обстеження привертає увагу тим, що його можна застосовувати у вигляді ігрового методу (для прикладу щоразу, коли проводимо обстеження, можна обводити стопи олівцями різного кольору, що в свою чергу, буде привертати активну увагу дітей до самого процесу обстеження). Пропонований метод обстеження є цілком безпечним, цікавим у виконанні, може проводитися у будь-який період дня, а також проводиться з метою здійснення контролю за динамікою захворювання в процесі фізичної терапії. Результати обстеження оцінюємо по об'єму зменшення вальгусного положення стопи (прогинання стопи всередину). (Михайловська О.А 2011, Щекін О.В. 2010)

3. *Вимірювання об'ємів стопи* – метод обстеження базується на безпосередньому контакті пристрою (сантиметрової стрічки), що використовується при вимірюванні, з досліджуваним об'єктом (стопою). В основу антропометричних досліджень стоп дітей взятий принцип заміру характерних анатомічних точок стопи (5 основних інформативних точок), за якими можна об'єктивно оцінити вираженість випинання внутрішньої частини стопи. Завдяки простоті і доступності даний метод найбільш поширений серед методів обміру стоп. Його можливо застосувати у дитячому дошкільному закладі, не потребує складних вимірів, додаткового інвентарю, є простим та ефективним у використанні. Виміри проводяться сантиметровою стрічкою в сантиметрах у 5 проекціях, що дає можливість оцінити вираженість патології стоп у кожної дитини індивідуально. (Домбровський А.Б., Солтик І. Т. 2014)

Проекції у яких проводиться вимірювання об'єму стоп:

- *довжина стопи* – відстань від кінцевої точки п'яткової кістки до кінчика великого пальця стопи або другого пальця стопи, якщо він довший за великий палець;
- *малий обхват* – виміри проводилися по лінії з'єднання головки плеснової кістки із проксимальною фалангою обох великих пальців та мізинців стоп;
- *великий обхват* – вимірювався по лінії надп'яткової (таранної) кістки з переходом на човникоподібну кістку, кубоподібну кістку та до надп'яткової кістки.
- *косий обхват* – надп'яткова кістка і кінцева точка п'яткової кістки
- *обхват гомілки над надп'ятково-гомільковим суглобом;*

Даний метод дає можливість об'єктивно оцінити зміни об'ємів кожної стопи у кожній із 5 проекцій під час проведення занять із фізичної терапії.

4. Одним з рекомендованих методів визначення плоскостопості є метод Фрідланда, який дозволяє визначити як поздовжню, так і поперечну плоскостопість. (Danylov O.A. 2008, Sereda L.V. 2015)

Подометричний індекс Фрідлянда - основний метод вимірювання різних відділів стопи (висоти поздовжнього склепіння стопи (рис.1), довжини стопи (рис.2) та ширини стопи (рис.3) в цифрових показниках) та розрахунки співвідношень отриманих даних. Даний метод обстеження дозволяє визначити рівень сплюсненості стопи (рівень висоти склепіння). Вимірювання можна проводити двома методами. Вимірювання проводять сидячи та стоячи за допомогою спеціального приладу – подометру Фрідланда, або спеціального стопоміру, який складається із перехресних лінійок.

Визначення подометричного індексу Фрідлянда. Методика 1.

В основі методу подометрії за Фрідляндом лежить вимірювання: - ширини стопи; - довжини стопи (L, см); - висоти підйому стопи (h, см). Матеріали і обладнання: спеціальний пристрій – подометр Фрідлянда. Довжина стопи визначається як відстань між кінцевою

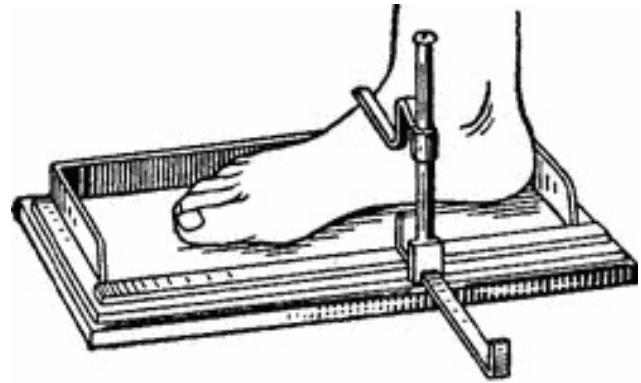


Рис1. Висота склепіння стопи.

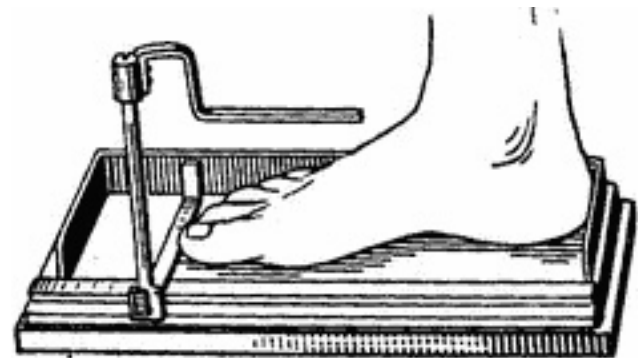


Рис2. Довжина стопи.

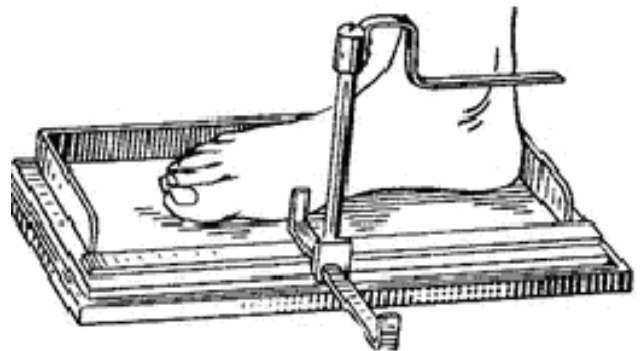


Рис3. Ширини стопи.

Параметри	Права стопа	Ліва стопа
Довжина стопи (L, см)		
Висота стопи (h, см)		
Подометричний індекс Фрідлянда		

Табл1. Визначення подометричного індексу Фрідлянда (Варіант1)

точкою п'яткової кістки і кінцевою точкою великого пальця стопи (або кінцевою точкою другого пальця стопи, якщо він довший за перший). Висота підйому стопи вимірюється перехресними лініями, які під прямим кутом приставляють від опорної поверхні присередньої сторони стопи та лінійкою, яку приставляють до найвищої точки тильної поверхні стопи (човноподібна кістка). Ширина стопи - виміри проводяться по лінії з'єднання головки плеснової кістки із проксимальною фалангою великого пальця та мізинця стопи; Для визначення рівня сплюсненості стопи, важливо провести виміри: довжина стопи (L, см) і висота підйому стопи (h, см), підставити у формулу отримані дані та внести до таблиці (Табл1). (Неведомська, Є. О. 2013). Формула для обчислення має наступний вигляд:

Подометричний індекс Фрідлянда = висота (h, см) / довжина (L, см) • 100%

Оцінка значень індексу Фрідлянда проводиться за такою шкалою:

- «вищий за 33%» — дуже високе склепіння;
 - «33–31%» — помірно високе склепіння;
 - «31–29%» — нормальне склепіння;
 - «29–27%» — помірна плоскостопість;
 - «27–25%» — плоска стопа;
 - «нижчий за 25%» — різка плоскостопість.
- (Неведомська, Є. О. 2013)

Визначення подометричного індексу Фрідлянда Методика 2.

Визначити подометричний індекс Фрідлянда можливо іншою, більш легкою методикою, не застосовуючи стопоміру та самого пристрою подометру. *Суть методу така ж як і першому варіанті*, вимірюємо - довжину стопи (L, мм); - висоту підйому стопи (h, см). Для цього обстежуваного ставлять на аркуш чистого паперу формату А4 так, щоб його стопи утворили прямий кут відносно гомілок та обводять їх довгим олівцем, тримаючи його строго перпендикулярно до опорної поверхні. (Методика нагадує контурографію стоп, лише контурографію визначаємо зміни візуально, а подометричний індекс Фрідлянда можливо прорахувати в цифровому розрахунку). Обрисовуються також контури зовнішньої і внутрішньої кісточок. По контуру вимірюють лінійкою (в міліметрах)

довжину стопи від кінчика першого пальця (або другого, якщо він довший) до заднього краю п'яти. Висоту склепіння стопи визначають звичайним циркулем і лінійкою або малим циркулем, вимірюючи відстань від верхньої поверхні човноподібної кістки до підлоги. Далі проводять розрахунки відповідно до формули, яке дещо відрізняється від формули, яка представлена у першому варіанті.

Подометричний індекс Фрідлянда = (висоту) h • 100% / (довжину) L

(Medical-Enc.ru Medical Enz 2007-2021).

Подометричний індекс Фрідлянда вважають одним із найефективніших та найбезпечніших методів обстеження стоп, оскільки він не вимагає великих затрат часу для того, щоб провести обстеження, а також під час проведення обстеження не здійснюється жодного шкідливого впливу на дитячий організм. Даний метод обстеження можливо провести двома способами. Перший із двох варіантів є складніший у виконанні, оскільки потребує наявності самого пристрою подометру Фрідлянда, а також стопоміру, якими зазвичай не забезпечені спеціалізовані дошкільні заклади, оскільки метод вимагає володіння спеціальними навиками вимірювання параметрів стоп, а також пристрій вже застарілий та його не можливо придбати для використання (в реабілітаційних центрах використовують нові цифрові пристрої (комп'ютерна діагностика стоп Free Med, ультразвукове дослідження стоп, рентгенографія стоп), які дають можливість визначити не лише рівень сплюсненості стопи чи висоту склепіння, а й інші показники, але вони дорого вартісні, потребують спеціальних навичок у користування та трактуванні результатів обстеження), саме тому даний варіант обстеження подометричного індексу Фрідлянда неможливо виконати в дошкільному закладі чи в домашніх умовах. Проте, можемо з впевненістю сказати, що виконання обстеження другим варіантом, є оптимальним в межах дошкільного закладу, оскільки проведення даного методу обстеження - є легким та доступним у виконанні, не потребує дорогого обладнання, може виконуватися фізичним терапевтом чи медичним працівником, вихователями в межах дитячого дошкільного закладу, а також можли-

во застосувати у формі гри, що особливо актуально для дітей дошкільного віку.

5. Визначення форми стопи за плантографічною методикою В. Яралова-Яраленда. Даний метод обстеження є доступним для проведення в умовах спеціалізованого дошкільного закладу чи домашніх умовах. За плантографічною методикою В. Яралова-Яраленда можна оцінити та отримати об'єктивні дані стосовно форми стопи. Для отримання якісного відбитку стопи, дитину просять сісти на стілець, стопи обробляють концентрованим безпечним розчином (концентрована чайна заварка, харчові фарби та ін.), після чого дитина притискає щільно та обережно кожну стопу до паперу формату А4, на котрому залишається відбиток стопи. Після того, коли ми отримали відбиток кожної стопи, на нього наносять 2 лінії (рис.4): АВ, що з'єднує середину основи великого пальця стопи та середину п'яти; і позначку АС, яка з'єднує другий між пальцевий проміжок та середину п'яти;

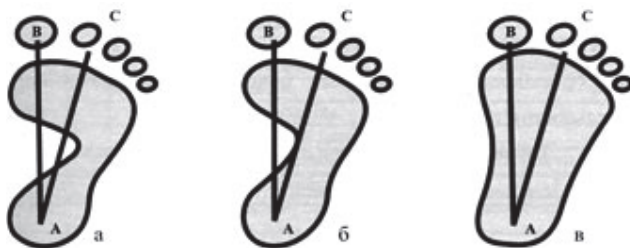
При проведенні дослідження, якщо внутрішній згин контуру стопи частково доходить до лінії АС або не доходить загалом, то констатуємо, що стопа є нормальною; (рис.4А); Якщо контур відбитка стопи знаходиться між лініями АВ і АС, то така стопа діагностується, як сплюснена (рис. 4, Б); Якщо контур відбитка стопи доходить лише до лінії АВ, то така стопа вважається плоскою (рис. 4,В). Неведомська, Є. О. (2013)

Висновки

На сьогодні спостерігається негативна тенденція, щодо поширення захворювань опор-

но-рухового апарату, згідно статистичних досліджень захворювання ОРА займають 3 місце, після серцево-судинних патологій та онкологічних захворювань. Варто відзначити, що найчастіше захворювання ОРА виявляють у дітей дошкільного та молодшого шкільного віку. Протягом останніх років активно розвиваються неінвазивні методи лікування патологій ОРА, зокрема патологій нижніх кінцівок. До найбільш поширених патологій нижніх кінцівок належать патології стоп, зокрема варто відзначити плоскостопість, варусну деформацію кінцівок, клишоногість, плоско-вальгусну деформацію кінцівок. Для того, щоб уникнути стрімкого поширення набутих патологій нижніх кінцівок, насамперед, потрібно уникати основних причин їх виникнення. Щоб виявити патології нижніх кінцівок, зокрема плоско-вальгусної деформації стоп існує чимало цифрових об'єктивних методів обстеження, зокрема комп'ютерна плантографія, рентгенографія стоп, подоскопія, комп'ютерна діагностика стоп Free Med та інші, але їх не можливо виконати в умовах спеціалізованого дошкільного закладу чи домашніх умовах. Проаналізувавши список раніше описаних методик дослідження стоп (Подометричний індекс Фрідланда за допомогою пристрою подометр Фрідланда; плантографія за методом В. Яралова-Яраленда; вальгування), ми свою чергу доповнили цей перелік новими обстеженнями (Подометричний індекс Фрідланда за допомогою циркуля та лінійки; Контурографія; Вимірювання об'єму стоп), прописали алгоритм проведення методики та оцінки отриманих даних, описали як можна виконати дані обстеження в умовах спеціалізованого дошкільного закладу чи домашніх умовах, та які не будуть потребувати спеціального дорого вартісного інвентарю, спеціальних навичок та вмінь. А також за допомогою описаних обстежень ми маємо змогу оцінити у цифровому форматі (Подометричний індекс Фрідланда, вимірювання об'єму стоп), або візуально (контурографія, вальгування, визначення форми стопи за плантографічною методикою В. Яралова-Яраленда) результати проведення програми фізичної терапії для лікування плоско-вальгусної деформації стоп у спеціалізованому закладі дошкільної освіти.

Рис 4. Зразок оцінки плантограми за методикою В. Яралова-Яраленда: А,Б – нормальна стопа; В- плоска стопа. Неведомська, Є. О. (2013)



Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису

ORCID ID та внесок авторів

(A,B,D) Prysyzhnyuk Ulyana

(A,B,C,F,E) Vovkanych Andriy

A – Research concept and design,

B – Collection and/or assembly of data,

C – Data analysis and interpretation,

D – Writing the article,

E – Critical revision of the article,

F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

Авраменко, Н., & Беспалова, О. О. (2018). Перевірка ефективності програми фізичної реабілітації дітей з плоско-вальгусною деформацією стоп.

Герасимчук, В. Я. (2020). Роль фізичної терапії у корекції статичної плоскостопості. Архітектура та мистецтвознавство, 151.

Домбровський А. Б., Солтик І. Т. (2014). Вивчення плосковальгусної стопи у дітей 4, 5-10 років з метою конструювання спеціальних накладок.

Михайловська О.А., Ліба В.П., Домбровський А.Б. (2011). Розробка програмованого алгоритму розрахунку та побудова сітчастої моделі стопи.

Неведомська, Є. О. (2013). Методика огляду стопи як дзеркала здоров'я дитини. Вісник післядипломної освіти, (9 (1), 141-149.

Рева, А. А. (2018). Методи та засоби фізичної реабілітації дітей дошкільного віку з функціональною недостатністю стопи. Члени редакційної колегії, 103.

Щекін О. В., Щекін А. О. (2010). Діагностика вродженої плоско-вальгусної деформації стоп у дітей. Патологія, (7, № 3), 65-69.

Medical-Enc.ru Medical Enz 2007-2021

Szczepanowska-Wołowicz, B., Sztandera, P., Kotela, I., & Zak, M. (2021). Assessment of the Foot's Longitudinal Arch by Different Indicators and Their Correlation with the Foot Loading Paradigm in School-Aged Children: A Cross Sectional Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(10)

Danylov OA, Shul'ha OV. [Statychna ploskostopist' u ditey]. *Khirurgiya dytyachoho viku*. 2008;3:6-14. Ukrainian.

Sereda LV. [Diahnostyka, profilaktyka i korektsiya ploskostoposti u ditey doshkil'noho viku zasobamy fizychnoyi reabilitatsiyi]. *Fizyчне vykhovannya, sport i zdorov'ya lyudyny*. 2015;8:301-9. Ukrainian.

Mei, Z., Ivanov, K., Zhao, G., Wu, Y., Liu, M., & Wang, L. (2020). Foot type classification using sensor-enabled footwear and 1D-CNN. *Measurement*, 165, 108184.

Methods of inspection of flat-valgus deformation of foot in the conditions of a specialized preschool institution or at home

Prysyazhnyuk Ulyana, Vovkanych Andriy

Department of Physical Therapy and Occupational Therapy, Ivan Bobersky Lviv State University of Physical Culture, Lviv, Ukraine

Address for correspondence:

Prusiazhnyk Ulyana

E-mail: uliankaprs@gmail.com

Abstract: during the first years of a child's life, he grows intensively, perceives and learns about the world around him, all the systems of his child's body are actively developing, in particular, it is worth noting the muscular and bone systems that form the musculoskeletal system of a person. Diseases of the musculoskeletal system (MSD) are among the most common in children of preschool and primary school age. The main factor affecting the development of ORA pathologies can be considered the weakness of the muscular system, since muscles at this age are characterized by a high ability to stretch and do not provide reliable fixation of bones. The bones themselves are characterized by less hardness and greater plasticity than the bones of adults, they are more easily deformed under the influence of external factors. As a result, we quite often have the opportunity to observe acquired pathologies of the musculoskeletal system in preschool children, such as clubfoot, x-shaped feet, flat feet, flat-valgus or varus foot deformity. In turn, diseases of the lower extremities provoke diseases of the spine, in particular, postural disorders and their varieties. In order to timely detect the manifestations of diseases of the lower extremities, it is important to be able to conduct an examination and analyze it correctly. The purpose of this article is to highlight the methods of examining the feet of preschool children, which are easy to perform, and also possible to use at home or in the conditions of a specialized preschool institution. Research methods: analysis and generalization of data from scientific and educational and methodological literature regarding the main diseases of the lower extremities, methods of their examination and methods of conducting these examinations in the conditions of specialized preschool institutions or at home. The obtained results - based on the analysis of the main methods of foot examination, those of them were selected, which, on the one hand, are quite easy to implement in practice in a specialized children's preschool or at home, which do not require the presence of complex and expensive equipment, and can also be carried out independently by employee's institution of preschool education, and, on the other hand, ensure the proper validity of the obtained results. The practical significance of the scientific work is that the algorithm for carrying out and evaluating the obtained data is prescribed, which can be applied in the conditions of a specialized preschool institution or at home (Friedland's pedometric index using a compass and a ruler; contourography; measurement of the volume of the feet). Their application enables in digital format or visually the results of a physical therapy program for the treatment of flat-valgus deformity of the feet. It is no less important that these methods can be used in the form of a game, which is an important factor for examining children, especially preschoolers.

Key words: survey methods, foot deformities, physical therapy.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

UDC: 617.557-007.43-089.168”364”:[616.98:578.834COVID19]
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.38-41](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.38-41)

Received: June 04, 2022

Accepted: August 30, 2022

Nutritional support for patients under the ERAS protocols during TAPP in wartime and the COVID-19 pandemic

Prykhodko Yevhenii¹, Ioffe Oleksandr², Stetsenko Oleksandr³, Kryvopustov Mykola⁴

¹ Medical student, Bogomolets National Medical University.

² Professor, Doctor of Medical Sciences Head of the Department of General surgery 2, Bogomolets National Medical University

³ Associate professor, candidate of Medical Sciences Department of General surgery 2, Bogomolets National Medical University

⁴ Assistant position, PhD, Department of General surgery 2, Bogomolets National Medical University,

Address for correspondence:

Prykhodko Yevhenii

E-mail: geka.prihodcko@gmail.com

Abstract: *the problem of rapid recovery, reduction after surgical stress is becoming more relevant every day, so we propose to consider the impact of sip feeding nutritional support under the ERAS protocols in patients with inguinal hernias. This study used the method of interviewing 41 patients who were treated at the Department of General Surgery №2 NMU named after O.O. Bogomolets, a planned TAPP operation was performed using ERAS and sip feeding nutritional support (group 1) and comparison of the obtained data.*

Key words: inguinal hernia, enteral nutrition, rehabilitation.

Introduction

In our time, the implementation of ERAS protocols in the practice of Ukrainian surgeons during wartime has become even more important in order to change the issue of rapid recovery after surgery during the COVID-19 pandemic to quickly return the patient to a quality daily life. Against the background of stress, many chronic diseases are exacerbated. Patients with inguinal hernias often have the following symptoms: abdominal and genital pain, both at rest and during exercise, possible constipation and urination problems, sleep disturbances, intermittent bloating, constant threat of hernia compression and transition from the planned situation in the emergency.

Methods

We analyze recommendations ESPEN (Weimann, A., Braga, & Singer, P. (2021)) and ASPEN (Mechanick, J. I., Carbone, S., & McKeever, L. (2021)) and understand that early additional support with enteral nutritional like sip feeding can help enhance recovery after operations, because sip feeding consist of microelements, proteins, carbohydrates, vitamins. We add sip feeding 6 and 18 hours after operation. We want to compare the results of the application of sip feeding in patients with inguinal hernia who underwent TAPP and patients without nutritional support in patients with inguinal hernia who also underwent TAPP.

Surgical interventions were performed on the Department of General Surgery №2 NMU O.O. Bogomolets.

This study involved 41 patients who underwent laparoscopic preperitoneal hernioplasty (TAPP) using ERAS protocols ([Sánchez C, A., & Papapietro V, K. \(2017\)](#)), which were divided into 2 groups:

1. Group 1 - 21 patients who received additional support with sip feeding under the ERAS protocols.
2. Group 2 - 20 patients without nutritional support, but in compliance with other ERAS recommendations.

We found that for patients, the length of stay in the hospital depends on the body's stress response to surgery. Patients in the first 24 hours after surgery completed a questionnaire (Table 1), which assessed such indicators as pain (VAS scale), hunger, thirst, general weakness, depression, rated from 0 to 10 points on the VAS analogue, (where 0 - no manifestations, 10 - very strong manifestations), nausea / vomiting, bloating, flatulence, the presence of stool (assessed by the presence or absence of manifestations of dyspeptic syndrome).

Student's T test for parametric data and Wilcoxon T test for nonparametric data were used for statistical analysis.

Results

Visualization of data is given in the table "Assessment of the impact of nutritional support in TAPP" (Table 2).

Table 1. Questionnaire to assess the impact of nutritional support in patients in the first 24 hours

Exponent	Point
Pain	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Nausea Vomiting	was/wasn't
Bloating	was/wasn't
Hunger	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Thirst	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Passage of flatus	was/wasn't
Stool	was/wasn't
Weakness	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Depression	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Discussion

Analyzing the results of data obtained after a survey of patients with inguinal hernias with and without nutritional support after TAPP observed in the group 1 unidirectional changes for improvement, but only pain (VAS, 24 hours after surgery) was statistically significant (0.001) pain in the group 1 up to 3.1 (95% CI 2.64-3.50), bloating in the group 2 averaged 5.55 in the group 2, using nutritional support - 3.0 95 % CI 2.74-3.83), which indicates a statistically significant difference. Analyzing the presence of nausea and / or vomiting in the group 1, the indicator was observed in only 3 patients, the difference also reached the level of statistical significance. For other indicators such as: no hunger, general weakness, depression, flatulence, stools, thirst - improvement in the group 1, these indicators were slightly better, but did not reach the degree of statically significant difference ($P > 0.05$). The data obtained indicate the effective use of nutritional support under the ERAS program for patients with TAPP.

Conclusion

We obtained data that reflect the positive effects of sip feeding for patients, which contributes to:

1. Reduction of bed-day in patients.
2. Reducing the intensity of dyspeptic manifestations.
3. Early normalization of gastrointestinal tract.
4. Early activation of patients.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

There was no conflict of interest among the authors of the study.

Consent to publication

All patients have previously confirmed their written consent to participate in this study.

ORCID ID and Authors contribution

[0000-0002-2391-1531](#) (A,C,D) Prykhodko Yevhenii
[0000-0002-1306-7920](#) (E,F) Ioffe Oleksandr
[0000-0002-2219-653X](#) (A,B,D) Stetsenko Oleksandr
[0000-0003-4978-4873](#) (A,B,D) Kryvopustov Mykola

Table 2. Analysis of the results of the use of nutritional support in patients with TAPP

Exponent	Group 1 N=21	Group 2 N=20	P
Pain	3,1±1,10	5,4±1,31	<0,001 *
Nausea Vomiting (was/wasn't)	3,28±1,19	5,65±1,30	0,323 *
Bloating (was/wasn't)	3,0±1,5	5,55±1,25	<0,001 *
Hunger	3,38	5,75	0,983 *
Thirst	1,72	5,3	0,983 *
Passage of flatus (was/wasn't)	3 (14,2%) / 18 (85,8%)	11 (52,3%) / 9 (47,7%)	0,017 **
Stool (was/wasn't)	2 (9,5%) / 19 (90,5%)	3 (14,3%) / 17 (85,7%)	0,952 **
Weakness	2 (9,5%) / 19 (90,5%)	0/20(100%)	0,476 **
Depression	6 (28,6%) / 15 (71,4%)	9 (47,7%) / 11 (52,3%)	0,446 **

Note:

- * data are presented as $M \pm SD$, the distribution of data does not differ from normal, when comparing indicators between groups used Student's t-test of two independent samples.
 ** data are presented as abs. (%), the distribution of data differs from normal, when comparing indicators between groups used the method of Fisher's Angular Transformation (taking into account the Yates correction).

A – Research concept and design,
 B – Collection and/or assembly of data,
 C – Data analysis and interpretation,

D – Writing the article,
 E – Critical revision of the article,
 F – Final approval of article

REFERENCES

- Sánchez C. A., & Papapietro V. K. (2017). Nutrición perioperatoria en protocolos quirúrgicos para una mejor recuperación postoperatoria (Protocolo ERAS) [Perioperative nutrition in ERAS Protocols]. *Revista medica de Chile*, 145(11), 1447–1453. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017001101447>
- Weimann, A., Braga, M., Carli, F., Higashiguchi, T., Hübner, M., Klek, S., Laviano, A., Ljungqvist, O., Lobo, D. N., Martindale, R. G., Waitzberg, D., Bischoff, S. C., & Singer, P. (2021). ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(7), 4745–4761. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>
- Mechanick, J. I., Carbone, S., Dickerson, R. N., Hernandez, B., Hurt, R. T., Irving, S. Y., Li, D. Y., McCarthy, M. S., Mogensen, K. M., Gautier, J., Patel, J. J., Prewitt, T. E., Rosenthal, M., Warren, M., Winkler, M. F., McKeever, L., & ASPEN COVID-19 Task Force on Nutrition Research (2021). Clinical Nutrition Research and the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review of the ASPEN COVID-19 Task Force on Nutrition Research. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 45(1), 13–31. <https://doi.org/10.1002/jpen.2036>

Нутритивна підтримка пацієнтів в рамках ERAS протоколів під час проведення TAPP в умовах воєнного часу та пандемії COVID-19

Приходько Євгеній¹, Іоффе Олександр², Стеценко Олександр³, Кривоустов Микола⁴

¹ Студент, Національний Медичний університет ім. О.О.Богомольця

² Доктор медичних наук, професор, Національний Медичний університет ім. О.О.Богомольця, завідувачий кафедрою Загальної Хірургії №2

³ Кандидат медичних наук, доцент, Національний Медичний університет ім. О.О.Богомольця, кафедра Загальної Хірургії №2

⁴ PhD, асистент, Національний Медичний університет ім. О.О.Богомольця, кафедра Загальної Хірургії №2

Address for correspondence:

Prykhodko Yevhenii

E-mail: geka.prihodcko@gmail.com

Анотація: проблема швидкого відновлення, редукції після операційного стресу з кожним днем набувають все більшої актуальності, тому ми пропонуємо розглянути вплив сіпінгової нутритивної підтримки в рамках ERAS протоколів у пацієнтів з паховими килами. У даному дослідженні використано методику опитування 41 пацієнта, які лікувались на кафедрі Загальної Хірургії №2 НМУ імені О.О. Богомольця, було проведено планову операцію TAPP з використанням ERAS та сіпінгової нутритивної підтримки (група 1) та порівняння отриманих даних.

Ключові слова: пахова кила, ентеральне харчування, реабілітація.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

UDC 618.31-007.251-089.888.19
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.42-48](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.42-48)

Received: May 05, 2022

Accepted: July 21, 2022

Розрив рудиментарного рогу матки під час вагітності: опис клінічного випадку

Шатохіна Валерія¹, Скурятіна Наталія²

¹ Лікар-інтерн ІПО НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

² К.мед.н., асистент кафедри акушерства і гінекології №2 НМУ імені О.О.Богомольця, Україна

Address for correspondence:

Skuriatina Nataliia

E-mail: Nataliaskuryatina@gmail.com

Анотація: в статті описано клінічний випадок розриву рудиментарного рогу матки під час вагітності. Труднощі своєчасної діагностики вагітності в рудиментарному розі матки можуть обумовлювати ургентне оперативне втручання з приводу розриву рогу матки та антенатальної загибелі плода, збільшення частоти акушерських кровотеч, геморагічного шоку та збільшення частоти гемотрансфузій. Метою даного дослідження було продемонструвати варіант розвитку повторної вагітності при однорогій матці з контралатеральним рудиментарним рогом. Матеріалами дослідження слугували дані медичної карти стаціонарної хворої, що включали анамнестичні дані, результати лабораторних та інструментальних досліджень, протокол операцій та епікриз. Вагітна в терміні 16 тижнів поступила до приймального відділення міського пологового будинку у 2020 році у край важкому стані з ознаками гострої внутрішньочеревної кровотечі. Враховуючи тяжкий стан пацієнтки, була виконана ургентна нижньосерединна лапаротомія з ревізією черевної порожнини. Під час операції була виявлена аномалія розвитку матки - однорога матка з контралатеральним рудиментарним рогом, не з'єднаним з порожниною матки та з ознаками перерваної вагітності внаслідок розриву рогу. Тактика оперативного лікування включала відсічення рудиментарного рогу, повний гемостаз, санацією та дренивання черевної порожнини. Паралельно проводилась інтенсивна терапія: трансфузія свіжозамороженої плазми та еритроцитарної маси. Аналіз літературних джерел щодо питань вроджених аномалій матки показав наявність високого ризику розвитку вагітності саме у рудиментарному розі матки та велику частоту ускладнень даної вагітності у вигляді розриву рогу переважно в II триместрі. Систематизація підходів до вирішення проблеми розриву рудиментарного рогу під час вагітності свідчить про надання вищого пріоритету тактиці збереження нормально розвиненого рогу з паралельною інфузійною терапією у веденні пацієнток з розривом рудиментарного рогу матки та відносно нестабільною гемодинамікою. Разом з тим демонструється обговорення успішних випадків планового видалення рудиментарного рогу з плодом та нормальної повторної вагітності за своєчасного виявлення вродженої аномалії матки. Результати опису даного клінічного випадку можуть бути корисними для акушер-гінекологів, загальних хірургів та лікарів ультразвукової діагностики для удосконалення виявлення рідкісних аномалій розвитку жіночої репродуктивної системи в контексті диференційної діагностики причин «гострого живота» у жінок та оптимізації хірургічної тактики лікування ускладнень вагітності у рудиментарному розі матки.

Ключові слова: гемоперитоніум, лапаротомія, Мюллерові протоки, уrogenітальні аномалії, ускладнення вагітності.

Вступ

Вроджені аномалії будови матки спостерігаються у 5,5% серед загальної популяції жінок. Хоча більшість вроджених аномалій будови матки є асимптомними та асоційовані з нормальною репродуктивною функцією (Akhtar, Saravelos, Li, Jayaprakasan, & Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2020), 24,5% жінок з них мають в анамнезі викидні та безпліддя (Jayaprakasan, K., & Ojha, K., 2022). Мюллерові, або парамезонефральні протоки відіграють важливу роль у закладці та розвитку жіночих внутрішніх статевих органів. Це мезодермальні інвагінації бічної поверхні сечостатевого гребеня, що закладається на 4 тижні ембріогенезу в шийному відділі проміжної мезодерми. В присутності достатньої концентрації естрогенів за одночасної відсутності впливу тестостерону та антимюллерового гормону розвиваються наступні структури: з перших двох частин парамезонефральних проток, разом з опущенням яєчника, розвиваються маткові труби з обох боків, а каудальні частини проток зливаються по середній лінії, утворюючи матково-піхвовий зародок. З останнього розвиваються тіло та шийка матки, а також верхня третина піхви. Варто зазначити, що Мюллерові протоки дають розвиток саме ендометрію, тоді як мезенхіма, що оточувала матково-піхвовий зародок, утворює міометрій та периметрій (Schoenwolf et al., 2021). Приблизно на 12 тижні вагітності матка набуває кінцевої форми, а її розвиток завершується на 22 тижні (e Passos and Britto, 2020).

При повній або частковій атрезії однієї з Мюллерових проток виникає вроджена аномалія розвитку – однорога матка (Schoenwolf et al., 2021). Нині вважається прийнятною мультифакторіальна природа аномалій розвитку. Серед різноманітних епігенетичних факторів, у даному випадку можуть бути цікавими гени, що пов'язані з розвитком такої аномалії – здебільшого це HNF1B, LHX1, RBM8A, TBX6, WNT4, WNT5A, WNT7A, WNT9B (Jacquinet et al., 2016). При даній аномалії з одного боку наявні тіло матки, нормальна шийка матки, нормальна кругла зв'язка і одна фаллопієва труба з яєчником. На протилежній стороні Мюллерова протока розвивається аномально, й може бути виявлена агенезія або частіше (у

84% випадків) рудиментарний матковий ріг разом з фаллопієвою трубою та яєчником. (Li et al., 2019). Рудиментарний ріг частіше не з'єднується з «основною» маткою. Порожни-на рудиментарного рогу може бути облітерована або містити елементи функціонального шару ендометрія, що залежить від ступеню атрезії Мюллерової протоки на етапі ембріогенезу (Schoenwolf et al., 2021). Таким чином, розвиток вагітності можливий і у рудиментарному розі через внутрішньочеревну міграцію сперматозоїдів з контралатеральної маткової труби до рудиментарного рогу з заплідненням яйцеклітини. (Hoffman et al., 2020).

Частота виникнення вагітності в рудиментарному розі матки досить низька - 1:76000-150000 всіх вагітностей (Rodrigues et al., 2019). Прогноз при такому розвитку вагітності несприятливий: частота спонтанних викидней у I триместрі – 24,3%, у II триместрі – 9,7%, а більшість випадків переривання вагітності у II триместрі (80-90%) ускладнюється розривом рудиментарного рогу, в якому розвивався плід (Li et al., 2019).

На жаль, діагностика таких випадків утруднена: лише 8% вагітностей у рудиментарному розі виявляються до появи симптомів (Zhang et al., 2020). Несвоєчасна діагностика такої вагітності призводить до ургентного оперативного втручання з приводу розриву рогу та антенатальної загибелі плода, збільшення частоти акушерських кровотеч, геморагічного шоку та збільшення частоти гемотрансфузій (Fouelifack et al., 2014). Також диференційна діагностика за симптомами «гострого живота» при розриві рудиментарного рогу матки може бути ускладнена більш поширеними станами, такими як переривання трубної вагітності чи апендицит. Це призводить до відкладеного надання медичної допомоги через залучення абдомінальних хірургів для проведення додаткової діагностики (Hussain et al., 2018). Отже, вищеперераховані фактори знижують якість надання медичної допомоги вагітним з даною патологією.

Мета

Метою даного дослідження було продемонструвати варіант розвитку повторної вагітності при однорогій матці з контралатеральним рудиментарним рогом. Особливістю випадку

є той факт, що перша вагітність розвивалась в нормальному розі матки, а про рудиментарної риг стало відомо до настання другої вагітності, тому цей опис цінний для акушер-гінекологів, педіатрів та хірургів в аспекті діагностики вроджених аномалій статевих органів, диференційної діагностики причин «гострого живота» та аналізу прогнозу репродуктивної функції у жінок з виявленим та збереженим рудиментарним рогом матки.

Матеріали

Матеріалами дослідження слугували дані медичної карти стаціонарної хворої, що включали анамнестичні дані, результати лабораторних та інструментальних досліджень, протоколи операцій та епікриз.

Опис клінічного випадку

Вагітна Д., 26 років, 20.02.2020р. о 09:25 поступила до гінекологічного відділення міського пологового будинку у вкрай важкому стані. Зі слів осіб, що її супроводжували, у пацієнтки з 06:30 посилювався біль внизу живота, який періодично турбував жінку з 16.02.2020р., а також з'явився рідкий стілець. З метою лікування пацієнтка самостійно приймала дротаверину 40 мг перорально. На облік з вагітності не перебувала. Термін гестації (за даними першого дня останньої менструації) 16 тижнів.

Пацієнтка мала обтяжений акушерський анамнез: перша вагітність завершилась в 2015р. антенатальною загибеллю плода на 31 тижні та наступною індукцією вагінальних пологів з розродженням. Також був обтяжений гінекологічний анамнез: вроджена аномалія розвитку матки - однорога матка з контрлатеральним рудиментарним рогом, не з'єднаним з порожниною матки; цервікальна інтраепітеліальна неоплазія легкого ступеня тяжкості. З анамнезу встановлено, що при першій вагітності плід розвивався не в рудиментарному розі матки, а причина антенатальної загибелі плода невідома. Мав місце й обтяжений соматичний анамнез: наявна неуточнена бронхіальна астма (періодичний прийом інгаляційного сальбутамолу).

Дані об'єктивного огляду на момент госпіталізації: пацієнтка в стані оглушення, контакт частковий. Артеріальний тиск 60/00 мм

рт. ст., пульс 120 ударів за хвилину, частота дихання - 30 за 1 хвилину, шоківий індекс становив - 2. Передня черевна стінка напружена, живіт здутий, болісний при пальпації. Піхвові дослідженням не проводилось через скарги на сильний біль та відсутність інформованої згоди пацієнтки та осіб, що її супроводжували.

Дані ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (20.02.2020р.) - в черевній порожнині візуалізується вільна дрібнодисперсна рідина, матка неправильної форми, поза маткою мертвий плід, який відповідає приблизно 16 тижням вагітності.

Попередній діагноз: Вагітність II, 16 тижнів, завмерла. Аномалія розвитку матки. Розрив матки (?) Гемоперитонеум. Геморагічний шок III ступеня.

Враховуючи важкий стан пацієнтки, була показана ургентна діагностично-лікувальна лапаротомія, на проведення якої надана інформована згода матері пацієнтки. 20.02.2020 о 09:45 виконана нижньосередина лапаротомія. Ревізія черевної порожнини: у черевній порожнині виявлено приблизно 2 500,0 мл. рідкої крові із згортками, мертвий плід чоловічої статі з плацентою та пуповиною, подвоєння матки з розривом дна рудиментарного рога справа, з'єднаним з великим чепцем. Обсяг хірургічного втручання включав наступне: видалення рудиментарного рогу матки, повний гемостаз, дренивання черевної порожнини. Одночасно проводили інтенсивну терапію під час операції (трансфузію свіжозамороженої плазми та еритроцитарної маси в загальній кількості 1960,0 мл). Рудиментарний риг матки, плід, плацента та зішкріб з матки були відправлені на патогістологічне дослідження.

Клінічний діагноз: Вагітність II, 16 тижнів, завмерла. Аномалія розвитку матки - однорога матка з контрлатеральним рудиментарним рогом, не з'єднаним з порожниною матки. Розрив рудиментарного рога. Гемоперитонеум. Геморагічний шок III ступеня. Нижньосередина лапаротомія. Видалення рудиментарного рога матки. Дренивання черевної порожнини. Гемотрансфузія.

В післяопераційному періоді стан пацієнтки з позитивною динамікою, середнього ступеня важкості. 21.02.2020 з'явилися помірні

кров'яні виділення зі статевих шляхів. Діурез по постійному уретральному катетеру 3600,0 мл, водний баланс - 100 мл. Результати лабораторних обстежень: в загальному аналізі крові - нормохромна анемія легкого ступеня (гемоглобін = 94 г/л, еритроцити = $2,85 \times 10^9$ /л); в коагулограмі та біохімічному аналізі крові - показники в межах норми; в загальному аналізі сечі - протеїнурія 0,066 г/л, незначна еритроцитурія. Під час проведення ультразвукового дослідження черевної порожнини та малого таза вільної рідини не виявлено, в матці - значне потовщення ендометрію (до 15 мм). Вирішено провести дилатацію та інструментальну ревізію стінок порожнини матки за інформованої згоди пацієнтки. Під час даної маніпуляції було видалено децидуально-реактивнозмінений ендометрій та згортки крові.

24.02.2020 пацієнтка була переведена в гінекологічне відділення того ж міського полового будинку у стабільному стані для продовження антианемічної та антибактеріальної терапії. 27.02.2020 жінка була виписана у стабільному задовільному стані під нагляд лікаря жіночої консультації за місцем проживання. Жінці надані рекомендації щодо амбулаторного спостереження та лікування. Прогноз для реалізації репродуктивної функції оцінено як відносно сприятливий.

Обговорення

Ведення пацієнток з такою вродженою аномалією розвитку, як однорога матка з контралатеральним рудиментарним рогом, може представляти собою складне завдання. Перш за все, труднощі виникають у діагностиці цієї патології як до, так і під час вагітності. За даними літератури, описана патологія в більшості випадків має безсимптомний перебіг, але і може асоціюватись з дисменореєю та ендометріозом (Hoffman et al., 2020). Внаслідок того, що розвиток статевої системи тісно пов'язаний з розвитком сечовидільної системи, у 40% випадків з даною вродженою аномалією розвитку матки виявляють супутню іпсилатеральну агенезію нирки (Hoffman et al., 2020). Також така матка може зустрічатись при наступних множинних вроджених вадах розвитку, таких як: синдром Ней – Лаксової, синдром Патау, акро-ренально-мандібуляр-

ний синдром, асоціація симптомів VATER/VACTERL (Jacquinet et al., 2016). Саме тому, до настання вагітності за наявності неспецифічного болювого синдрому в малому тазу чи вищенаведених синдромів слід виключати й вроджені аномалії розвитку матки.

«Золотими стандартами діагностики» вагітності в рудиментарному розі матки є магнітно-резонансна томографія та ультразвукове дослідження (Zhang et al., 2020). Попри це, деякі дослідники вважають загалом діагностичну точність обох цих методів незадовільною через низьку частоту виявлення випадків вагітності у рудиментарному розі до його розриву (Zhang et al., 2020). Додатковими методами діагностики даної патології є гістеросальпінгографія, гістероскопія та лапароскопія, які доцільно використовувати до настання вагітності (Li et al., 2019).

В описаному клінічному випадку пацієнтка була інформована про діагностовану у неї під час першої вагітності вроджену аномалію розвитку матки за результатами ультразвукового дослідження. Наявність даної інформації надавало перевагу у виборі тактики ведення вагітності та профілактики її ускладнень під час прегравідарної підготовки.

Іншими особливостями даного клінічного випадку були: відсутність своєчасного взяття на облік з вагітності, невиконання вагітною пренатального комбінованого скринінгу I триместру, відсутність ультразвукового дослідження органів малого тазу та черевної порожнини при появі болю внизу живота. Можливо ці заходи дозволити б своєчасно діагностувати локалізацію плідного яйця/плода та надати кваліфіковану допомогу лікарем акушер-гінекологом. Існують публікації про успішне неінвазивне виявлення вагітності у рудиментарному розі до його розриву та/або подальше хірургічне втручання навіть при появі «передвісників розриву» при стабільній гемодинаміці (Chatziioannidou et al., 2020, Bruand et al., 2020).

Як було вище зазначено, прогноз щодо розвитку вагітності у рудиментарному розі несприятливий. За даними літератури частота живонародження при даній патології невисока: в одних публікаціях - близько 6 %

(Rodrigues et al., 2019, Siwatch et al., 2013), а в інших – близько 29% (Li et al., 2019, Caserta et al., 2014). Це підтверджується й наявністю лише поодиноких описів клінічних випадків успішного виношування вагітності у рудиментарному розі матки з живонародженням (Zhang et al., 2020, Hosseinirad H. et al., 2021). Високий ризик ускладненого перебігу та переривання вагітності обумовлений неповноцінним розвитком міометрія рудиментарного рогу, високою частотою супутньої placenta percreta (Yassin et al., 2019), а також наявністю лише однієї маткової артерії з недостатністю кровопостачання рудиментарного рогу матки колатеральними артеріолами при даній вродженій аномалії (e Passos and Britto, 2020).

Враховуючи високий ризик розриву рудиментарного рогу матки та антенатальної загибелі плода, найбільш оптимальною тактикою ведення пацієток з діагностованою вагітністю в рудиментарному розі є планове переривання даної вагітності з видаленням рудиментарного рогу матки. В сучасних наукових публікаціях автори частіше обирають лапароскопічне висічення рудиментарного рогу матки, опціонально виконують сальпінгектомію з боку рудиментарного рогу. В якості передопераційної підготовки використовують метотрексат, який вводиться внутрішньоамніотично (Ueda et al., 2021). Слід зазначити, що деякі дослідники вважають таку тактику доцільною у першому триместрі, тоді як у другому триместрі через вищий ризик ускладнень під час хірургічного втручання краще обирати або лапаротомію, або лапароскопію з іншою передопераційною підготовкою (Yassin et al., 2019). Частіше передопераційна підготовка є поєднаною, до її складу можуть входити: внутрішньом'язове (вагітній) та внутрішньоамніотичне введення метотрексату (Rodrigues et al., 2019), прийом метотрексату та внутрішньосерцеве введення калій хлориду плоду (Yassin et al., 2019). Усі малоінвазивні маніпуляції здійснюються під контролем ультразвукового дослідження. Розвиток плідного яйця до та після маніпуляцій контролюють шляхом визначення β -хоріонічного гонадотропіну людини та виконанням ультразвукового обстеження чи магнітно-резонансної томографії. Як правило, хірургічне

втручання здійснюють через 4-7 тижнів після підготовки (Rodrigues et al., 2019, Yassin et al., 2019).

Перспективним питанням, щодо тактики ведення пацієтки в наведеному випадку можливо було видалення рудиментарного рогу до настання вагітності для покращення репродуктивних наслідків (виношування плода в нормально розвиненому розі матки, уникнення ризику розвитку вагітності в рудиментарному розі з подальшими ускладненнями). Випадки вагітності в нормально розвиненому розі матки з живонародженням після попереднього видалення рудиментарного рогу (Brady et al., 2018), а також після видалення рудиментарного рогу під час операції кесарського розтину (Kathpalia, 2018) описані в літературі. Проте не можна сказати точно, чи варто рутинно рекомендувати такі хірургічні втручання, оскільки відсутні систематичні огляди публікацій та рекомендації з ведення вагітності у рудиментарному розі.

Висновки

Таким чином, опис даного клінічного випадку з систематизацією літературних джерел та підходів до вирішення проблеми ведення пацієток з вродженими аномаліями матки демонструє першочерговість органозберігаючих операцій (видалення рудиментарного рогу зі збереженням контралатерального нормально розвиненого) в наданні невідкладної допомоги при розриві рудиментарного рогу. Результати даної статті мають важливе практичне значення для акушер-гінекологів, загальних хірургів та лікарів ультразвукової діагностики в питанні диференційної діагностики причин «гострого живота» під час вагітності. Однак залишаються відкритими питання рутинного видалення рудиментарного рогу матки до настання вагітності за своєчасної діагностики та вибору правильної тактики планового переривання вагітності у рудиментарному розі.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

При написанні даної статті у авторів був відсутній конфлікт інтересів у будь-якій формі.

Згода на публікацію

У даній статті всі особисті дані пацієнта та дані, що могли б вказувати на його місце перебування, консультування та лікування, приховані. Згода пацієнта на публікацію не отримувалась, враховуючи вищезазначені обставини.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-5036-9701](https://orcid.org/0000-0001-5036-9701) (A,C,D)Shatokhina Valeriia

[0000-0003-0050-691X](https://orcid.org/0000-0003-0050-691X) (B,E,F) Skuriatina

Nataliia

A – Research concept and design,
B – Collection and/or assembly of data,
C – Data analysis and interpretation,
D – Writing the article,
E – Critical revision of the article,
F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

- Akhtar, M. A., Saravelos, S. H., Li, T. C., Jayaprakasan, K., & Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2020). Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies: Scientific Impact Paper No. 62 November 2019. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 127(5), e1–e13.
- Brady, P. C., Molina, R. L., Muto, M. G., Stapp, B., & Srouji, S. S. (2018). Diagnosis and management of a heterotopic pregnancy and ruptured rudimentary uterine horn. Fertility research and practice, 4(1), 1-4.
- Bruand, M., Thubert, T., Winer, N., Guedry, P., & Dochez, V. (2020). Rupture of non-communicating rudimentary horn of uterus at 12 weeks' gestation. Cureus, 12(3).
- Caserta, D., Mallozzi, M., Meldolesi, C., Bianchi, P., & Moscarini, M. (2014). Pregnancy in a unicornuate uterus: a case report. Journal of medical case reports, 8(1), 1-4.
- Chatziioannidou, K., Fehlmann, A., & Dubuisson, J. (2020). Case report: Laparoscopic management of an ectopic pregnancy in a rudimentary non-communicating uterine horn. Frontiers in Surgery, 7, 85.
- e Passos, I. D. M. P., & Britto, R. L. (2020). Diagnosis and treatment of müllerian malformations. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 59(2), 183-188.
- Fouelifack, F. Y., Fouogue, J. T., Messi, J. O., Kamga, D. T., Fouedjio, J. H., & Sando, Z. (2014). Spontaneous second-trimester ruptured pregnancy of rudimentary horn: a case report in Yaounde, Cameroon. The Pan African Medical Journal, 18.
- Hoffman, B. L., Schorge, J. O., Bradshaw, K. D., Halvorson, L. M., Schaffer, J. I., & Corton, M. M. (2020). Williams gynecology. McGraw Hill Professional.
- Hosseini-rad H, Yadegari P, Falahieh FM, Shahrestanaki J.K., Karimi B., Afsharzadeh N., Sadeghi Y. (2021). The impact of congenital uterine abnormalities on pregnancy and fertility: a literature review. JBRA Assist Reprod. 25(4): 608-616.
- Hussain, A., Jawaid, H., Faisal, N., Shah, N., & Kamal, N. S. (2018). Ruptured Rudimentary Horn Pregnancy Revealed on Emergency Laparotomy: A Case of Primigravida Presenting in a Developing Country. Cureus, 10(5).
- Jacquinet, A., Millar, D., & Lehman, A. (2016). Etiologies of uterine malformations. American Journal of Medical Genetics Part A, 170(8), 2141-2172.
- Jayaprakasan, K., & Ojha, K. (2022). Diagnosis of Congenital Uterine Abnormalities: Practical Considerations. Journal of Clinical Medicine, 11(5), 1251.
- Kathpalia, S. (2018). Rudimentary horn—different clinical presentations. Obstet Gynecol Int J,9(6), 440-442.
- Li, X., Peng, P., Liu, X., Chen, W., Liu, J., Yang, J., & Bian, X. (2019). The pregnancy outcomes of patients with rudimentary uterine horn: a 30-year experience. PLoS One, 14(1), e0210788.
- Rodrigues, Â., Neves, A. R., Castro, M. G., Branco, M., Geraldês, F., & Águas, F. (2019). Successful management of a rudimentary uterine horn ectopic pregnancy by combining methotrexate and surgery: a case report. Case reports in women's health, 24, e00158.
- Siwatch, S., Mehra, R., Pandher, D. K., & Huria, A. (2013). Rudimentary horn pregnancy: a 10-year experience and review of literature. Archives of gynecology and obstetrics, 287(4), 687-695.
- Schoenwolf G. C., Bleyl S. B., Brauer P.R. & Francis-West P. H. (2021). Larsen's Human Embryology (6th ed.). Elsevier.
- Ueda M., Ota K., Takahashi T., Suzuki S., Suzuki D., Kyo-zuka H., Jimbo M., Soeda S., Watanabe T., Fujimori K. (2021) Successful pregnancy and term delivery after treatment of unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn pregnancy with local methotrexate injection followed by laparoscopic resection: a case report and literature review. BMC Pregnancy Childbirth 21, 715.
- Yassin, A., Munaza, S., & Mohammed, A. (2019). Tale of rudimentary horn pregnancy: case reports and literature review. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 32(4), 671-676.
- Zhang, Y., Pang, Y., Zhang, X., Zhao, Z., & Liu, P. (2020). Full-term pregnancy in a rudimentary horn with a live fetus: A case report. Medicine, 99(34).

Rupture of the rudimentary uterine horn during pregnancy: a clinical case

Shatokhina Valeriia¹, Skuriatina Nataliia²

¹ Resident doctor of Institute of Postgraduate Education in Bohomolets National medical university, Ukraine

² Candidate of Medical Sciences, teaching assistant of Obstetrics and Gynecology Department No.2 of Bohomolets National medical university, Ukraine

Address for correspondence:

Skuriatina Nataliia

E-mail: Nataliaskuryatina@gmail.com

Abstract: this article describes a clinical case of a ruptured rudimentary uterine horn during pregnancy. Difficulties in timely diagnosis of pregnancy in a rudimentary uterine horn can result in urgent surgical intervention for uterine horn rupture and antenatal fetal death, increased frequency of obstetric bleeding, hemorrhagic shock, and increased frequency of hemotransfusions. The aim of this study was to demonstrate the variant of recurrent pregnancy, which was developed in a non-communicating rudimentary horn of a unicornuate uterus. The materials of the study was data of medical history, which included anamnestic data, results of laboratory and instrumental studies, surgical protocol, and epicrisis. A 16-weeks pregnant woman was admitted to the emergency department of the maternity hospital in an extremely severe condition with signs of acute intraabdominal hemorrhage in 2020. According the situation, an urgent lower midline laparotomy and abdominal cavity revision were performed. An abnormality of the development of the uterus was revealed during the operation - a one-horned uterus with a contralateral rudimentary horn not connected to the uterine cavity and with signs of an interrupted pregnancy due to a rupture of the horn. Tactics of operative treatment included rudimentary horn's resection, complete hemostasis, sanation and drainage of the abdominal cavity. Also, an intensive therapy was performed, which included transfusion of fresh frozen plasma and red cell mass. The systematization of literary sources on the issues of congenital anomalies of the uterus showed a high risk of pregnancy development in the rudimentary horn of the uterus and a high frequency of complications of this pregnancy in the form of horn rupture, mainly in the second trimester. The systematization of approaches to solving the problem of rudimentary horn rupture during pregnancy shows that a higher priority is given to the tactics of preserving a normally developed horn with infusion therapy in the management of patients with rupture of the rudimentary horn of the uterus and relatively unstable hemodynamics. At the same time, a discussion of successful cases of planned rudimentary horn's resection with the fetus and normal recurrent pregnancy is demonstrated. The results of this clinical case may be useful for obstetricians, general surgeons, and ultrasound diagnostic specialists to improve the detection of rare anomalies of the female reproductive system in differential diagnosis of "acute abdomen" causes in women and optimize surgical tactics for the treatment of pregnancy complications in the rudimentary uterine horn.

Key words: hemoperitoneum, laparotomy, mullerian ducts, pregnancy complications, urogenital abnormalities.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

UDC: 616.12-008.3-07:355.085.5:355.541.2(477)
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.49-57](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.49-57)

Received: June 13, 2022

Accepted: August 25, 2022

Вплив технологій доповненої реальності на кардіологічні показники курсантів НАНГУ під час тренувальної імітації виконання бойового завдання

Чала Софія, Луцак Олена, Гринзовський Анатолій, Черненко Людмила, Калашченко Світлана, Федосов Юрій, Драпей Ігор, Мартиненко Сергій, Бойко Юлія, Чайка Юрій

Кафедра медицини надзвичайних ситуацій та тактичної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, Україна.

Address for correspondence:

Lutsak Olena

E-mail: lenka_lutsak@ukr.net

***Анотація:** на сьогоднішній день, в умовах проведення військових дій на території України, значно зростає необхідність навчання та підготовки курсантів вищих військових навчальних закладів (ВНЗ) для успішного виконання різноманітних бойових завдань та готовність курсантів до виконання цих завдань в умовах значного психоемоційного, нервового та фізичного навантаження. Найкращий спосіб досягти максимального рівня готовності курсантів вищих ВНЗ – це проведення тренувальної імітації виконання бойового завдання. Проте, результати аналізу технічної та спеціальної підготовки особового складу екіпажів бойових машин вказують на недостатній рівень підготовки вищезазначених екіпажів, що не забезпечує виконання бойових завдань у повному обсязі. Під час навчального процесу недостатньо часу присвячено заняттям на навчально-тренажерних засобах. Для кращого відбору осіб, які мають проводити свою професійну діяльність в умовах хронічного стресу, постійного ризику для свого життя та здоров'я, вбачається актуальним розглянути питання оцінки кардіологічних показників курсантів при виконанні тренувальних імітацій бойового завдання. Метою нашої роботи є отримання та аналізування даних моніторингу базових показників роботи серця у категорії здорових чоловіків віком 18-31 років, які навчаються в Національній академії Національної гвардії України (НАНГУ), із метою оцінки кардіологічних показників толерантності в ході тренувальної імітації виконання бойового завдання. Було обстежено 88 курсантів 3-го та 4-го курсів НАНГУ. В дослідження не були включені курсанти з наявними хронічними захворюваннями у фазі загострення, з наявними гострими респіраторними захворюваннями, ознаками психо-емоційного перевантаження, віком менше ніж 18 років а також ті, що відмовились від проведення обстеження. Для імітації бойового завдання нами був використаний навчально-тренувальний комплекс БТР-4Е, оснащений бойовим модулем «Парус». Реакція серцево-судинної системи курсантів на тренувальне навантаження характеризується статистично значущим ($p=0,025$) збільшенням значенням амплітуди піків Т, зменшенням значення амплітуди піків Р ($p<0,001$) та зменшенням ЧСС ($p<0,001$) при проведенні вимірювань негайно після завершення вправи. Нашими дослідженнями встановлено, що релаксація і швидке відновлення кардіологічних показників до значень характерних для стану спокою відбувається за 1-3 хвилини після завершення тренувальної імітації виконання бойового завдання. Це свід-*

чить про те, що використання імерсійних технологій (в нашому випадку технологій доповненої реальності) має позитивний вплив на вегетативну регуляцію у курсантів.

Ключові слова: студенти, ЕКГ, імерсійні технології, варіабельність серцевого ритму.

Вступ

На сьогоднішній день, в умовах проведення військових дій на території України, значно зростає необхідність навчання та підготовки курсантів вищих військових навчальних закладів (ВНЗ) для успішного виконання різноманітних бойових завдань. Також, на перший план в підготовці військових кадрів, виходить готовність курсантів до виконання завдань в умовах значного психоемоційного, нервового та фізичного навантаження.

Найкращий спосіб досягти максимального рівня готовності курсантів вищих ВНЗ – це проведення тренувальної імітації виконання бойового завдання (Наказ міністерства оборони України від 09.01.2020 р., положення №4 Про затвердження Положення про особливості організації освітньої діяльності у вищих військових навчальних закладах Міністерства оборони України та військових навчальних підрозділах закладів вищої освіти). Впровадження у навчальний процес використання сучасних навчально-тренувальних засобів (НТЗ) дозволяє зменшити інтенсивність використання бойової техніки у ході навчання та значно зменшує ймовірність поломки та виходу з ладу бойових машин. При аналізі застосування бойової машини піхоти (БМП) в умовах бойових дій на сході України, можна зробити висновки, що бойові машини (броньовані) зберігають рухомість під час ураження непотужними протитанковими засобами противника. Проте, результати аналізу технічної та спеціальної підготовки особового складу екіпажів бойових машин вказують на недостатній рівень підготовки вищезазначених екіпажів, що не забезпечує виконання бойових завдань у повному обсязі. Під час навчального процесу недостатньо часу присвячено заняттям на навчально-тренажерних засобах у порівнянні із системою підготовки армій країн НАТО (Калінін О.М. та ін., 2015).

На жаль, протягом останніх років практично не проводилося досліджень курсантів під

час тренувальних імітацій на симуляторах, що використовують технології доповненої чи віртуальної реальності. Так, під час дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) після курсів підготовки у курсантів Французької військової академії виявили, що активність парасимпатичної нервової системи збільшується разом з втомою (Jouanin J.C. etc., 2004). Falaschi P., Proietti A. зі співдослідниками вивчали вплив психічного стресу на серцево-судинну та ендокринні системи курсантів Військово-повітряної академії. В ході дослідження вони прийшли до висновку, що гострий психічний стрес значно активував серцево-судинну реакцію без зміни ендокринних реакцій (Falaschi P. etc., 2003). Однак, нами вважається вкрай важливим та необхідним розглянути питання оцінки кардіологічних показників курсантів при виконанні тренувальних імітацій бойового завдання з використанням імерсійних технологій. Для кращого відбору осіб, які мають проводити свою професійну діяльність в умовах хронічного стресу, постійного ризику для свого життя та здоров'я, вбачається актуальним необхідність дослідження змін серцево-судинної системи (Калашченко С.І. та ін., 2021). Більшість раптових, нетравматичних випадків смерті у молодих здорових чоловіків виникають у результаті проблем в діяльності серцево-судинної системи або недиагностованих донозологічних станів, що виникають на етапі адаптації до вимог майбутньої професійної діяльності. Досить низька чутливість традиційного усного збору анамнезу і звичайного фізикального огляду курсантів призвела до розуміння необхідності використання більш детальних методів обстеження, як то – навантажувальних проб та проведення електрокардіографії (ЕКГ).

Ми вважаємо вкрай важливим та необхідним розглянути питання оцінки кардіологічних показників курсантів при виконанні тренувальних імітацій бойового завдання з залученням імерсійних технологій. Саме на-

вантаження найбільш доречно може бути використаним для можливості адекватної оцінки функціонального стану серцево-судинної системи (ССС). Навантажувальні проби – найбільш розповсюджені та доступний метод оцінки функціонального стану організму курсантів, скринінгового обстеження і діагностики серцево-судинних хвороб, який використовується на етапі відбору здобувачів до спеціалізованих навчальних закладів (наприклад, військових академій) (Закон України «Про Національну гвардію України»). В галузі функціональної діагностики навантажувальні проби (виконання стандартизованих серій вправ на велоергометрі, біговій доріжці (трєдмїл) або виконання серії присідань) дозволяють змодельовати у контрольованих умовах фізичні навантаження та провести за допомогою цифрової електрокардіографії збір даних для кількісної оцінки толерантності організму хворих до навантажень або для експертної оцінки готовності представників контингенту здорових осіб, чия професійна діяльність пов'язана із підвищеними психоемоційними, нервовими та фізичними навантаженнями, до виконання відповідних завдань (Vaidya G., 2017). Однак, перед проведенням навантажувальних проб необхідно провести комплекс заходів по підготовці людини й враховувати наявні протипоказання у респондентів для проведення проб з дозованим фізичним навантаженням.

Тренувальна імітація виконання бойового завдання вимагає від курсантів максимальної мобілізації їх фізичних та психо-емоційних ресурсів і може супроводжуватись значними навантаженнями на серцево-судинну систему та не потребує тривалої попередньої підготовки курсантів (інструктаж по роботі з тренажером займає не більше 5 хв). Важливим елементом є те, що обстежувані повністю усвідомлюють, що будуть працювати в умовах доповненої реальності, тому прогностичне психо-емоційне навантаження в них нижче, ніж було б під час виконання справжнього бойового завдання.

Однак, цього мікро-стресового навантаження достатньо для виявлення відхилень на

ранніх етапах адаптації курсантів до заданих параметрів, які включають в себе роботу в умовах дефіциту часу та в умовах дефіциту інформації (в даному випадку оператор отримує дані щодо ворожих цілей від командира, та має виконувати команди в обмежені проміжки часу). В той же час оператор сам вирішує, який снаряд буде використано в тій чи іншій ситуації (кількість кожного виду снаряду в тренажері є лімітованою), сам вибирає режим стрільби (автоматичний, режим «повітря», режим «одиначими пострілами»), що в свою чергу перерозподіляє елемент відповідальності за успіх місії на всіх членів екіпажу.

Даний фактор впливає на зміну ЧСС не тільки під час проходження завдання, але й при комунікації між військовослужбовцями, що в ряді випадків є критично значущим та впливає на успіх місії.

Змодельоване навантаження при роботі з тренажером виражається в:

Психо-емоційному напруженні під час очікування старту місії;

Розумовому напруженні, при пошуку ворожих цілей та визначення тактики дії;

Фізичному напруженні при відпрацюванні практичних навичок на тренажері;

Напруженні компенсаторних механізмів для запобігання зривів механізмів адаптації та етапі виконання завдання.

Все це в свою чергу створює передумови до виникнення стрес-навантаження, яке дасть змогу оцінити кардіологічні показники толерантності в умовах, максимально наближених до реальних бойових умов та встановити яким чином імерсійні технології (технології доповненої реальності) впливають на кардіологічні показники курсантів НАНГУ.

Мета

Проаналізувати отримані дані моніторингу базових кардіологічних показників у категорії здорових чоловіків віком 18-31 року, які навчаються в Національній академії Національної гвардії України (НАНГУ), для дослідження їх зміни в ході тренувальної імітації виконання бойового завдання з використанням імерсійних технологій.

Матеріали та методи

Було обстежено 88 курсантів 3-го та 4-го курсів НАНГУ. В дослідження не були включені курсанти з наявними хронічними захворюваннями у фазі загострення, з наявними гострими респіраторними захворюваннями, ознаками психо-емоційного перевантаження, віком менше ніж 18 років а також ті, що відмовились від проведення обстеження. Всі досліджені курсанти були чоловічої статі.

На рис. 1 представлено описові характеристики вікового розподілу учасників (курсанти переважно 21,7±2,4 років) дослідження у графічному форматі «ящик з вусами» (англ. Box and Whiskers Diagram).

Дані моніторингу базових кардіологічних показників курсантів були зібрані із використанням портативного реєстратора ЕКГ (модель 06000.1) до та після тренувальної імітації виконання бойового завдання та перенесені на комп'ютер із спеціалізованим програмним забезпеченням «Harmony» для подальшого впорядкування та аналізу (Пат. 61285 Україна). Показники ЕКГ реєструвалися у відведеннях aVR, aVL, aVF з накладенням силіконових електродів на обстежуваного на праву руку, ліву руку та ліву ногу з застосуванням

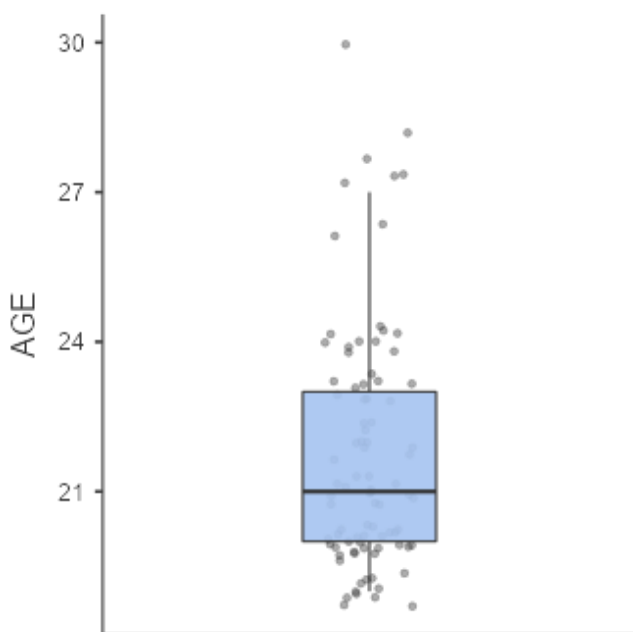
кабелю на три дроти. Використання портативного реєстратора ЕКГ дозволило проводити обстеження без заземлення і без використання електродів на грудній клітці, таким чином це скоротило час обстеження (людині не треба було роздягатися по пояс, а лише закатати рукава форми та ліву штанину). Дані збиралися до проведення інструктажу по роботі на тренажері БТР-4Е, та відразу після закінчення тренувальної імітації. Тренажер знаходився в навчальній кімнаті, портативний кардіограф з відповідним комп'ютерним обладнанням - на відстані 2-х метрів від тренажеру.

Мікро-стресове навантаження було змодельовано з використанням імерсійних технологій (доповнена реальність) з використанням навчально-тренувального комплексу БТР-4Е, оснащений бойовим модулем «Парус» на тривало 20 хвилин. Тренажер імітує кабінку БМП та дозволяє відпрацьовувати виконання широкого спектру бойових завдань та командну взаємодію між командиром, водієм та оператором, від якої залежить швидкість та ефективність виконаного завдання.

Розподіл наявних даних перевірявся на нормальність із використанням критерію Шапіро-Уїлка або Д'Агостіно-Пірсона. Дані із нормальним розподілом наводяться у формі ($M \pm SD$), де M - величини середнього арифметичного та SD - величини середнього квадратичного відхилення. Дані будуть наведені із зазначенням величини медіани (Me) та міжквартильного розмаху, тобто ($Me; Q1-Q3$) у разі відсутності підстав для прийняття гіпотези про нормальність розподілу.

Критерій Ст'юдента або Т-критерій Вілкоксона застосовувався для визначення статистичної значущості відмінностей у випадках попарного порівняння пов'язаних груп об'єктів статистичного спостереження. При рівні значущості $p < 0,05$ (приймається, що критичне значення рівня статистичної значущості дорівнює 0,05) вважатимемо відмінності характеристик груп статистично значущими. При виявленні статистично значущих відмінностей в групах порівняння було розраховано 95% довірчий інтервал (95% ДІ) для різниці середніх значень показників цих груп.

Рис. 1. Описові характеристики вікового розподілу учасників дослідження (n=88).



ЧСС	Кількість курсантів	M ± SD	Min-Max	95% ДІ
ЧСС «До»	83	76,1 ± 11,2*	56–107	73,7–78,6
ЧСС «Після»	83	72,3 ± 10,4	53–100	70,0–74,6

Табл. 1. Описова статистика результатів вимірювання ЧСС курсантів

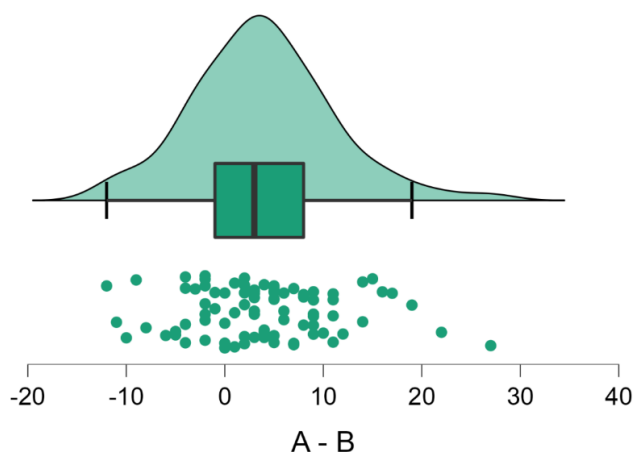
Результати

Проведено порівняння ЧСС курсантів в період очікування початку активної фази тренувальної імітації виконання бойового завдання (ЧСС «До») та невдовзі (через 1-3 хвилини) після завершення завдання (ЧСС «Після»), що наведено в таблиці 1.

Проведене порівняння двох пов'язаних груп із використанням критерію Ст'юдента виявило, що у середньому значення ЧСС «До» та ЧСС «Після» відрізняються на рівні значущості $p < 0,001$. ЧСС «До» виявляється більшим за ЧСС «Після». Розрахунок різниці відповідних середніх значень (MD) дає значення 3,8 із відповідним довірчим інтервалом (MD 95% ДІ) 2,3–5,4.

Хмарне відображення різниці показників ЧСС курсантів до та після виконання завдання, діаграма «ящик з вусами» показників

Рис. 2. Хмарне відображення різниці показників ЧСС курсантів (горизонтальна вісь) до та після виконання завдання, діаграма «ящик з вусами» показників центральної тенденції та розмаху різниці ЧСС, графік щільності розподілу показників різниці ЧСС курсантів.



тральної тенденції та розмаху різниці ЧСС, графік щільності розподілу показників різниці ЧСС курсантів наведені на рис. 2.

Реакція серцево-судинної системи курсантів на тренувальне навантаження переважно характеризується меншим значенням ЧСС безпосередньо після навантаження дозволяє констатувати що у переважній більшості ($n=61, 73,5\%$) із 83 курсантів ЧСС зменшилась або залишилась без змін, що може свідчити про відносний спокій під час виконання тренувального завдання. Отримані дані демонструють необхідність застосування сучасних систем моделювання практичної діяльності для здобувачів вищої освіти.

Проте лише у 5 осіб (6%) ЧСС збільшилась на 7-12 ударів за хвилину.

Проведено порівняння показників резерву міокарду (РМ) курсантів в період очікування початку активної фази тренувальної імітації виконання бойового завдання (РМ «До») та невдовзі (через 1-2 хвилини) після завершення завдання (РМ «Після»). Статистично значущої відмінності показників резерву міокарду у досліджуваній групі ($n=83$) до та після виконання завдання не виявлено ($p=0,101$), що може свідчити про сталий достатній рівень готовності ССС курсантів до виконання завдань із широким спектром типів навантажень, що наведено в таблиці 3. Слід зазначити, що програмний комплекс «Harmony» сам розраховує показник резерву міокарду для кожного курсанта автоматично, що в свою чергу зменшило вірогідність механічної помилки та вплив людського фактору при обробці отриманих даних.

Також нами було проведено аналіз змін амплітуди піка Р та піка Т за даними ЕКГ курсантів в період очікування початку активної

		Зменшення ЧСС, уд/хв			Без зміни	Збільшення ЧСС, уд/хв	
Діапазон зміни ЧСС		10-27	5-9	1-4	«0»	+ 1-6	+ 7-12
n	N=83	14	23	20	4	17	5
%	100	16,9	27,7	24,1	4,8	20,5	6,0
		n=57 (68,7%)			n=4 (4,8%)	n=22 (26,5%)	

Табл. 2. Реакція серцево-судинної системи курсантів на тренувальне навантаження.

фази тренувальної імітації виконання бойового завдання (Пік Р та пік Т «До») та невдовзі (через 1-2 хвилини) після завершення завдання (Пік Р та пік Т «Після»). Проведене порівняння двох пов'язаних груп із використанням Т-критерію Вілкоксона виявило, що у середньому значення Пік Р «До» (100 (77-116) мВ) та Пік Р «Після» (88 (69-105) мВ) відрізня-

ються на рівні значущості $p < 0,001$. Амплітуди піків Р «До» виявляються більшими за амплітуди піків Р «Після». Розрахунок різниці відповідних середніх значень (MD) дає значення 15 мкВ із відповідним довірчим інтервалом (MD 95% ДІ) 7-23 мкВ.

Хмарне відображення різниці показників амплітуди піків Р за результатами ЕКГ курсан-

Рис. 3. Хмарне відображення різниці показників амплітуди піків Р курсантів (горизонтальна вісь, мкВ) до та після виконання завдання, діаграма «ящик з вусами» показників центральної тенденції та розмаху різниці амплітуди піків Р, графік щільності розподілу показників різниці амплітуди піків Р.

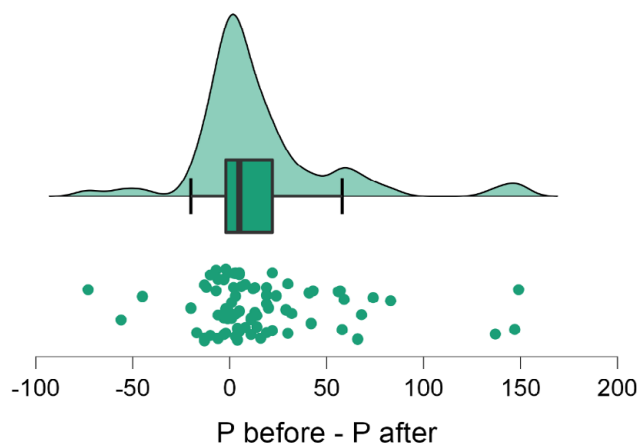


Рис. 4. Хмарне відображення різниці показників амплітуди піків Т курсантів (горизонтальна вісь, мкВ) до та після виконання завдання, діаграма «ящик з вусами» показників центральної тенденції та розмаху різниці амплітуди піків Т, графік щільності розподілу показників різниці амплітуди піків Т.

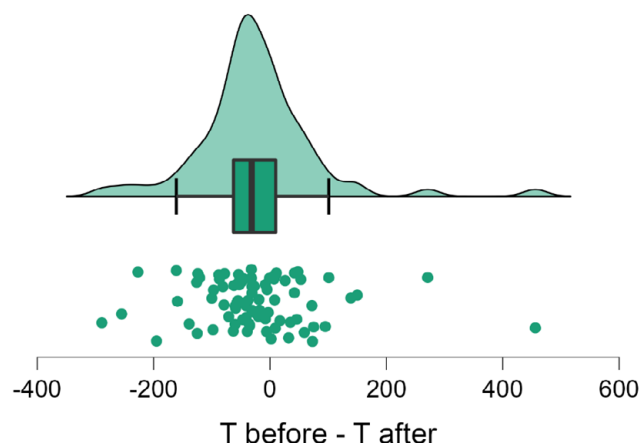


Табл. 3. Описова статистика результатів вимірювання резерву міокарда курсантів

РМ	Кількість курсантів	Me; Q1-Q3	Min-Max	95% ДІ
РМ «До»	83	80; 74-85	54-91	79-82
РМ «Після»	83	79; 75-83	50-90	77-80

тів до та після виконання завдання, діаграма «ящик з вусами» показників центральної тенденції та розмаху різниці амплітуди піків Р, графік щільності розподілу показників різниці амплітуди піків Р курсантів наведені на рис. 3.

Реакція ССС курсантів на тренувальне навантаження переважно характеризується меншим ($p < 0,001$) значенням амплітуди піків Р безпосередньо після завершення вправи. Розгляд даних дозволяє констатувати що у переважної більшості ($n=55$, 66,3%) із 83 курсантів амплітуди піків Р зменшились.

Проведене порівняння двох пов'язаних груп із використанням критерію Ст'юдента виявило, що у середньому значення Пік Т «До» (327 ± 142 мВ) та Пік Т «Після» (351 ± 152 мВ) відрізняються на рівні значущості $p=0,025$. Розрахунок різниці відповідних середніх значень (MD) дає значення 25 мкВ із відповідним довірчим інтервалом (MD 95% ДІ) 3–47 мкВ.

Хмарне відображення різниці показників амплітуди піків Т за результатами ЕКГ курсантів до та після виконання завдання, діаграма «ящик з вусами» показників центральної тенденції та розмаху різниці амплітуди піків Т, графік щільності розподілу показників різниці амплітуди піків Т курсантів наведені на рис. 4.

Реакція серцево-судинної системи курсантів на тренувальне навантаження характеризується статистично значущим ($p=0,025$) збільшенням значенням амплітуди піків Т, зменшенням значення амплітуди піків Р ($p < 0,001$) та зменшенням ЧСС ($p < 0,001$) при проведенні вимірювань негайно після завершення вправи, що може свідчити про відносно високий рівень психо-емоційного навантаження під час очікування початку імітації виконання бойового завдання, наступну максимальну мобілізацію та зосереджений спокій безпосередньо під час виконання тренувального завдання.

Обговорення та висновки

Досліджуючи вплив імерсійних технологій на кардіологічні показники курсантів НАНГУ під час тренувальної імітації виконання бойового завдання ми встановили наступне:

Нашими дослідженнями встановлено, що релаксація і швидке відновлення кардіологіч-

них показників до значень характерних для стану спокою відбувається за 1-3 хвилини після завершення тренувальної імітації виконання бойового завдання. Це свідчить про те, що використання імерсійних технологій (в нашому випадку технологій доповненої реальності) має позитивний вплив на вегетативну регуляцію у курсантів.

Система підготовки курсантів до виконання навчально-бойового завдання з використанням навчально-тренувального комплексу БТР-4Е, що впроваджено в навчально-виховний процес НАНГУ, дозволяє відпрацювати впевненість, що доводить відносний спокій ЧСС у курсантів під час виконання тренувального завдання у переважної більшості ($n=61$, 73,5%) із 83 курсантів ЧСС, що може свідчити про необхідність застосування сучасних систем моделювання практичної діяльності для здобувачів вищої освіти.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-8811-3891](https://orcid.org/0000-0001-8811-3891) (B, C) Chala Sofia

[0000-0002-8391-5294](https://orcid.org/0000-0002-8391-5294) (A, B, E, F) Hrynzovskyi Anatoliy

[0000-0002-9942-7607](https://orcid.org/0000-0002-9942-7607) (A, B, D) Kalashchenko Svitlana

[0000-0002-1733-0976](https://orcid.org/0000-0002-1733-0976) (C, D, F) Lutsak Olena

(B) Martynenko Serhii

(C) Chayka Yuriy

(C) Boyko Yuliia

(C, D) Chernenko Lyudmila

(C, D) Fedosov Yuriy

(C, D) Drapey Ihor

A – Research concept and design,

B – Collection and/or assembly of data,

C – Data analysis and interpretation,

D – Writing the article,

E – Critical revision of the article,

F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

Закон України «Про Національну гвардію України», в останній чинній редакції від 23 квітня 2021 року, із змінами, внесеними згідно із Законом № 1357-IX від 30.03.2021. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/876-18#Text>

Калашченко, С.І., Приходько І.І., Луцак О.О., Гринзовський А. М., та ін. (2021). Використання імерсійних технологій у формуванні психоемоційної стійкості у військових водіїв. Міжнар. наук.-практ. конф., «Транспортна безпека: правові та організаційні аспекти» Кривий Ріг –238 с., [https://doi.org/10.46847/ujmm.2022.1\(3\)-060](https://doi.org/10.46847/ujmm.2022.1(3)-060)

Калінін О.М., Костюк В.В., Русіло П.О., & Варванець Ю.В. (2015) Стан та перспективи розвитку навчально-тренажерних засобів за номенклатурою бронетанкового озброєння та техніки для механізованих і танкових підрозділів сухопутних військ збройних сил України. Вісник НТУ «ХПІ» - 2015. №31 (1140). 54-64 с. http://nbuv.gov.ua/UJRN/vcpim_2015_31_9

Спосіб оцінки функціонального стану серця на основі аналізу форми електрокардіограми та варіабельності ритму серця: пат. 61285 Україна: МПК А61В 5/0402 (2006.01). № у 2011 00814; заявл. 25.01.2011; опубл. 11.07.2011, Бюл. № 13.

Gaurang Nandkishor Vaidya. (2017). Application of exercise ECG stress test in the current high cost modern-era healthcare system. *Indian Heart J*, 69 (4). 551-555. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2017.06.004>.

Jean-Claude Jouanin, Caroline Dussault, Michel Pérès, Pascale Satabin, Christophe Piérard, Charles Yannick Guézennec. (2004). Analysis of Heart Rate Variability after a Ranger Training Course. *Military Medicine*, 169 (8), 583-587. <https://doi.org/10.7205/MILMED.169.8.583>

Paolo Falaschi, Antonella Proietti, Claudio De Angelis, Antonio Martocchia, Cesare Giarrizzo, Roberto Biselli, Rosaria D'Urso, Raffaele D'Amelio. (2003). Effects of mental stress on cardiovascular and endocrine response in Air Force Academy cadets. *Neuro Endocrinol Lett*. 24(3-4). 197-202. PMID: 14523357

The influence of psycho-emotional arousal on the cardiological indicators of NANGU cadets during a training simulation of the execution of a combat task using augmented reality technologies

Chala Sofia, Lutsak Olena, Hrynzovskyi Anatolii , Chernenko Lyudmila, Kalashchenko Svitlana, Fedosov Yuriy, Drapey Ihor, Martynenko Serhii, Boyko Yuliia, Chayka Yuriy

Department of emergency medicine and tactical medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Lutsak Olena

E-mail: lenka_lutsak@ukr.net

Annotation: today, in the conditions of military operations on the territory of Ukraine, the need for training cadets of higher military educational institutions (MEIs) for the successful performance of various combat tasks. The readiness of cadets to perform these tasks in conditions of significant psycho-emotional, nervous and physical stress is growing. The best way to achieve the maximum level of willingness of cadets of MEIs is to conduct a training simulation of the performance of a combat mission. However, the analysis of the technical and special training of the combat vehicle teams indicates an insufficient level of training for the crews, which does not ensure the full performance of combat tasks. During the educational process, not enough time is devoted to training on training equipment. We regarded it relevant to consider the issue of assessing the cardiological indicators of cadets when performing training simulations of a combat task for a better selection of people. This category of human has to carry out their professional activities in conditions of chronic stress and constant risk to their lives and health. The purpose of our work is to obtain and analyze the monitoring data of the basic parameters of the heart in the category of healthy men aged 18-21 years who are studying at the National Academy of the National Guard of Ukraine (NANGU). Also, we need to evaluate the cardiological parameters of tolerance during a training simulation of the performance of a combat task. 88 cadets of the 3rd and 4th years of NANGU were examined. The study did not include cadets with existing chronic diseases in the exacerbation phase, who had acute respiratory infections, signs of psycho-emotional overload, aged less than 18 years, and those who refused the examination. We used the BTR-4E training complex equipped with the Parus combat module to simulate a combat mission. The response of the cardiovascular system of cadets to the training load is characterized by a statistically significant ($p=0.025$) increase in the amplitude of T peaks, a decrease in the amplitude of P peaks ($p<0.001$), and a reduction in heart rate ($p<0.001$) when measurements are taken immediately after the end of the exercise. We have established that relaxation and rapid recovery of cardiac parameters to values characteristic of a state of rest occur 1-3 minutes after the completion of a training simulation of the performance of a combat task. It indicates that using immersive technologies (in our case, augmented reality technologies) positively affects autonomic regulation in cadets.

Key words: students, electrocardiography, immersion, heart rate.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY /
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

UDC 618.3-06:615.356.035.3

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.58-67](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.58-67)

Received: April 24, 2022

Accepted: June 28, 2022

Фармацевтична опіка при застосуванні вітамінно-мінеральних комплексів для жінок під час вагітності та лактації

Темірова Олена, Бондаренко Аліна, Хайтович Микола

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Temirova Olena

E-mail: lfitsner@gmail.com

Анотація: у період вагітності й грудного вигодовування зростає потреба у мікроелементах, їх недостатнє надходження негативно впливає як на стан здоров'я жінки, так і розвиток дитини. Разом з тим, нераціональне застосування великих доз окремих вітамінів та мінералів має ризики, пов'язані з їх дефіцитом. Мета даного дослідження: вивчити роль фармацевтичної опіки при застосуванні вітамінно-мінеральних комплексів для жінок у період вагітності й грудного вигодовування на підставі анкетного опитування. У дослідженні взяли участь 100 жінок різних вікових категорій. Більшість респонденток проживали в містах (90 %). Майже 60 % жінок мали одні пологи, 25 % – двоє та 7 % – народжували тричі. Встановлено, що у близько 90% респонденток діти знаходяться на грудному вигодовуванні. У половини опитованих під час вагітності/грудного вигодовування були відмічені симптоми гіповітамінозу, що проявлялись як зміна структури та випадіння волосся (70 %), зміни структури нігтів (40 %), розвиток дерматитів (27 %). Разом з тим, не виявлено статистично достовірних відмінностей між частотою розвитку симптомів гіповітамінозу в жінок, які годують і не годують дітей грудьми. Разом з тим жінки у віці старше 26 років частіше відзначали появу симптомів гіповітамінозу у порівнянні з молодшими жінками ($p < 0,05$). При проведенні дослідження було встановлено, що 97 % респонденток приймали вітамінно-мінеральні комплекси з метою нормального розвитку плоду (81 %), профілактики (29 %) та лікування (28 %) гіповітамінозу, при гострих респіраторних вірусних інфекціях (7 %). Зокрема, 77 % жінок приймали комплекси протягом усієї вагітності, у період лактації – 22 %. Респондентки приймали вітамінно-мінеральні комплекси за призначенням лікаря (75 %), за рекомендаціями інтернет ресурсів (13 %), порадою фармацевта (10 %) та родичів/знайомих (9 %). Препаратами вибору були: препарати, що містять фолієву кислоту (65 %), “Елевіт Пронаталь” (42 %), лікарські засоби в складі яких залізо (25 %), комплекси “Вітрум Пренатал” (12 %), та “Фемібіон” (12 %). Більшість опитованих жінок використовували вітамінно-мінеральні комплекси курсом (86 %), тоді як 15 % приймали до нормалізації стану, 4 % – один місяць. Майже половина опитованих жінок (48 %), переважно які відзначали появу симптомів гіповітамінозу ($p < 0,05$), приймали декілька вітамінно-мінеральних добавок. Тоді як більше 60 %, в комплексі приймали інші

групи лікарських засобів. Встановлено, що більшість опитуваних вважають вітамінно-мінеральні добавки безпечними для застосування у жінок в період вагітності та лактації. Разом з тим, майже 10 % відзначали появу ускладнень після їх застосування, а саме: випадіння волосся, зміни стану нігтів, дерматити, розлади травлення. Отже, надання якісної фармацевтичної опіки при відпуску вітамінно-мінеральних комплексів для жінок у період вагітності та лактації є важливою умовою безпечної й ефективної фармакоterapiї. Фармацевтичні працівники впливають на раціональний вибір вітамінно-мінеральних комплексів, попереджують їх неконтрольоване застосування, надають рекомендації щодо режиму та тривалості прийому, особливостей взаємодії з іншими лікарськими засобами та продуктами харчування.

Ключові слова: вагітність, лактація, вітаміни, мінеральні речовини, внутрішньоутробний розвиток, фармацевтична опіка.

Вступ

Відомо, що в період вагітності й лактації зростає потреба у вітамінах й мінеральних речовинах, які відіграють важливу роль у забезпеченні здоров'я матері та дитини. Так, під час вагітності в організмі жінки відбувається ряд фізіологічних змін, головним чином на рівні серцево-судинної, ендокринної, дихальної та травної систем, що вимагає збільшення надходження нутрієнтів (Myerson та ін., 2020). Разом з тим, понад 60-90 % жінок, на останніх термінах вагітності, мають дефіцит двох або більше вітамінів та мінералів (Guideline: Vitamin A supplementation in pregnant women; world health organization). Недостатність у вагітної вітамінів та мінералів пов'язують з прееклампсією, порушенням росту та розвитку плоду (Gernand та ін., 2016; Wolf та ін., 2017). Тому, рекомендовано персоналізований підхід щодо раціону харчування жінок як у прекоцепційний період, так і протягом вагітності та періоду лактації (Aragiocio та ін., 2020; Massari та ін., 2020). Разом з тим, навіть збалансоване харчування не забезпечує достатнього надходження вітамінів та мінералів, що вимагає додаткової саплементації у вигляді вітамінно-мінеральних добавок (Myerson та ін., 2020).

Найбільш частою проблемою в період вагітності та лактації, а також у розвитку дітей раннього віку, є дефіцит вітаміну D. Так, за результатами експериментальних й клінічних досліджень, встановлено, що гіповітаміноз D сприяє виникненню вроджених вад плоду, збільшує ризик прееклампсії та передчасних пологів (Kiely та ін., 2020). Доведено, що при-

йом добавок вітаміну D під час вагітності нормалізує метаболізм кальцію, має позитивний вплив на ріст та розвиток новонароджених (Dutra та ін., 2021).

Майже 40 % жінок в період вагітності відмічають дефіцит вітамінів E та C (Busso та ін., 2021). Доведено, що велика кількість епігенетичних ферментів, активних під час ембріонального розвитку, використовують вітамін C як кофактор. Окрім того, прийом вітаміну зменшував ризик розвитку гестаційного цукрового діабету (Sharna J Coker та ін., 2022). В свою чергу, вітамін E (токоферолу ацетат) захищає клітинні мембрани від ліпопероксидації та має синергетичну дію з вітаміном C (аскорбінова кислота) (Busso та ін., 2021).

Вітамін A (ретинолу ацетат) є важливим мікроелементом для нормального перебігу вагітності. У формі ретиноевої кислоти, вітамін бере участь у регуляції експресії генів та диференціювання клітин. Ретинолу ацетат сприяє функціонуванню імунної системи, приймає участь у забезпеченні сутінкового зору, регулює стан епітелію слизових оболонок (McCauley та ін., 2015). Окрім того, за результатами крос-секційного дослідження доведено, що використання вітаміну A, в комплексі з фолієвою кислотою, вітаміном B₁₂ та залізом, зменшує прояви анемії в III триместрі вагітності (Jeremy Rafael Tandaju та ін., 2021). Разом з тим, високі дози вітаміну A має доведену тератогенну дію (McCauley та ін., 2015).

Важливу роль у забезпеченні внутрішньоутробного розвитку відіграє вітамін B₉ (фолієва кислота). Дефіцит вітаміну призводить до розвитку дефектів нервової трубки

плоду, анемії та кардіопатій (Булавенко та ін., 2019). Щоденний прийом добавок фолієвої кислоти, у дозі 400 мкг/добу, рекомендований для профілактики дефектів нервової трубки плоду всім жінкам у період вагітності (Ермоленко & Турчин, 2019; Chitayat та ін., 2015).

Важливим мікроелементом є залізо. Так, втрата заліза, за період вагітності та грудного вигодовування, становить понад 700-900 мг, тому важлива додаткова саплементція мікроелементу з метою попередження розвитку залізодефіцитної анемії. Доведено, що дефіцит заліза асоціюється із загрозою переривання вагітності, слабкістю пологової діяльності та анемії новонароджених (Булавенко та ін., 2019).

Відомо, що оптимальне надходження йоду є важливим елементом для дозрівання структур центральної нервової системи та формування когнітивних функцій майбутньої дитини. Жінкам, які проживають в регіонах з низьким забезпеченням йодованої солі, у період вагітності та лактації рекомендується прийом мікроелементу в дозі 250 мкг/добу (Булавенко та ін., 2019). Для мінералізації скелету плоду, окрім вітаміну D, необхідний кальцій. Так, до складу скелетної системи дитини входить понад 30 г кальцію, тоді як $\frac{1}{4}$ якого відкладається в останньому триместрі вагітності. Отже, у період вагітності зростає потреба в надходженні кальцію (WHO, 2016). Для забезпечення нормального перебігу вагітності та розвитку плоду важливий інший мінерал – цинк. Так, цинк бере участь у регуляції багатьох біологічних процесів, в тому числі, синтезі білка та поділі клітин (King, 2000). Окрім того, було встановлено, що прийом цинку зменшує ризик передчасних пологів та збільшує засвоєння фолатів (Ota та ін., 2015).

Отже, вітамінний та елементний баланс жінки є надзвичайно важливим у період вагітності та грудного вигодовування. Разом з тим, нераціональне використання вітамінно-мінеральних комплексів має ризики, співставні з їх дефіцитом.

Мета

Оцінити роль фармацевтичної опіки, при застосуванні вітамінно-мінеральних комплексів для жінок у період вагітності та лактації, на підставі анкетного опитування.

Методи

У дослідженні взяли участь 100 жінок. Анкету було сформульовано відповідно до методичних рекомендацій та надано у вигляді Google-форми (Антомонов М.Ю., 2/2017). Посилання на опитувальник були надіслані респонденткам в електронному листі та розміщені у вільному доступі в соціальних мережах. Дослідження проведено протягом листопада 2021 року – лютого 2022 року. Структура анкети була традиційною: реєстраційні дані (вік, місце проживання, кількість пологів, відношення до грудного вигодовування) та питання щодо особливостей використання вітамінно-мінеральних комплексів (мета, кому довіряють та особливості вибору, тривалість прийому) таблиця 1.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми «IBM SPSS Statistics Base version 22.0». Досліджували такі основні статистичні характеристики: кількість спостережень (n), χ^2 (Хі-квадрат) Пірсона, Z-критерій (з поправкою Бонферроні). Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Таблиця 1. Характеристика контингенту респонденток (n=100)

Параметри		n (%)
Вікові категорії (роки)	18-25	24
	26-35	52
	> 35	24
Місце проживання	Місто	90
	Село	10
Кількість вагітностей	1	66
	2	25
	3	7
	> 3	2
Грудне вигодовування дитини	Так	88
	Ні	12
Наявність симптомів гіповітамінозу	Так	48
	Ні	48
	Важко відповісти	4



Рис. 1. Симптоми гіповітамінозу, які визначали респонденти.

Примітка. Частка відповідей не становить 100 %, оскільки респонденти зазначали декілька відповідей.

Результати

За результатами анкетного опитування було встановлено, що майже половина (48 %) жінок відзначали появу симптомів гіповітамінозу під час вагітності та/або лактації. При цьому, проявами гіповітамінозу майже у 70 % були зміна структури та випадіння волосся, понад 40 % – зміни структури нігтів, тоді як у 27 % – розвиток дерматитів (рис. 1). Так, у 44 % жінок (39 абс.), які проводили грудне вигодовування, розвивалися певні симптоми гіповітамінозу. Разом з тим немає статистично вірогідної відмінності між частотою проявів симптомів гіповітамінозу в жінок, які годують і не годують дітей грудьми ($\chi^2 \chi^2 = 0,30$; $p > 0,05$). Однак, виявлено достовірні міжгрупові відмінності при аналізі вікових категорій. Так, жінки у віці старше 26 років частіше відзначали появу симптомів гіповітамінозу в порівнянні з жінками у віці 18-25 років ($\chi^2 \chi^2 = 6,94$; $p < 0,05$). Отримані результати вказують на потреби у вітамінно-мінеральних добавках для вагітних жінок із віком.

Важливо зазначити, що 97 % респонденток приймали вітамінно-мінеральні комплекси для жінок при вагітності/грудному вигодовуванні. При цьому, 77 % опитуваних приймали комплекси протягом усієї вагітності, 13 % – протягом лише I триместру, 12 % – II триместру та 7 % – III триместру вагітності. Також 17 %

респонденток приймали вітамінно-мінеральні комплекси в преконцепційний період, понад 20 % – при грудному вигодовуванні (рис. 2).

Встановлено, що більшість жінок (81 %) приймали вітамінно-мінеральні добавки для профілактики вад розвитку плоду, понад 30 % – профілактики або лікування симптомів гіповітамінозу. Окрім того, майже 10 % респонденток, використовували вітамінно-мінеральні комплекси для профілактики/лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій.

На запитання: «Як Ви обирали вітамінно-мінеральні комплекси»: майже 75 % зазначили, що призначив лікар, разом з тим 13 % скористалися порадою інтернет ресурсів, 10% звернулися за рекомендацією до аптечних працівників, 9 % – за порадою до родичів або знайомих (рис. 3). Випадки використання вітамінно-мінеральних добавок у період вагітності/грудного вигодовування без призначення лікаря, є підтвердженням безвідповідального самолікування, що підкреслює важливість фармацевтичної опіки.

В подальшому було досліджено, які вітамінно-мінеральні комплекси жінки частіше обирають у період вагітності та грудного вигодовування (табл. 2.) Більше половини респонденток приймали препарати фолієвої кислоти, що рекомендовано ВООЗ. Майже 40 % опитуваних використовували комплекс «Еле-

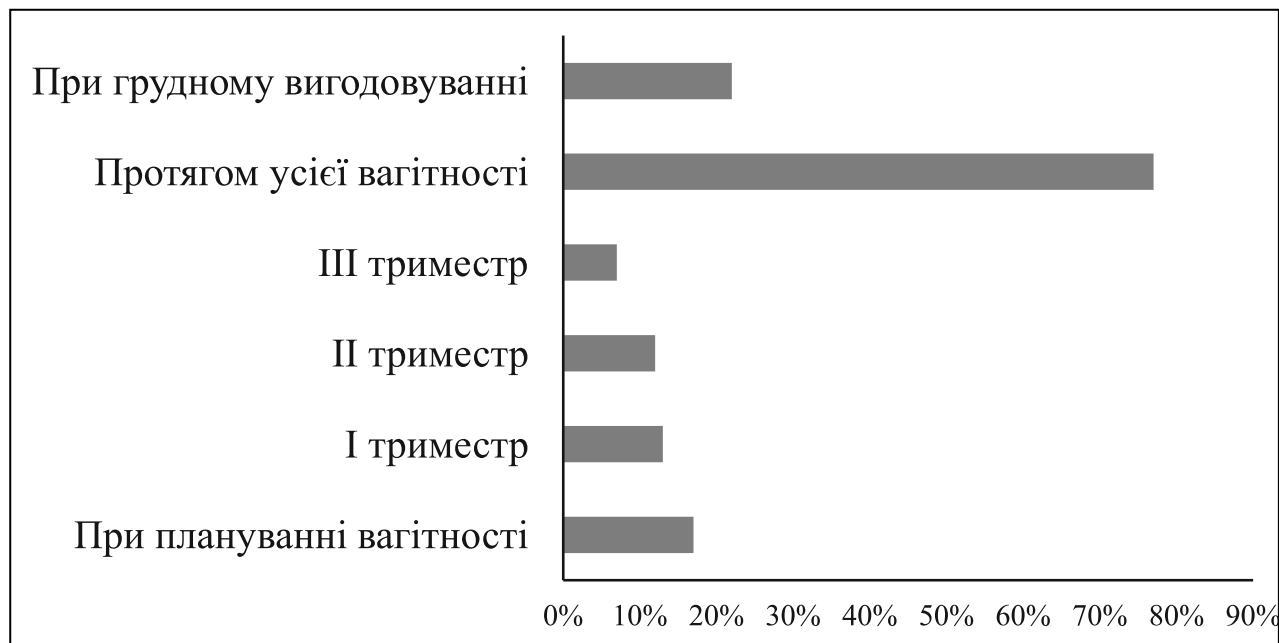


Рис. 2. Період, під час якого жінки приймали вітамінно-мінеральні комплекси.

Примітка. Частка відповідей не становить 100 %, оскільки респонденти зазначали декілька відповідей.

віт Пронаталь», що має в своєму складі вітаміни та мінерали, окрім йоду. Близько ¼ жінок приймали препарати заліза, які рекомендовані з метою профілактики або лікування залізодефіцитної анемії. Окрім того, досить часто респондентки обирали комплекси «Вітрум Пренатал» та «Фемібіон», що адаптовані до різних термінів вагітності.

Було виявлено, що майже половина респонденток (48%), приймали декілька вітамінно-мінеральних комплексів у період вагітності/лактації. Водночас декілька комплексів переважно використовували жінки, які

відзначали появу симптомів гіповітамінозу ($\chi^2=6,99$; $p<0,05$). Окрім того, 65 % респонденток, на час використання вітамінно-мінеральних комплексів, приймали інші лікарські засоби (рис. 4), а саме: протівірусні (28,4%), для нормалізації травлення (25,3%), антипіретики (16,8%), анальгетики (9,5%) та антимікробні засоби (7,4%), що збільшує ризик лікарських взаємодій.

За результатами опитування виявлено високий рівень застосування вітамінно-мінеральних комплексів курсом (86%), водночас 15% респонденток приймали препарати до покращення стану, тоді як 7% – упродовж одного місяця.

Для забезпечення лікувального ефекту важливо дотримуватися режиму приймання вітамінно-мінеральних комплексів. Тому наступне питання анкети було пов'язане з часом покращення стану після використання комплексів. Так, майже 30% опитуваних відмітили ефект саме після закінчення курсу прийому вітамінно-мінеральних комплексів. Разом з тим, близько 20% жінок, відзначали покращення стану майже відразу або через місяць прийому.

Встановлено, що 80% опитуваних жінок, перед прийомом вітамінно-мінеральних добавок, вивчали інструкції до їх застосування, а

Таблиця 2. Вітамінно-мінеральні комплекси, які жінки найчастіше використовують у період вагітності та грудного вигодовування

Препарат	Питомий показник
Фолієва кислота	65,0 %
Елевіт Пронаталь	42,0 %
Препарати заліза	25,0 %
Фемібіон	12,0 %
Вітрум Пренатал	12,0 %
Алфавіт	10,0 %
Прегнавіт	6,0 %
Комплевіт	6,0 %

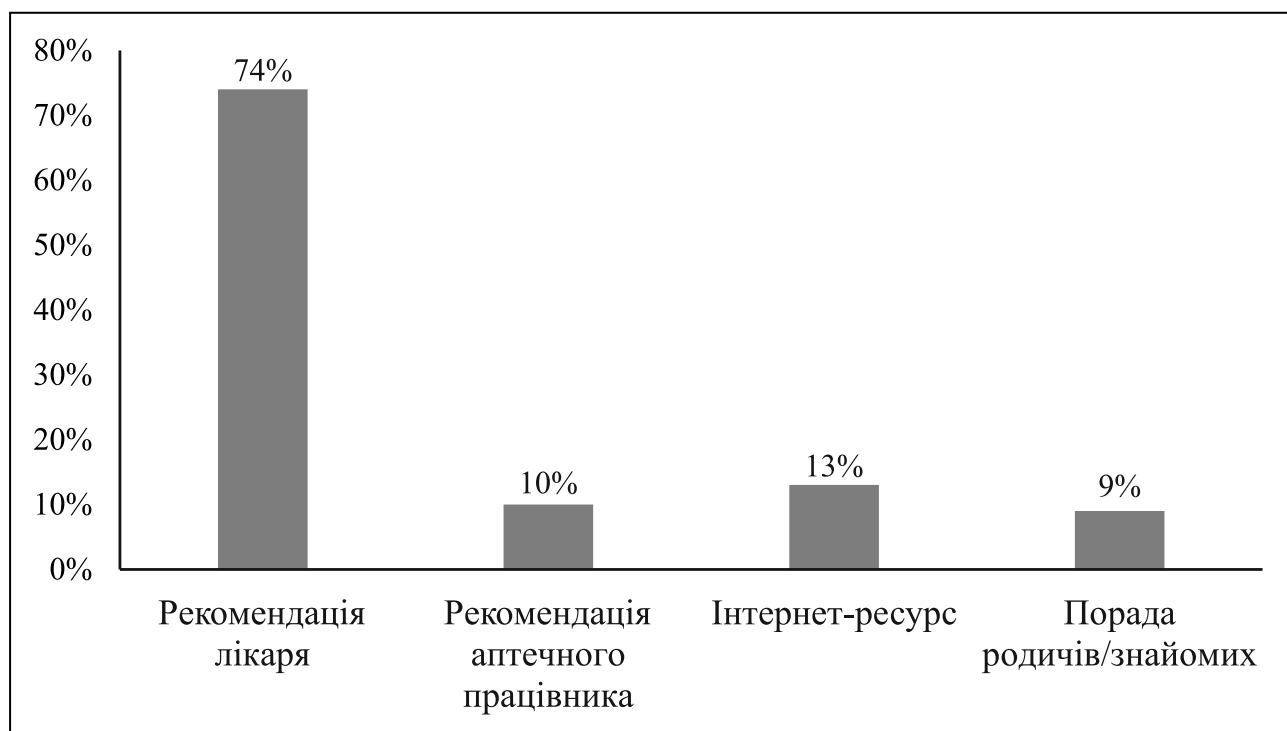
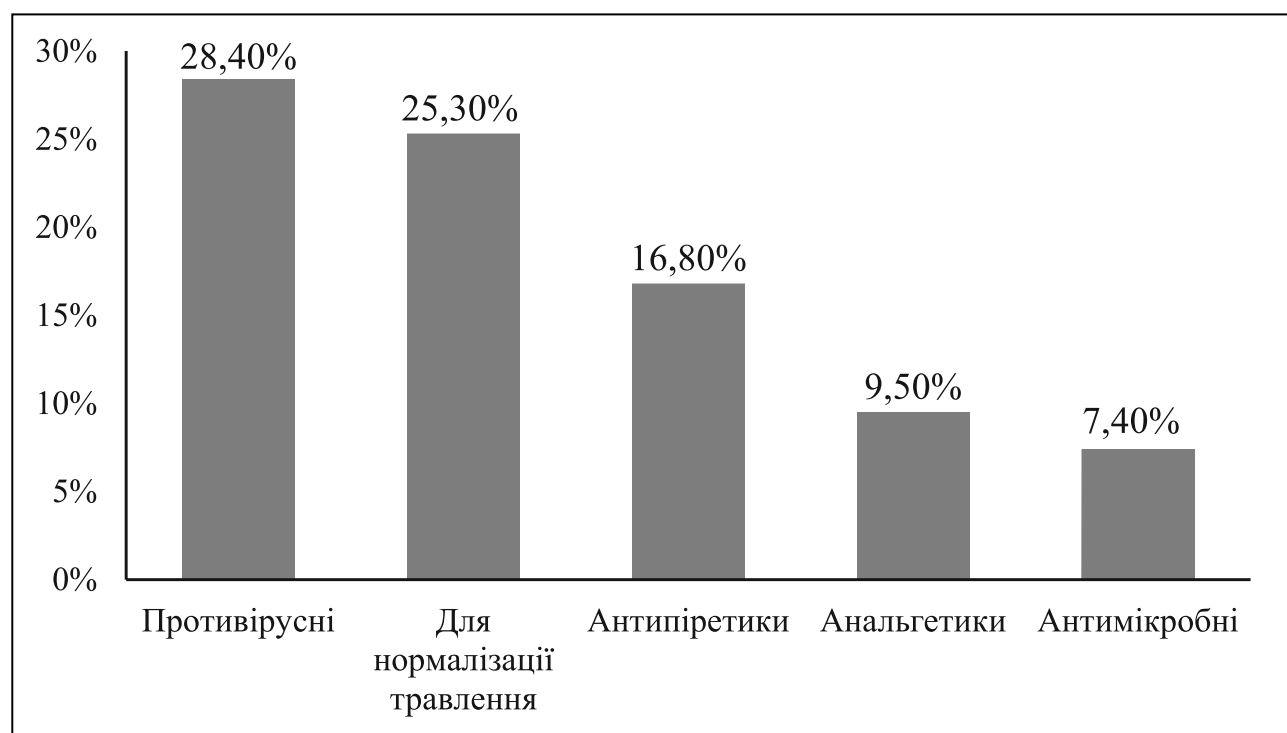


Рис. 3. Поділ респондентів за методом вибору вітамінно-мінеральних комплексів.

Примітка. Частка відповідей не становить 100 %, оскільки респонденти зазначали декілька відповідей.

майже 15 % не знайомилися з інструкціями до медичного застосування, що збільшує ризик неправильного прийому вітамінно-мінеральних комплексів.

Рис. 4. Частота використання інших груп препаратів при застосуванні вітамінно-мінеральних комплексів для жінок у період вагітності та лактації.



Важливо зазначити, що більшість жінок вважають вітамінно-мінеральні комплекси для жінок, у період вагітності/лактації, безпечними. Однак, понад 10 % опитуваних відзначали появу побічних реакцій, а саме: випадіння волосся (5%), зміни стану шкіри (5%), ламкість нігтів (4%) та розлади травлення (3%).

Обговорення

Головним завданням фармацевтичної опіки є забезпечення правильного та раціонального застосування лікарських засобів, з метою сприяння суспільній охороні здоров'я, та набуває важливого значення в період вагітності/грудного вигодовування, для профілактики несприятливих побічних реакцій як в матері, так і в дитини. З позиції доказової медицини встановлено, що здоров'я новонародженого визначається особливостями перебігу вагітності та пологів, неонатального періоду, оптимальною організацією надання спеціалізованої медичної та фармацевтичної допомоги вагітним (Максимович Н. М., 2017). При цьому, виділяють три критичні періоди внутрішньоутробного періоду, протягом яких спостерігається підвищена чутливість до тератогенного впливу, зокрема до дії лікарських засобів, а саме: бластогенез та імплантація (кінець 1-го – початок 2-го тижня вагітності); ембріогенез (із 16-го дня після запліднення і до кінця 8-го тижня внутрішньоутробного розвитку); фетогенез (із 9-го тижня внутрішньоутробного розвитку і до пологів) (Ведення фізіологічної вагітності, 2012). Призначення та використання лікарських засобів, у ці періоди, має бути обґрунтованим з урахуванням даних доказової медицини та фармації. При цьому, жоден лікарський засіб не слід вважати абсолютно безпечним для плоду, тому потенційна користь від застосування має перевищувати потенційні ризики для вагітної та плоду. Всі лікарські засоби, в тому числі безрецептурні, у період вагітності повинен призначати лише лікар (М. О. Щербина та ін., 2018). Разом з тим, за результатами попередніх досліджень встановлено, що рослинні та синтетичні лікарські засоби, а також біологічно активні добавки, без призначень лікаря застосовують $\frac{1}{3}$ вагітних жінок, тоді як майже 20 % не до-

тримуються призначень лікаря. Показано, що майже 80 % жінок у період вагітності/лактації вдавалися до самолікування, третина – до самопризначення антигістамінних лікарських засобів (Т. В. Ryvak та ін., 2020). Доведено, що вагітні жінки найчастіше приймають саме вітамінно-мінеральні комплекси та біологічно активні добавки без призначення лікаря (Гавриленко Л. Н. та ін., 2013).

За даними Державного реєстру лікарських засобів України (станом на 01.04.2022 року), в групі А11АА полівітаміни з мінералами, зареєстровано два комплекси для жінок у період вагітності/грудного вигодовування. Разом з тим, в групі 2.3. дієтичні добавки – джерела вітамінно-мінеральних комплексів, зареєстровано майже 20 позицій. Майже 60 % зареєстрованих комплексів вітамінів та мінералів для жінок у період вагітності/грудного вигодовування мають в своєму складі більше 15 компонентів, що збільшує ризик взаємодії. Так, залізо не сумісне з вітаміном Е, тоді як бета-каротин знижує засвоєння вітаміну Е. Вітамін В₁₂ може збільшувати ризик алергічних реакцій до вітаміну В₁. Окремо від кальцію, залізо засвоюється в 1,5 разів краще. Цинк не варто комбонувати з кальцієм та залізом (Hrynkiv, Y O та ін.).

Отже, перед застосування вітамінно-мінеральних комплексів у період вагітності та грудного вигодовування, жінка має обов'язково проконсультуватися з медичними фахівцями. Зокрема, фармацевтична опіка є надзвичайно важливою для реалізації безпечної та ефективної фармакотерапії. Фармацевт має інформувати щодо обмеження застосування безрецептурних лікарських засобів, у період вагітності/лактації, наголошувати на необхідності дотримання режиму прийому препаратів та попереджувати про ризики взаємодії вітамінно-мінеральних комплексів з іншими лікарськими засобами. Так, антацидні лікарські засоби, антибіотики групи тетрацикліну та фторхінолони, погіршують всмоктування заліза, тому рекомендується дотримуватися інтервалу між прийомом 2-3 години. При застосування тіазидних діуретиків та комплексів, до складу яких входить кальцій, зростає ризик гіперкальціємії. Окрім того, фолієва

кислота збільшує метаболізм фенітоїну, тому високі дози вітаміну знижують ефективність протисудомних лікарських засобів. Вітамінно-мінеральні комплекси, до складу яких входить лактоза, протипоказано використовувати у жінок з лактазною недостатністю або глюкозо-галактозним синдромом мальабсорбції.

Висновки

Встановлено, що 50 % опитаних жінок відзначають появу симптомів гіповітамінозу у період вагітності/грудного вигодовування, що обґрунтовує важливість використання вітамінно-мінеральних комплексів.

Показано, що 20% жінок вдаються до самолікування у період вагітності/лактації, 48% використовують декілька вітамінно-мінеральних комплексів та 68%, на час прийому, застосовують інші групи лікарських засобів.

Відмічено, що у період вагітності/грудного вигодовування, жінки приймають препарати фолієвої кислоти, заліза, комплекси “Елевіт Пронаталь”, “Вітрум Пренатал” та “Фемібіон”, які вважають безпечними. Майже 10 % жінок відзначають появу несприятливих побічних реакцій при застосуванні вітамінно-мінеральних комплексів.

Надання якісної фармацевтичної опіки, при відпуску вітамінно-мінеральних комплексів, для застосування у період вагітності та грудного вигодовування, є необхідною умовою забезпечення безпечної й ефективної фармакотерапії. Так, фармацевтичний працівник безпосередньо впливає на раціональний вибір

конкретних вітамінно-мінеральних комплексів та попереджує їх неконтрольоване застосування. Окрім того, фармацевт реалізує спеціальні знання з клінічної фармакології щодо режиму та тривалості прийому вітамінно-мінеральних комплексів, особливостей взаємодії з іншими лікарськими засобами та їжею, порядку дій при виникненні побічних реакцій.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у дослідженні структури відпуску вітамінно-мінеральних комплексів, для жінок у період вагітності та грудного вигодовування, аптечними працівниками.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-9752-6898](https://orcid.org/0000-0002-9752-6898) (B,C,D,E) Temirova Olena

(B,C,E) Bondarenko Alina

[0000-0001-6412-3243](https://orcid.org/0000-0001-6412-3243) (A,F) Khaitovych Mykola

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

Антомонов М.Ю. (2017). Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. (Оригінал опубліковано 2 р.).

Булавенко, О. В., Фурман, О. В., Таран, О. А., & Льовкіна, О. Л. (2019). A modern obstetrician-gynecologists' view on the multivitamin complexes for pregnant women. *Reproductive Endocrinology*, (47), 64–67. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.47.64-67>

Ведення фізіологічної вагітності. (2012). Україно-швейцарська програма «Здоров'я матері та дитини».

Гавриленко Л. Н., Кожанова И. Н., & Сачек М. М. (2013). Беременность и лекарственные средства. Фармакоэпидемиологическое исследование. *Здравоохранение*, (11), 28–33.

Ермоленко, Т. А., & Турчин, Н. И. (2019). “Better less, but better”: A new philosophy of vitamin and mineral complexes use in the pregnancy and breastfeeding periods. *Reproductive Endocrinology*, (47), 68–72. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.47.68-72>

Максимович Н. М. (2017). *Оптимізація фармацевтичної допомоги при захворюваннях у жінок* [Неопубл. дис. канд. фармацевт. наук]. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького.

Щербина М. О., Мерцалова О. В., & Юркова О. В. (2018). *Принципи раціональної фармакотерапії в акушерстві : Метод. вказ. для підготовки студентів VI курсу до державної атестації*.

- Aparicio, E., Jardí, C., Bedmar, C., Pallejà, M., Basora, J., & Arijia, V. (2020). Nutrient Intake during Pregnancy and Post-Partum: ECLIPSES Study. *Nutrients*, 12(5), 1325. <https://doi.org/10.3390/nu12051325>
- Busso, D., David, A., Penailillo, R., Echeverría, G., Rigotti, A., Kovalskys, I., Gómez, G., Cortés Sanabria, L., Yépez García, M., Pareja, R., Herrera-Cuenca, M., & Fisberg, M. (2021). Intake of vitamin E and C in women of reproductive age: Results from the latin american study of nutrition and health (ELANS). *Nutrients*, 13(6), 1954. <https://doi.org/10.3390/nu13061954>
- Dutra, L. V., Souza, F. I. S. d., & Konstantyner, T. (2021). Effects of vitamin d supplementation during pregnancy on newborns and infants: An integrative review. *Revista Paulista De Pediatria*, 39. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020087>
- Gernand, A. D., Schulze, K. J., Stewart, C. P., West, K. P., & Christian, P. (2016). Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: Health effects and prevention. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(5), 274–289. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.37>
- Hrynkiv, Y. O., Blavatska O. B., Yatskova, G. Y., & Zaliska O. M. (б. д.). Analysis of the vitamin's list with pharmacoeconomic rates for the treatment of long covid conditions during the pandemic COVID-19 in ukraine. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, (5), 16–26. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.02>
- Jeremy Rafael Tandaju, Saptawati Bardosono, & Metta Dewi. (2021). The link between vitamin A dietary status and anaemia in pregnancy: A comparative cross-sectional study. *J Pak Med Assoc* ., 71(2), 123–128.
- Juhl, B., Lauszus, F. F., & Lykkesfeldt, J. (2019). Glycemic control during pregnancy—a predictor of vitamin C status at labor in type 1 diabetic women? *Antioxidants*, 8(6), 153. <https://doi.org/10.3390/antiox8060153>
- Kiely, M. E., Wagner, C. L., & Roth, D. E. (2020). Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 201, 105669. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105669>
- King, J. C. (2000). Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71(5), 1334S—1343S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1334s>
- Liu, C., Zhong, C., Chen, R., Zhou, X., Wu, J., Han, J., Li, X., Zhang, Y., Gao, Q., Xiao, M., Hu, X., Xiong, G., Han, W., Yang, X., Hao, L., & Yang, N. (2020). Higher dietary vitamin C intake is associated with a lower risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal cohort study. *Clinical Nutrition*, 39(1), 198–203. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.01.015>
- McCauley, M. E., van den Broek, N., Dou, L., & Othman, M. (2015). Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008666.pub3>
- Myerson, R., Crawford, S., & Wherry, L. R. (2020). Medicaid expansion increased preconception health counseling, folic acid intake, and postpartum contraception. *Health Affairs*, 39(11), 1883–1890. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.00106>
- Oliveira, J. M., Allert, R., & East, C. E. (2016). Vitamin A supplementation for postpartum women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005944.pub3>
- Ota, E., Mori, R., Middleton, P., Tobe-Gai, R., Mahomed, K., Miyazaki, C., & Bhutta, Z. A. (2015). Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000230.pub5>
- Sharna J. Coker, Carlos C. Smith-Díaz, Rebecca M. Dyson, Margreet C. M. Vissers, & Mary J. Berry. (2022). The epigenetic role of vitamin C in neurodevelopment. *J. Mol. Sci.*, 23.
- Sijing Duan, Yong Jiang, Kai Mou, Yi Wang, Shanshan Zhou, & Bingxin Sun 5. (2021). Correlation of serum vitamin A and vitamin E levels with the occurrence and severity of preeclampsia. *Am J Transl Res*, 13(12), 203–210.
- T. B. Ryvak, O. M. Neryivoda, & A. Ya Koval. (2020). Фармацевтична опіка при симптомах алергії під час вагітності та лактації: Рациональний вибір і застосування антигістамінних лікарських засобів. *Запорізький медичний журнал*, 2(22), 192–199.
- WHO. (2011). *Guideline : Vitamin A supplementation in pregnant women*.
- WHO. (2016). *Recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience*.
- Wolf, H. T., Hegaard, H. K., Huusom, L. D., & Pinborg, A. B. (2017). Multivitamin use and adverse birth outcomes in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(4), 404.e1–404.e30. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.03.029>

Pharmaceutical care in the use of vitamin-mineral complexes for women during pregnancy and lactation

Temirova Olena, Bondarenko Alina, Khaitovych Mykola

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Temirova Olena

E-mail: lfitsner@gmail.com

Annotation: during pregnancy and breastfeeding, the need for micronutrients increases, and their insufficient supply negatively affects both the health of the woman and the development of the child. However, the irrational use of large doses of certain vitamins and minerals has risks comparable to their deficiency. The purpose of this study: is to investigate the role of pharmaceutical care in the use of vitamin and mineral complexes for women during pregnancy and breastfeeding based on a questionnaire. The study involved 100 women of different ages. Most respondents lived in cities (90 %). Almost 60 % of women had one childbirth, 25 % had two and 7 % had three childbirths. It was found that about 90 % of respondents breastfeed. Almost half of the women surveyed developed symptoms of hypovitaminosis during pregnancy/breastfeeding. Respondents observed such symptoms of hypovitaminosis as changes in the structure and loss of hair (70 %), changes in the structure of nails (40%), and the development of dermatitis (27 %). However, no statistically significant differences were found between the incidence of hypovitaminosis symptoms in breastfeeding and non-breastfeeding women. Whereas women over the age of 26 were more likely to experience symptoms of hypovitaminosis compared to younger women ($p < 0.05$). It was found that 97 % of respondents took vitamin and mineral complexes for normal fetal development (81 %), prevention (29 %), and treatment (28%) of hypovitaminosis, in acute respiratory viral infections (7 %). About 77 % of women took the complex throughout pregnancy, during lactation – 22 %. Respondents took vitamin and mineral complexes as prescribed by a doctor (75 %), recommendations from Internet resources (13 %), advice from a pharmacist (10 %), and relatives/acquaintances (9 %). The choices were: folic acid (65 %), «Elevit Pronatal» (42 %), iron (25 %), «Vitrum Prenatal», and «Femibion» (12 %). Most respondents used vitamin and mineral complexes as a course (86 %), while 15 % took to normalize the condition, 4 % – one month. Almost half of the surveyed women (48 %), mostly those who noted the appearance of symptoms of hypovitaminosis ($p < 0.05$), took several vitamin and mineral supplements. While more than 60 % in the complex took other groups of drugs. It was found that most respondents believe that vitamin and mineral supplements are safe for use in women during pregnancy and lactation. However, almost 10 % noted the appearance of complications after their use, namely: hair loss, changes in nail condition, dermatitis, and indigestion. Therefore, providing quality pharmaceutical care in the release of vitamin and mineral complexes for women during pregnancy and lactation is an important condition for safe and effective pharmacotherapy. Pharmacists influence the rational choice of vitamin-mineral complexes, prevent their uncontrolled use, and provide recommendations on the mode and duration of administration and the peculiarities of interaction with other drugs and foods.

Keywords: pregnancy, lactation, vitamins, minerals, fetal development, pharmaceutical services.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

UDC: 615.453.6.015.14:615.243.6
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.68-75](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.68-75)

Received: June 24, 2022

Accepted: August 08, 2022

Дослідження профілів розчинення таблеток Амлодипіну з еналаприлом

Бегей Наталія, Тригубчак Оксана

АТ «Фармак», м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Behei Natalia

E-mail: beheinatalia@ukr.net

Анотація: забезпечення якості при виробництві лікарських препаратів є всеохоплюючою концепцією. Якість лікарських засобів має бути гарантована на всіх стадіях виготовлення – від розроблення, дослідження й виробництва до впровадження та оптимального застосування. Все це закладено у вимоги низки належних практик: GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP. Велике значення при розробці твердих лікарських форм надається вивченню швидкості вивільнення діючих речовин та в середовищах з різним показником кислотності. Для оцінки якості розроблених комбінованих таблеток Амлодипіну з еналаприлом, прогнозування швидкості вивільнення діючих речовин з них, а відповідно прояву терапевтичної дії на організм. Метою роботи було вивчити профілі розчинення таблеток Амлодипіну з еналаприлом у порівнянні з оригінальними монопрепаратами. Об'єктами дослідження були розроблений засіб Амлодипіну з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг та відповідні оригінальні монопрепарати: Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг (амлодипін) та Берліпріл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг (еналаприл). Дослідження проводилися згідно Фармакопейних вимог з використанням приладу для розчинення USP I (лопати). Середовища розчинення – 900 мл буферних розчинів рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8. Аналіз здійснювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії. В якості рухомої фази застосовували розчин калію дигідрофосфату у воді (рН 4,0). Детектування проводили за довжини хвилі 215 нм. Було здійснено порівняльні дослідження кінетики розчинення засобу Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг з кінетикою розчинення оригінальних монопрепаратів Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг та Берліпріл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг. Встановлено, що через 15 хв. в середовищі рН 6,8 еналаприлу малеат вивільняється з розроблених комбінованих таблеток лише на 83,6 %, а впродовж 30 хв. спостерігалось повне вивільнення обох активних фармацевтичних інгредієнтів у всіх досліджуваних середовищах. Виявлено високе значення фактора подібності профілю розчинення розроблюваного препарату Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг до оригінальних монопрепаратів: рН 1,2: амлодипін – 92,3, еналаприл – 86,5; рН 4,5: амлодипін – 94,8, еналаприл – 86,3; рН 6,8: амлодипін – 96,2, еналаприл – 80,2. Було визначено, що біофармацевтичні фактори, до яких належать фізико-хімічні властивості амлодипіну та еналаприлу, склад допоміжних речовин, особливості технологічного процесу, мають вплив на кінетику розчинення досліджуваного препарату на основі амлодипіну та еналаприлу. Отже, запропоновані комбіновані таблетки Амлодипіну з еналаприлом аналогічні відповідним референтним монопрепаратам і можуть бути використані в експериментальній і практичній медицині.

Ключові слова: амлодипін, вивільнення лікарських засобів, еналаприл, таблетки, терапевтична еквівалентність, фармакокінетика.

Вступ

Закон України «Про лікарські засоби» описує загальні вимоги до лікарських засобів, а також, повідомляє, що ліки, які виробляються та реалізуються населенню, мають бути ефективними, безпечними та якісними (The Verkhovna Rada of Ukraine, 1996).

Забезпечення якості при виробництві лікарських препаратів є всеохоплюючою концепцією. Якість лікарського засобу – це сукупність характеристик, які дозволяють йому задовольнити споживача (пацієнта) та відповідати встановленим законодавством вимогам (без спричинення загрозливих для життя шкідливих наслідків та побічних реакцій) (Shapovalov et al., 2019). Якість лікарських засобів має бути гарантована на всіх стадіях виготовлення – від розроблення, дослідження й виробництва до впровадження та оптимального застосування. Це закладено у вимоги низки належних практик: GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP.

Велике значення при розробці твердих лікарських форм надається вивченню ступеня вивільнення діючих речовин у часі та в середовищах з різним показником кислотності (pH) (Ministry of Health of Ukraine, 2020).

Згідно документів ВООЗ і FDA, ЕМА для твердих лікарських засобів для перорального застосування з негайним вивільненням дослідження біоеквівалентності *in vivo* можна замінити вивченням порівняльної кінетики розчинення *in vitro* за процедурою «біовер» (Muselik et al., 2021).

Для препаратів з діючими речовинами, що належать до I та III класу Біофармацевтичної система класифікації (БСК) дозволено не використовувати дослідження біоеквівалентності *in vivo* (Gureyeva et al., 2015). Біоеквівалентність досліджуваних лікарських засобів може бути доведена за допомогою вивчення еквівалентності *in vitro*, якщо діюча речовина, яка входить у препарат має високу розчинність і проникність, а також профілі розчинення досліджуваних лікарських засобів у трьох середовищах розчинення зі значеннями pH 1,2; 4,5 і 6,8.

Лікарські засоби, які розчиняються більше 85 % протягом 15 хвилин або швидше у всіх трьох середовищах, профілі розчинення порівнювати не потрібно. Якщо активний фармацевтичний інгредієнт вивільняється на 85 % за 30 хв., потрібне оцінювання профілів вивільнення, то фактор подібності має складати більше ніж 50 %. Процедура «біовер» надає вичерпну інформацію про допоміжні речовини, які входять до складу лікарського засобу (Farah et al., 2020; Melian et al., 2021).

Прикладом I і III класу БСК є розроблений вітчизняний комбінований засіб на основі амлодипіну та еналаприлу.

Амлодипін бесилат є 3-етил 5-метил (4RS)-2-[(2-аміно етокси)метил]-4-(2-хлор-феніл)-6-метил-1,4-дигідро-піридину-3,5-дикарбоксилату бензенсульфонат. Це порошок білого або майже білого кольору. Розчинність 1 граму у воді складає 1000 мл. Згідно БСК амлодипіну відноситься до I класу, тобто має високу розчинність – 1 мг/мл та високу біодоступність 74±17 % (Golovenko et al., 2010). Амлодипін – синтетичний препарат, що є похідним дигідропіридину та належить до групи блокаторів кальцієвих каналів. (Hussan et al., 2019)..

Еналаприл малеат є 1-[N-[S]-1-карбокси-3-фенілпропил]-L-аланіл]-L-пролін-1'-етилового ефіру малеату. Це білий або майже білий прозорий порошок, мало розчинний у воді – при температурі 20°C розчиняється 25 мг/л (Tocco et al., 1982). Відноситься до III класу БСК. Еналаприл є антигіпертензивним засобом та використовується для профілактики серцевої недостатності, дисфункції лівого шлуночка. За рахунок швидкого розкладання в організмі на еналаприлат, що є сильним інгібітором ангіотензин-перетворюючого ферменту, еналаприл діє на ренін-ангіотензин перетворюючу систему (Faruqi & Jain, 2021; Verbeeck et al., 2017).

Мета

Для оцінки якості розроблених таблеток Амлодипіну з еналаприлом, прогнозування швидкості вивільнення діючих речовин з них, а відповідно прояву терапевтичної дії на орга-

нізм, необхідно вивчити профілі розчинення таблеток Амлодипіну з еналаприлом у порівнянні з оригінальними монопрепаратами.

Матеріали і методи

Об'єктами дослідження були розроблений засіб Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг та відповідні оригінальні монопрепарати: Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг с. 19149 (амлодипін) та Берліприл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг с. 01501A (еналаприл).

Дослідження проводили згідно фармакопейних вимог (European Directorate for the Quality of Medicine & Health Care of the Council of Europe, 2016; State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Drug Quality», 2015) з використанням приладу для розчинення USP I (лопати). Швидкість обертання лопаті становив 50 об/хв. Середовища розчинення – 900 мл буферних розчинів рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8. Відбір проб здійснювали в точках 5, 10, 15 та 30 хв. Для амлодипіну додатково досліджували вивільнення через 20 хв. Аналіз здійснювали методом високоефективної рідинної хроматографії, з використанням колонки Intersil ODS – 3, розміром 4,6 мм x 50 мм, з розміром часток 5 мкм. В якості рухомої фази застосовували розчин калію дигідрофосфату у воді (рН 4,0). Детектування проводиться за довжини хвилі 215 нм.

Результати

В результаті проведених досліджень кінетики вивільнення розробленого та референтного препаратів у трьох стандартних середовищах з рН 1,2, 4,5 та 6,8 було встановлено, що розчинення відбувається швидко та становить більше 80 % амлодипіну бесилату та еналаприлу малеату протягом 15 хв. В середовищі з рН 6,8 еналаприл малеат вивільняється дещо повільніше (83,6 % за 15 хв для розробленого та 82,6 % для референтного препарату), повне вивільнення досягається протягом 30 хв. Розчинення не залежить від рН середови-

ща як для розробленого так і для референтних препаратів, що є характерним для діючих речовин I або III класу БСК.

Для розробленого комбінованого препарату характерно те, що діючі речовини вивільняються з таблеток з різною швидкістю. Так в першій точці контролю 5 хв еналаприл малеат в розробленому препараті вивільняється більш повільно (26,1 %, 26,7 %, 17,7 % в середовищах рН 1,2, 4,5 та 6,8 відповідно), тоді як амлодипін бесилат вивільняється на 77,2, 80,9, 79,3 % в кожному середовищі відповідно. Повне вивільнення діючих речовин у всіх досліджуваних середовищах досягається через 30 хв.

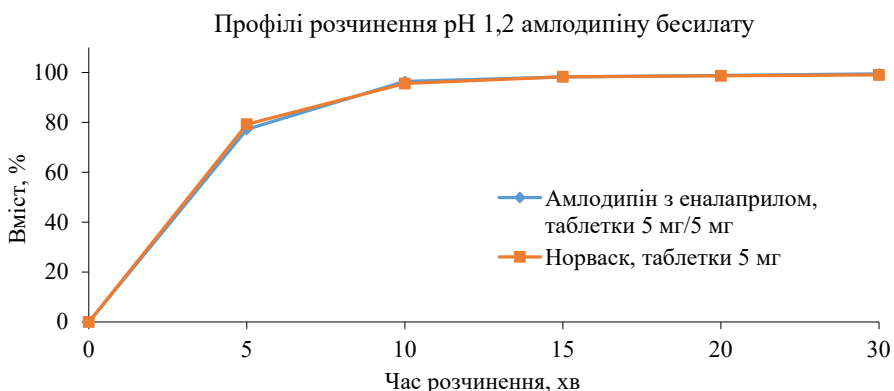
Результати дослідження профілів розчинення розробленого та референтного препаратів представлені в таблицях 1 та 2.

Графічне зображення профілів вивільнення діючих речовин з розроблених комбінованих таблеток Амлодипіну з еналаприлом в порівнянні з референтними монопрепаратами Норваск (амлодипіну бесилат) та Берліприл (еналаприл) представлені на рис. 1-6.

На рисунку 1 представлені профілі вивільнення амлодипіну бесилату з розробленого та референтного препаратів в середовищі рН 1,2. Як видно з рисунку для обох препаратів характерно швидке вивільнення, протягом перших 15 хв вивільняється близько 100 % діючої речовини. Профілі розчинення є подібними.

Відповідно до рисунку 2, профілі розчинення еналаприлу малеату в середовищі рН 1,2 також показують подібність між референтним та розробленим препаратами. Повне ви-

Рисунок 1. Профілі розчинення амлодипіну бесилату з таблеток в середовищі з рН 1,2



Час, хв	Вивільнення амлодипіну бесилату з розробленого препарату Амлодипін з еналаприлом, таблетки, %						Вивільнення амлодипіну бесилату з референтного препарату Норваск, таблетки, %					
	0	5	10	15	20	30	0	5	10	15	20	30
Середовище 0,1 М кислоти хлористоводневої з рН 1,2												
Середнє значення (n=12)	0	77,2	96,4	98,2	98,9	99,5	0	79,3	95,6	98,3	98,7	99,0
Відносне стандартне відхилення	0	4,5	4,4	3,8	2,8	4,6	0	4,0	2,8	1,4	1,3	1,2
Середовище ацетатного буферного розчину з рН 4,5												
Середнє значення (n=12)	0	80,9	94,2	98,7	99,3	99,5	0	81,7	95,7	98,2	99,2	99,7
Відносне стандартне відхилення	0	5,4	4,2	2,4	1,2	1,1	0	7,0	3,8	2,7	2,0	1,4
Середовище фосфатного буферного розчину з рН 6,8												
Середнє значення (n=12)	0	79,3	96,3	98,1	99,1	99,1	0	78,5	95,5	98,5	99,4	99,9
Відносне стандартне відхилення	0	6,0	3,1	3,3	2,3	2,6	0	5,5	2,9	1,6	1,3	1,3

Таблиця 1. Результати дослідження кінетики вивільнення амлодипіну з розробленого та референтного препаратів

вивільнення діючої речовини досягається протягом 30 хв.

В середовищі рН 4,5 (рисунок 3 та 4) характер вивільнення як для амлодипіну бесилату так і для еналаприлу малеату аналогічний вивільненню в середовищі рН 1,2. Профілі ви-

вільнення референтного та розробленого препаратів є подібними.

В середовищі рН 6,8 діючі речовини вивільняються повільніше (рисунок 4 та 5), проте профіль розчинення однаковий як для референтного так і для розробленого препаратів.

Таблиця 2. Результати дослідження кінетики вивільнення еналаприлу з розробленого та референтного препаратів

Час, хв	Вивільнення еналаприлу малеату з розробленого препарату Амлодипін з еналаприлом, таблетки, %					Вивільнення еналаприлу малеату з референтного препарату Берліприл, таблетки, %				
	0	5	10	15	30	0	5	10	15	30
Середовище 0,1 М кислоти хлористоводневої з рН 1,2										
Середнє значення (n=12)	0	26,1	68,8	97,4	100,2	0	26,9	66,1	96,3	99,4
Відносне стандартне відхилення	0	10,3	7,2	4,4	3,1	0	9,9	8,5	2,4	2,1
Середовище ацетатного буферного розчину з рН 4,5										
Середнє значення (n=12)	0	26,7	65,8	98,9	101,4	0	26,0	65,4	97,1	98,9
Відносне стандартне відхилення	0	12,3	4,7	1,4	1,3	0	7,0	5,6	3,3	3,8
Середовище фосфатного буферного розчину з рН 6,8										
Середнє значення (n=12)	0	17,7	53,1	83,6	101,8	0	19,8	49,4	82,6	100,6
Відносне стандартне відхилення	0	11,0	8,8	5,4	2,6	0	16,1	9,1	6,1	2,5

Фактори подібності комбінованих таблеток Амлодипіну з еналаприлом 5 мг/5 мг у порівнянні з оригінальними монопрепаратами Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг (амлодипін) та Берліприл (BERLINSCHMIE), таблетки 5 мг (еналаприл) показано у вигляді таблиці 3.

Таким чином, всі одержані фактори подібності (f_2) становлять ≥ 50 (табл. 2), що свідчить про те, що розроблений комбінований препарат у вигляді таблеток Амлодипіну з еналаприлом є подібним до референтних монопрепаратів.

Обговорення

В таблицях та на рисунках показано порівняльні дослідження кінетики розчинення засобу Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг з кінетикою розчинення оригінальних монопрепаратів Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг та Берліприл (BERLINSCHMIE), таблетки 5 мг у середовищах з рН 1,2, 4,5 та 6,5. Виявлено високе значення фактора подібності – від 80,2 до 94,8 в залежності від середовища – профілю розчинення розроблюваного препарату Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг до оригінальних монопрепаратів.

За результатами *in vitro* було встановлено, що досліджені профілі розчинення препаратів Амлодипіну з еналаприлом, Норваску та Берліприлу у різних буферних системах є подібними та забезпечуватимуть із високим від-

сотком подібності терапевтичний ефект препарату *in vivo*.

Було визначено, що біофармацевтичні фактори, до яких належать фізико-хімічні властивості амлодипіну та еналаприлу, склад допо-

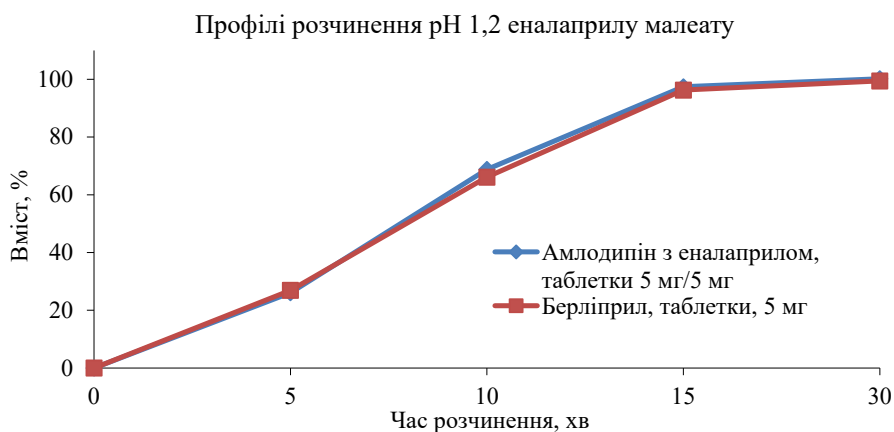


Рисунок 2. Профілі розчинення еналаприлу малеату з таблеток в середовищі з рН 1,2

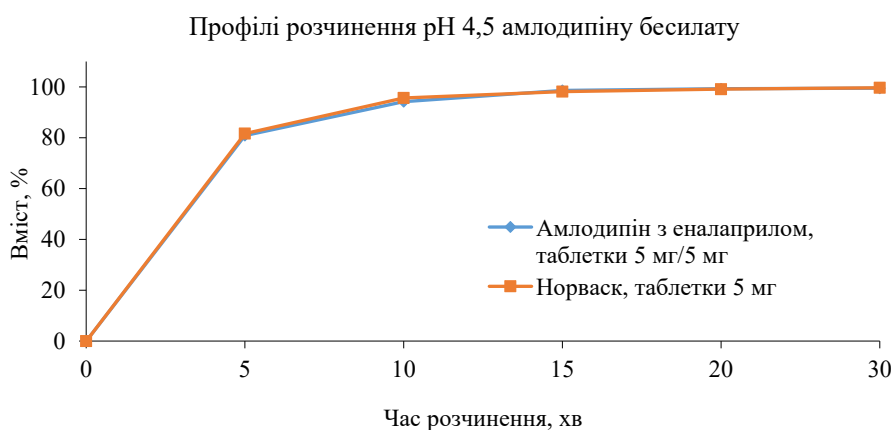


Рисунок 3. Профілі розчинення амлодипіну бесилату з таблеток в середовищі з рН 4,5

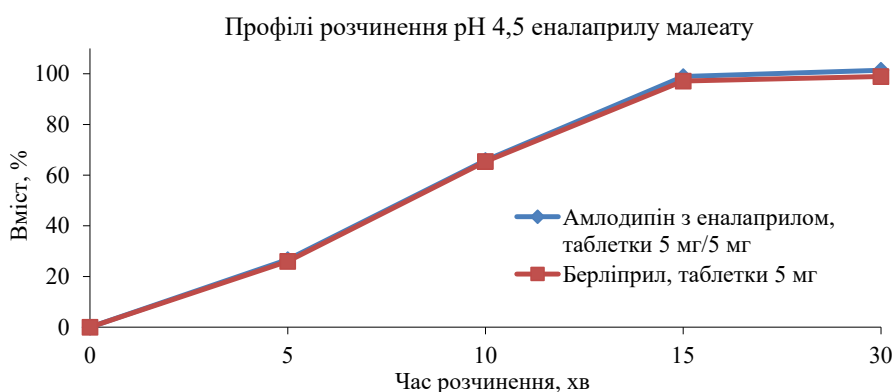


Рисунок 4. Профілі розчинення амлодипіну бесилату з таблеток в середовищі з рН 4,5

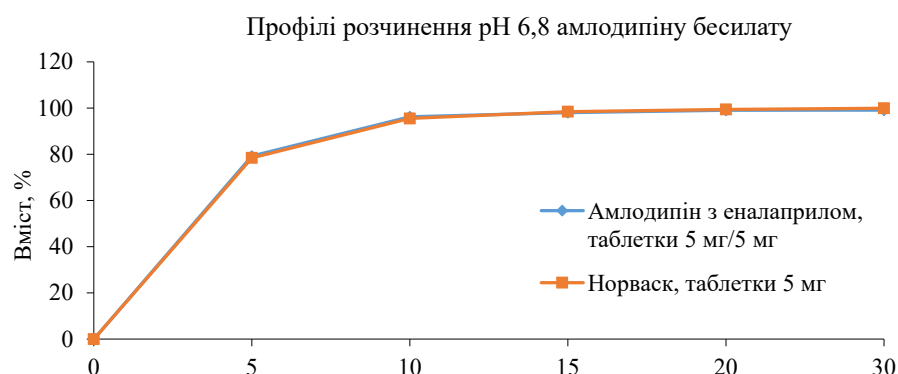


Рисунок 5. Профілі розчинення амлодипіну бесилату з таблеток в середовищі з рН 6,8,

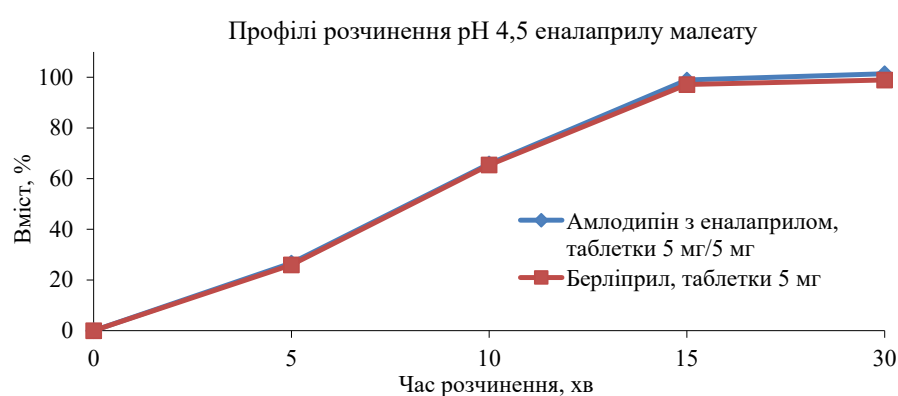


Рисунок 6. Профілі розчинення еналаприлу малеату з таблеток в середовищі з рН 6,8,

міжних речовин, особливості технологічного процесу, мають вплив на кінетику розчинення досліджуваного препарату на основі амлодипіну та еналаприлу.

Висновки

1. Досліджені нами розроблені комбіновані таблетки мають подібний характер вивільнення амлодипіну бесилату в порівнянні з оригінальним монопрепаратом Норваском (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг. Фактор подібності (f2) складає більше 90.

Таблиця 3. Фактори подібності Амлодипін з еналаприлом, таблетки 5 мг/5 мг порівняно з Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг (амлодипін) та Берліприл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг (еналаприл)

f2	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
амлодипін	92,3	94,8	96,2
еналаприл	86,5	86,3	80,2

Розчинення відбувалося швидко та становило більше 98 % амлодипіну бесилату протягом 15 хв.

2. Досліджені нами розроблені комбіновані таблетки мають подібний характер вивільнення еналаприлу малеату в порівнянні з оригінальним монопрепаратом Берліприл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг. Фактор подібності (f2) складає більше 80. Розчинення в середовищах 1,2 та 4,5 відбувалося швидко та становило більше 96 % еналаприлу малеату протягом 15 хв. В середовищі з рН 6,8 еналаприл малеат вивільняється дещо повільніше (83,6 % за 15 хв для розробленого та 82,6 % для референтного препарату), повне вивільнення досягається протягом 30 хв.

3. Запропоновані комбі-

новані таблетки Амлодипіну з еналаприлом аналогічні відповідним референтним монопрепаратам Норваск (Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH), таблетки 5 мг та Берліприл (BERLIN-CHEMIE), таблетки 5 мг і можуть знайти використання в експериментальній і практичній медицині.

Фінансування

Дана стаття є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського «Маркетингові, фармакоекономічні та технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0115U001530).

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0003-3913-6266](https://orcid.org/0000-0003-3913-6266) (B, C, D, F) Beheii Nataliia,
(A, B, D, F) Tryhubchak Oksana

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

European Directorate for the Quality of Medicine & Health Care of the Council of Europe (EDQM). (2016). European Pharmacopoeia current hot topics. Strasbourg: Council of Europe.

Farah, K., Syed, M. F. H., Madiha, M., Rabia, N., Sana, G., Iyad, N. M., & Fouzia, H. (2020). Comparative analysis of biopharmaceutical classification system (BCS) based biowaiver protocols to validate equivalence of a multisource product. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 14(7), 212-220. doi: 10.5897/AJPP2020.5130.

Faruqi, A., & Jain, A. (2021). Enalapril. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Golovenko, M. Ya., Baula, OP, & Borisyuk, I. Yu. (2010). Biopharmaceutical classification system. *Kyiv – 2010*. – 300 p.

Gureyeva, S. N., Albedhani, O. S., & Groschoviy, T. A. (2015). Application of biopharmaceutical classification system in the development of new drugs. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 3(19), 38-43. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52383>.

Hussan, K. S., Thayyil, M. S., Rajan, V. K., & Muraleedharan, K. (2019). DFT studies on global parameters, antioxidant mechanism and molecular docking of amlodipine besylate. *Computational Biology and Chemistry*, 80, 46-53. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2019.03.006.

Melian, M. E., Briones Nieva, C. A., Domínguez, L., Gonzo, E. E., Palma, S., & Bermúdez, J. M. (2021). Dissolution profiles of fenbendazole from binary solid dispersions: a mathematical approach. *Therapeutic Delivery*, 12(8), 597-610. doi: 10.4155/tde-2021-0014.

Ministry of Health of Ukraine. (2020). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. Standart MHCU 42-7.3:2020. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine.

Muselík, J., Komersová, A., Kubová, K., Matzick, K., & Skalická, B. (2021). A Critical Overview of FDA and EMA Statistical Methods to Compare In Vitro Drug Dissolution Profiles of Pharmaceutical Products. *Pharmaceutics*, 13(10), 1703. doi:10.3390/pharmaceutics13101703.

Shapovalov, V., Shapovalova, V., Andrieieva, V., Shapovalov, V. (2019). Analysis of healthcare expenditus in countries of the world. *Recipe*, 22(5), 712-719.

State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Drug Quality». (2015). State Pharmacopoeia of Ukraine (T. 1). Kharkiv: State Enterprise «Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Drug Quality».

The Verkhovna Rada of Ukraine. (1996). Law of Ukraine «About medicines». 123/96-BP. Kyiv: The Verkhovna Rada of Ukraine.

Tocco, D. J., DeLuna, F. A., Duncan, A. E., Vassil, T. C., & Ulm, E. H. (1982). The physiological disposition and metabolism of enalapril maleate in laboratory animals. *Drug Metabolism and Disposition*, 10(1), 15-19.

Verbeeck, R. K., Kanfer, I., Löbenberg, R., Abrahamsson, B., Cristofolletti, R., Groot, D. W., ... & Dressman, J. B. (2017). Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: Enalapril. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(8), 1933-1943. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.019. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28435140.

Study of dissolution profiles of Amlodipine tablets with enalapril

Behei Nataliia, Tryhubchak Oksana

JSC «Farmak», Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Behei Natalia

E-mail: beheinatalia@ukr.net

Abstract: quality assurance in the production of medicines is a comprehensive concept. The quality of medicines must be guaranteed at all stages of production - from development, research and production to implementation and optimal use. All this is included in the requirements of a number of good practices: GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP. Great importance in the development of solid dosage forms is given to the study of the degree of release rate of active substances and in environments with different acidity indicators. To assess the quality of the developed combined tablets of amlodipine with enalapril, to predict the rate of release of active substances from them, and accordingly the manifestation of therapeutic effect on the body, the aim was to study the dissolution profiles of amlodipine tablets with enalapril in comparison with the original drug, which contains one active substance. The subjects of the study were Amlodipine with enalapril, 5 mg / 5 mg tablets and the corresponding original monopreparations: Norvask, 5 mg tablets (amlodipine) and Berlipril, 5 mg tablets (enalapril). The studies were performed according to pharmacopoeial requirements using a device for dissolving USP I (shovels). Dissolution media - 900 ml of buffer solutions pH 1.2, pH 4.5 and pH 6.8. The analysis was performed by high performance liquid chromatography. A solution of potassium dihydrogen phosphate in water (pH 4.0) was used as the mobile phase. Detection was performed at a wavelength of 215 nm. Comparative studies of the dissolution kinetics of Amlodipine with enalapril, 5 mg / 5 mg tablets with the dissolution kinetics of the original Norvasc drugs, 5 mg tablets and Berlipril 5 mg tablets were performed. It was found that after 15 min in a pH of 6.8 enalapril maleate is released from the developed combination tablets by only 83.6%, and within 30 minutes there was a complete release of both active pharmaceutical ingredients in all study media. A high value of the factor of similarity of the dissolution profile of the developed drug Amlodipine with enalapril, tablets 5 mg / 5 mg to the original monopreparations: pH 1.2 amlodipine - 92.3, enalapril - 86.5; pH 4.5 amlodipine - 94.8, enalapril - 86.3; pH 6.8 amlodipine - 96.2, enalapril - 80.2. It was determined that the biopharmaceutical factors, which include the physicochemical properties of amlodipine and enalapril, the composition of excipients, features of the technological process, have an impact on the dissolution kinetics of the study drug based on amlodipine and enalapril. Therefore, the proposed combined tablets of amlodipine with enalapril are similar to the corresponding reference monopreparations and can find use in experimental and practical medicine.

Key words: amlodipine, enalapril, drug liberation, pharmacokinetics, tablets, therapeutic equivalency.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

UDC 616.248-022.8-022.9-085-053.5:612.231]:636.8
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.76-82](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.76-82)

Received: May 31, 2022

Accepted: July 06, 2022

Evaluation of fractional exhaled nitric oxide in school-age children with asthma and sensitization to cat allergens

Kryvopustova Mariia

Department of Pediatrics No2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Kryvopustova Mariia

E-mail: kryvopustova@gmail.com

Abstract: *bronchial asthma is a chronic condition that is considerably prevalent among children. According to scientific evidence, cat allergens are most frequently responsible for the onset of asthma manifestations in children. Children are more likely to develop atopic asthma with eosinophilic inflammation. Under these circumstances, specific biomarkers are used as indicators of this inflammation. Fractional exhaled nitric oxide has been identified as a marker of eosinophilic airway inflammation in asthma. The aim of the research was to determine the fractional exhaled nitric oxide concentrations in school-age children with bronchial asthma and sensitization to cat allergens in order to predict asthma control status and assess therapeutic response. A total of 430 children aged between 6 and 17 years with asthma and sensitization to cat allergens participated in the study. The sensitization profile was investigated using a multicomponent molecular allergy diagnostic test (ALEX², Austria). The fractional exhaled nitric oxide levels were evaluated (NIOX VERO, Sweden). A total of 302 patients were enrolled in a retrospective study to find out how likely they were to gain bronchial asthma control over the course of therapy. As a result, a one-factor logistic regression analysis was conducted. A total of 128 children were included in the 12-month prospective research. All patients had a rise in fractional exhaled nitric oxide of > 20 ppb, with children with severe asthma having levels of 35 ppb or higher. The study discovered that changes in the fractional exhaled nitric oxide concentrations at the end of a three-month therapy could be linked to the maintenance of bronchial asthma control after a 12-month treatment period ($r = 0.619$; $p < 0.001$). After a year of therapy, increasing baseline fractional exhaled nitric oxide levels reduced the probability of establishing bronchial asthma control in children ($OR < 1$; $p < 0.001$). The dynamics of fractional exhaled nitric oxide reduction increased the probability of achieving bronchial asthma control after completion of a three-month therapy ($OR > 1$; $p < 0.001$). The effect of allergen-specific immunotherapy on the specified indicator of eosinophilic inflammation was demonstrated by a statistically significant difference in the mean values of fractional exhaled nitric oxide after a 12-month treatment period in the group of patients who received allergen-specific immunotherapy in combination with controller therapy versus the group of patients who received only controller therapy ($p = 0.012$). Thus, among school-age children with asthma and sensitization to cat allergens, the levels of fractional exhaled nitric oxide increased, especially in severe asthma. Not only the baseline fractional exhaled nitric oxide levels but also their dynamics after a three-month therapy should be considered when predicting the probability*

of establishing asthma control in these children. The inclusion of allergen-specific immunotherapy in the complex treatment of bronchial asthma in school-age children with sensitization to cat allergens has been shown to have a favourable therapeutic effect on the fractional exhaled nitric oxide levels.

Keywords: allergens, asthma, children, nitric oxide, therapy.

Introduction

Bronchial asthma is a chronic condition with a rising incidence and prevalence among children (Ramratnam SK, et al., 2017; Global Initiative for Asthma, 2022). There is considerable evidence that cat allergens are triggers of childhood asthma, and cat allergen sensitivity is common, especially among children with respiratory allergies (Dávila I, et al., 2018; Dharmage SC, et al., 2019; Sparkes AH., 2022).

In general, children are more likely to develop atopic asthma with eosinophilic inflammation. Under these circumstances, specific biomarkers are used as indicators of this inflammation. These include the count of eosinophils in blood and sputum, fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and the study of T2 cytokine gene expression (Arnold RJ, et al., 2018; Peters MC and Wenzel SE., 2020). Nitric oxide (NO) is known to be a signalling molecule synthesized from L-arginine in response to inflammatory cytokines in airway epithelial cells and is present in exhaled breath (Rao DR, et al., 2016).

FeNO is well-known as a marker of eosinophilic airway inflammation, and its application as a diagnostic tool for asthma treatment is being debated (Arnold R.J.G., et al., 2018; Laura Chen, et al., 2022). The measurement of FeNO and forced expiratory flow (FEF 25-75%) has been found to increase asthma diagnosis accuracy in children aged 8-16 years (Eom SY, et al., 2020).

FeNO should be used not only for asthma diagnosis but also for inhaled corticosteroid administration and therapeutic response assessment (Wang K, et al., 2020; Rupani H and Kent BD., 2022). The focus is on dynamic monitoring of FeNO values, which has been found to be beneficial in therapy management and treatment failure reduction (Wang X, et al., 2019). This problem is being investigated in terms of different age groups, particularly schoolchildren, and the impact of various individual characteristics on FeNO levels (Czubaj-Kowal M, et al., 2022).

Aim

The aim of the research was to determine the fractional exhaled nitric oxide concentrations in school-age children with asthma and sensitization to cat allergens in order to predict asthma control status and assess therapeutic response.

Materials and methods

430 patients were selected to participate in the study. The presence of bronchial asthma, children of both sexes, age 6-17 years, sensitization to at least one of the cat allergens (Fel d 1, Fel d 2, Fel d 4, Fel d 7) and availability of informed consent were determined as the inclusion criteria. Severe asthma criteria were met by 26 (6.05%) patients; intermittent asthma was observed in 124 (28.84%) patients; mild persistent – 192 (44.65%) patients; moderate persistent - 88 (20.47%) patients.

The patients underwent clinical examination, a skin-prick test, spirometry (BTL-08 SPIRO, UK), and total IgE testing. The sensitization profile was studied using the ALEX² test (Austria). The FeNO concentration was measured in ppb (parts per billion) (NIOX VERO, Sweden).

187 boys (61.92%) and 115 girls (38.08%) were enrolled in a retrospective study to determine the probability of achieving bronchial asthma control. A one-factor logistic regression analysis was conducted.

The 12-month prospective study included 128 children - 69 boys (53.91%) and 59 girls (46.09%). The patients were divided into 3 groups. A total of 96 children were assigned to Group No1, which received only basic therapy without allergen-specific immunotherapy (AIT). Group No2 consisted of 32 children who were prescribed both basic therapy and AIT, while Group No3 consisted of 40 children who got only basic therapy without AIT and were clinically comparable to Group No2. 13 children received AIT using Alxoid (polymerized allergen extract) (Immunotek, S.L., Spain) as a suspension for subcutaneous administration (2000 TO/mL and 10,000 TO/mL), which contains cat hair allergenic extract. 19 children

received AIT using Oraltek (monoallergen) (Imunotek, S.L., Spain) in the form of a sublingual spray (30,000 TO/mL), which contains cat hair allergenic extract.

The IBM SPSS Statistics Base (version 22) was used to conduct the statistical analysis. Statistical significance was defined as a value of $p < 0.05$. The geometric mean and the 95% confidence interval (CI) were reported for each group. The Commission on Bioethical Expertise and Scientific Research Ethics of Bogomolets National Medical University approved the design of this research.

Results

All patients had a rise in fractional exhaled nitric oxide of > 20 ppb, with children with severe asthma having levels of 35 ppb or higher. FeNO values were 30.47 (95% CI 30.10 - 30.84) ppb in patients with intermittent and mild persistent asthma, 33.67 (95% CI 32.32 - 35.02) ppb in patients with moderate asthma, and 39.65 (95% CI 37.21 - 42.10) ppb in patients with severe asthma. There was a statistically significant difference in FeNO values for severe and moderate asthma ($p = 0.009$), for severe and intermittent or mild persistent asthma ($p < 0.001$), for moderate and intermittent or mild persistent asthma ($p = 0.007$).

After a 12-month treatment period, the findings demonstrated a correlation between bronchial asthma control and baseline FeNO ($r = -0.172$; $p < 0.001$), as well as a correlation between bronchial asthma control and FeNO dynamics after a three-month therapy ($r = 0.619$; $p < 0.001$). The study revealed a correlation between FeNO dynamics and sensitization to three or more cat al-

lergens ($r = -0.384$; $p < 0.001$), as well as a correlation between FeNO dynamics and the elimination of exposure to cats - $r = -0.333$; $p < 0.001$.

One-factor logistic regression analysis was carried out to predict bronchial asthma control status in these children after a 12-month treatment period. The findings are described in Table 1. Baseline FeNO and FeNO dynamics were among the identified factor characteristics. The clinical observations of 302 patients who met the criteria for inclusion were assessed. The ultimate result was identified as the establishment of bronchial asthma control in school-age children with sensitization to cat allergens after a 12-month treatment period, with $Y = 0$ if bronchial asthma control was not established, and $Y = 1$ if bronchial asthma control was established. Among 302 patients, clinical asthma control status was improved in 185 (61.3%) children, while it was not better in 117 (38.7%) patients after a 12-month treatment period.

Increasing baseline FeNO levels reduced the probability of establishing bronchial asthma control in these children after a year of therapy ($OR < 1$; $p < 0.001$). The dynamics of FeNO reduction increased the probability of achieving bronchial asthma control after a three-month therapy ($OR > 1$; $p < 0.001$).

In a prospective study with a 12-month dynamic follow-up, therapeutic parameters were evaluated in 128 patients who met the inclusion criteria. In general, the study revealed a statistically significant difference between baseline FeNO values and FeNO dynamics after a 12-month treatment period ($p < 0.001$), with the dynamics

Table 1. One-factor logistic regression analysis for predicting bronchial asthma control status in school-age children with sensitization to cat allergens after a 12-month treatment period

Factor	The value of the model coefficient, $b \pm mb$	Significance level of the difference between the correlation coefficient and 0, p	Area under the ROC curve model, AUC (95% CI)	Odds ratio, OR (95% CI)	Significance level of the difference between OR and 0, p
Baseline FeNO, ppb	-0,12±0,03	<0,001	0,61 (0,54–0,67)	0,89 (0,84–0,94)	<0,001
FeNO dynamics after a three-month therapy, %	0,26±0,03	<0,001	0,90 (0,86–0,94)	1,30 (1,24–1,37)	<0,001

Group	Before treatment	After a 12-month treatment period	p
No1, n=96	32,59 ± 4,95	26,59 ± 4,27	p < 0,001
No2, n=32	30,50 ± 2,92	22,97 ± 1,56	p < 0,001
No3, n=40	31,18 ± 4,36 p = 0,703 *	24,80 ± 3,72 p = 0,012 *	p < 0,001

* p between groups No2 and No3

Table 2. FeNO value dynamics in school-age children with bronchial asthma and sensitization to cat allergens after treatment

of FeNO reduction. However, after a year of therapy, FeNO values of > 20 ppb were observed in 127 children (99.22%), while in one patient, the FeNO level was 20 ppb.

Group No2, which received AIT in combination with controller therapy, and the comparison Group No3, which received only controller therapy without AIT, had no statistically significant difference (p = 0.703) in baseline FeNO values, with 30.50 (95 % CI 29.45 - 31.55) ppb and 31.18 (95% CI 29.78 - 32.57) ppb, respectively. A 12-month dynamic observation showed a decrease in FeNO values to 22.97 (95% CI 22.41 - 23.53) ppb and 24.80 (95% CI 23.61 - 25.99) ppb, respectively (p < 0.001 for both groups compared to the baseline FeNO measurement). After a 12-month treatment period, mean FeNO values in Group No1 were 26.59 (95% CI 25.73 - 27.46)% compared to 32.59 (95% CI 31.59 - 33.60)% p < 0.001) at baseline. At the 12-month visit, the difference between mean FeNO values in groups No2 and No3 was statistically significant (p = 0.012) (Table 2).

Discussion

Increased baseline FeNO values are a marker of eosinophilic airway inflammation in children and are consistent with data from other studies (Loewenthal L and Menzies-Gow A., 2022). The dynamics of FeNO values, not just baseline FeNO values, have been demonstrated to be crucial for improving asthma control after a 12-month treatment period. FeNO should not be considered a diagnostic criterion for asthma, but it is useful for monitoring and tracking the progression of atopic diseases, particularly the response to therapy in asthma patients.

Using the method of construction and analysis of one-factor logistic regression models, we found a correlation (p < 0.05) between the probability of establishing bronchial asthma control

in school-age children with sensitization to cat allergens after a year of therapy and the values of both baseline FeNO and FeNO dynamics after a three-month therapy. This is important for predicting the clinical course of asthma in children and improving asthma control. FeNO dynamics should be continuously monitored because they indicate a decrease in the severity of eosinophilic airway inflammation, which is associated with the therapeutic response. Anti-inflammatory therapy is primarily prescribed.

However, a personalized approach to the treatment of children with asthma should evaluate the potential impact on causative allergens as well as elimination methods. Allergen-specific immunotherapy provides beneficial effects because it influences the course of allergic disease by inducing immune tolerance (Lee S, et al., 2022). The effect of AIT on FeNO values is demonstrated by a statistically significant difference in mean FeNO values after a 12-month treatment period in the group of patients receiving AIT in combination with controller therapy versus the group of patients receiving only controller therapy (p = 0.012). This effect of allergen-specific immunotherapy on fractional exhaled nitric oxide values in asthmatic children is consistent with the results of other studies (Ai T, et al., 2020), but they specify them for the age group of 6-17 years and existing sensitization to cat allergens.

Conclusions

1. In school-age children with asthma and sensitization to cat allergens, fractional exhaled nitric oxide levels are elevated, particularly in severe asthma, as a reflection of existing eosinophilic airway inflammation.
2. Increasing baseline FeNO values reduce the probability of establishing bronchial asthma control in these children after a 12-month treatment period.

3. Following a three-month therapy, a more significant decrease in FeNO values increases the probability of achieving bronchial asthma control in these patients.
4. The inclusion of allergen-specific immunotherapy in the complex treatment of asthma in school-age children with sensitization to cat allergens has been shown to have a favourable therapeutic effect on the fractional exhaled nitric oxide levels.

Funding

This research received no specific financing from governmental, private, or non-profit funding agencies.

Conflicts of interest

The author declares no conflicts of interest.

Consent to publication

The author approved the final version of the manuscript and agreed to have it published.

ORCID ID and Authors contribution

[0000-0001-7200-4703](https://orcid.org/0000-0001-7200-4703) (A,B,C,D,E,F) Kryvo-pustova Mariia

- A – Research concept and design,
- B – Collection and/or assembly of data,
- C – Data analysis and interpretation,
- D – Writing the article,
- E – Critical revision of the article,
- F – Final approval of article.

REFERENCES

- Ai, T., Wang, L., Luo, R., Fan, Y., Liao, H., Xia, W., Zhang, L., & Duan, Y. (2020). Effects of sublingual-specific immunotherapy on pulmonary function and exhaled nitric oxide levels in asthmatic children with and without allergic rhinitis. *Translational pediatrics*, 9(5), 686–694. <https://doi.org/10.21037/tp-20-322>
- Arnold, R. J., Massanari, M., Lee, T. A., & Brooks, E. (2018). A Review of the Utility and Cost Effectiveness of Monitoring Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in Asthma Management. *Managed care (Langhorne, Pa.)*, 27(7), 34–41.
- Czubaj-Kowal, M., Nowicki, G. J., Kurzawa, R., Polak, M., & Ślusarska, B. (2022). Factors Influencing the Concentration of Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in School Children Aged 8-9-Years-Old in Krakow, with High FeNO Values ≥ 20 ppb. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(2), 146. <https://doi.org/10.3390/medicina58020146>
- Dávila, I., Domínguez-Ortega, J., Navarro-Pulido, A., Alonso, A., Antolín-Amerigo, D., González-Mancebo, E., Martín-García, C., Núñez-Acevedo, B., Prior, N., Reche, M., Rosado, A., Ruiz-Hornillos, J., Sánchez, M. C., & Torrecillas, M. (2018). Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*, 73(6), 1206–1222. <https://doi.org/10.1111/all.13391>
- Dharmage SC, Perret JL and Custovic A (2019) Epidemiology of Asthma in Children and Adults. *Front. Pediatr.* 7:246. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00246>
- Eom, S. Y., Lee, J. K., Lee, Y. J., & Hahn, Y. S. (2020). Combining spirometry and fractional exhaled nitric oxide improves diagnostic accuracy for childhood asthma. *The clinical respiratory journal*, 14(1), 21–28. <https://doi.org/10.1111/crj.13095>
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Available from: www.ginasthma.org
- Chen, L., Agalliu, I., Roth, A., & Rastogi, D. (2022). Association of fractional exhaled nitric oxide with asthma morbidity in urban minority children. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*, 1–12. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/02770903.2022.2073549>
- Lee, S. P., Shin, Y. S., Kang, S. Y., Kim, T. B., & Lee, S. M. (2022). Recent Advances in Allergen-Specific Immunotherapy in Humans: A Systematic Review. *Immune network*, 22(1), e12. <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e12>
- Loewenthal, L., & Menzies-Gow, A. (2022). FeNO in Asthma. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 10.1055/s-0042-1743290. Advance online publication. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743290>
- Peters, M. C., & Wenzel, S. E. (2020). Intersection of biology and therapeutics: type 2 targeted therapeutics for adult asthma. *Lancet (London, England)*, 395(10221), 371–383. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33005-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33005-3)
- Ramratnam, S. K., Bacharier, L. B., & Guilbert, T. W. (2017). Severe Asthma in Children. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 5(4), 889–898. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.031>
- Rao, D. R., & Phipatanakul, W. (2016). An Overview of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Children with Asthma. *Expert review of clinical immunology*, 12(5), 521–530. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2016.1141049>
- Rupani, H., & Kent, B. D. (2022). Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management. *Chest*, 161(4), 906–917. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.10.015>
- Sparkes A. H. (2022). Human allergy to cats: A review of the impact on cat ownership and relinquishment. *Journal of feline medicine and surgery*, 24(1), 43–52. <https://doi.org/10.1177/1098612X211013016>

Wang, K., Verbakel, J. Y., Oke, J., Fleming-Nouri, A., Brewin, J., Roberts, N., Harada, N., Atsuta, R., Takahashi, K., Mori, K., Fujisawa, T., Shirai, T., Kawayama, T., Inoue, H., Lazarus, S., Szeffler, S., Martinez, F., Shaw, D., Pavord, I. D., & Thomas, M. (2020). Using fractional exhaled nitric oxide to guide step-down treatment decisions in patients with asthma: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *The European respiratory journal*, 55(5), 1902150. <https://doi.org/10.1183/13993003.02150-2019>

Wang, X., Wu, L., Zhang, Z., Kong, Q., Qi, H., & Lei, H. (2019). The Reliability of Adjusting Stepped Care Based on FeNO Monitoring for Patients with Chronic Persistent Asthma. *Open medicine (Warsaw, Poland)*, 14, 217–223. <https://doi.org/10.1515/med-2019-0015>

Дослідження фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibiliзацією до алергенів котів

Кривопустова Марія

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

Address for correspondence:

Kryvopustova Mariia

E-mail: kryvopustova@gmail.com

Анотація: бронхіальна астма є одним із найпоширеніших хронічних захворювань в дитячому віці. Доведено, що алергени, котрі продукуються котами, є тригерами астми у дітей. Для дітей більш притаманна атопічна бронхіальна астма з еозинофільним запаленням, при цьому вивчаються біомаркери зазначеного запалення. Фракційний оксид азоту в повітрі, що видихається відомий як показник еозинофільного запалення дихальних шляхів. Мета дослідження – вивчення значення фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibiliзацією до алергенів котів для прогнозування досягнення контролю астми та оцінки терапії, що проводиться. До дослідження було включено 430 дітей віком 6-17 років з бронхіальною астмою та сенсibiliзацією до алергенів котів. Вивчався профіль сенсibiliзації за допомогою багатокомпонентної молекулярної алергодіагностики (ALEX², Австрія). Аналізували рівень фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається (NIOX VERO, Швеція). Для аналізу ймовірності досягнення контролю астми було ретроспективно проаналізовано 302 пацієнта та використано метод побудови та аналізу однофакторних логістичних моделей регресії. До проспективного дослідження тривалістю 12 місяців було включено 128 дітей. Спостерігалось підвищення фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається > 20 ppb у всіх пацієнтів, причому діти з важкою астмою мали рівень 35 ppb та вище. Показаний кореляційний зв'язок між досягненням контролю астми через 12 місяців лікування та динамікою через 3 місяця рівня фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається ($r = 0,619$; $p < 0,001$). Спостерігається зниження ймовірності досягнення контролю астми у дітей шкільного віку з сенсibiliзацією до алергенів кота через 12 місяців при зростанні початкового рівня фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається ($VSH < 1$; $p < 0,001$). Також має місце збільшення ймовірності досягнення цього контролю при зростанні показника динаміки через 3 місяця фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається у бік зменшення його рівня ($VSH > 1$; $p < 0,001$). Статистично значуща різниця між середнім значенням показнику фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається через 12 місяців в групі пацієнтів, котрі отримували алерген-специфічну імунотерапію на тлі базисної терапії та в групі дітей, котрі отримували

лише базисну терапію ($p = 0,012$) демонструє вплив алерген-специфічної імунотерапії на значений показник еозинофільного запалення. Таким чином, рівень фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається у дітей шкільного віку з бронхіальною астмою та сенсibiliзацією до алергенів котів підвищений, особливо при важкій астмі. Для прогнозування ймовірності досягнення контролю астми у цих дітей слід враховувати не лише початковий рівень фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається, але й його динаміку через 3 місяця лікування. Доведений позитивний терапевтичний вплив включення алерген-специфічної імунотерапії до комплексного лікування астми у дітей шкільного віку з сенсibiliзацією до алергенів котів на рівень фракційного оксиду азоту в повітрі, що видихається.

Ключові слова: алергени, астма, діти, оксид азоту, терапія.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

UDC: 616.61-007.274-073.7:611.9
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(132\).2022.83-86](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(132).2022.83-86)

Received: June 17, 2022

Accepted: August 21, 2022

Підковоподібна нирка, комплексне радіонуклідне дослідження

Тертична Дарина, Романенко Ганна, Ткаченко Михайло

Кафедра радіології та радіаційної медицини, Національний медичний університет ім.
Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Tertychna Daryna,

E-mail: oksan212@gmail.com

Анотація: в статті розглянуті питання встановлення функціональної здатності підковоподібної нирки як загалом, так і по її номінальних частках, за допомогою динамічної реносцинтиграфії. Такі дослідження є необхідними для дітей будь якого віку з виявленими аномаліями розвитку сечовивідної системи для одночасного дослідження анатомо-топографічного стану і функціональної здатності аномально розвинутої нирки.

Ключові слова: підковоподібна нирка, функціональна здатність, діагностика, динамічна реносцинтиграфія

Вступ

Підковоподібна нирка - найчастіша аномалія злиття нирок, трапляється раз на 400/500 випадків, в два рази частіше у осіб чоловічої статі (Лук'яненко, 2015). Ризик-факторами вважаються фактори дефектів формування в ембріогенезі і вплив спадковості (Van der Ven AT at all, 2018). Зазвичай перебіг цієї аномалії безсимптомний, але може маніфестувати в дитячому віці запальними захворюваннями сечовивідної системи (Ковальський та ін., 2017). Лабораторні аналізи вказують лише на наявність запалення, але не дають чіткої відповіді про ступінь і стан порушення ниркової функції при змінній будові нирки (Пасечніков та ін., 2019).

Мета

Метою роботи було довести унікальність показників динамічної реносцинтиграфії при хронічному пієлонефриті у пацієнта 12-ти років з вперше виявленою підковоподібною ниркою.

Матеріали і методи.

На обстеження було направлено пацієнта К-ко 12 років з діагнозом «підковоподібна нирка», встановленого за допомогою ультразвукового дослідження. Методом динамічної реносцинтиграфії (ДРСГ) з Tc^{99m} – діетилентриамінпентаоцетом (ДТПО) було необхідно провести оцінку функціонального стану, структурних і морфологічних змін паренхіми нирки. За допомогою цього радіофармацевтичного препарату можна оцінити загальну фільтраційну здатність нирки загалом і роздільно кожної частки нирки, вирахувати відсоткову кількість функціонуючої паренхіми. Дослідження виконували за стандартною методикою. Пацієнт досліджувався лежачи, детектор з боку спини так, щоб до поля його зору потрапляла нирка і сечовивідні шляхи з сечовим міхуром. РФП вводили внутрішньовенно, із розрахованої на вік і вагу дитини активності, в об'ємі 0,3-0,5 мл. Після введення РФП проводили комп'ютерний запис ін-

формації з експозицією 1 кадр за 1 хвилину. Тривалість дослідження – 20 хвилин. Після закінчення проводилась якісна і кількісна обробка отриманої інформації (Ткаченко та інш., 2019). Такий пацієнт дитячого віку відноситься до діагностичної категорії БД (діагностична категорія згідно з НРБУ-97), що дозволяє проведення променевиx методів дослідження, але не вище за 20 мЗв на рік. Саме ці умови надають перевагу радіонуклідним методам, які дають одночасну оцінку будови нирки і її функціональної здатності.

Короткий опис випадку

Пацієнт К-ко, 12 років повторно звернувся до сімейного лікаря. Скарги на підвищення температури до 37,5-38° С, загальна слабкість, тягнучий біль в попереку, зміна кольору і помутніння сечі. За результатами ЗАС і ЗАК був встановлений діагноз «загострення хронічного пієлонефриту». Також було видано електронне направлення на ультразвукове дослідження сечовивідної системи (Визир, 2019). За його результатами: «ультразвукові ознаки аномалії розвитку нирок, підозра на підковоподібну нирку». Далі був направлений на екскреторну урографію для уточнення ступеню аномалії розвитку. Але у пацієнта виявилась алергічна реакція на контрастний засіб. Було проведено

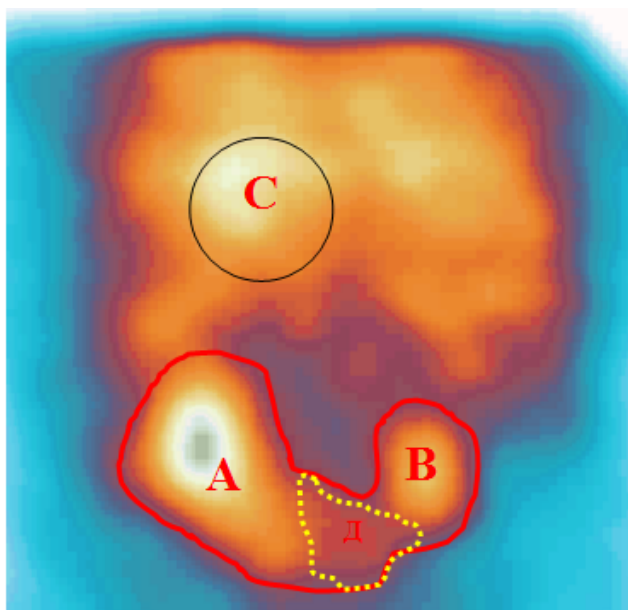
стандартне протизапальне лікування, згідно з клінічним протоколом. За два тижня клінічні прояви зникли, але в лабораторних показниках залишились ознаки запалення. Було вирішено направити пацієнта на проведення динамічної реносцинтиграфії, перевагою якої є відсутність алергічних протипоказань.

Результат

Візуально підковоподібна нирка складається з двох часток, несиметрична (ліва частка більша за праву приблизно в 2 рази), положення перешийку на рівні L2 (рис.1).

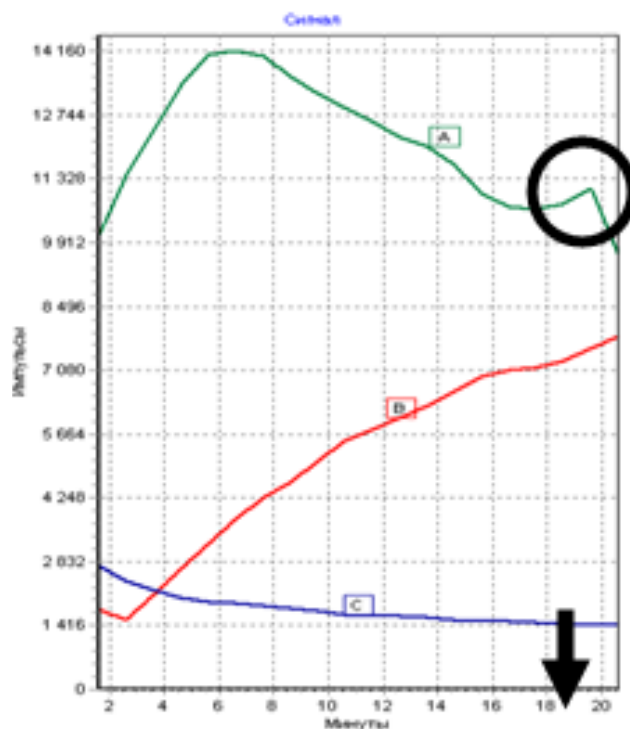
Розподіл радіофармацевтичного препарату дифузно-нерівномірний. Миска розділена, сечоводи візуалізувались на 6-9 хвилинах як два розділних, правий має ознаки звивистості і звуження, ознаки міхурово-сечоводного рефлюксу в ліву частку на 19 хв, справа - не виявлено. За даними проведеного аналізу фільтраційна здатність лівого сегмента підковоподібної нирки достатня, правого сегмента - значно знижена.

Рис.1. Сцинтифото нирки на 3 хвилині



А- лівий сегмент нирки, В- правий сегмент, С- зона серця, Д – перешийок.

Рисунок 2. Ренограма за 20 хвилин



А- ренограма паренхіматозного типу над лівим сегментом нирки. В- ренограма обструктивного типу над правим сегментом. С- серцева крива для оцінки швидкості очищення крові від РФП. Стрілкою і маркером позначений час міхурово-сечоводного рефлюксу.

Київський міський науково-практичний центр радіонуклідної діагностики
 Кафедра радіології НМУ імені О.О.Богомольця
 Відділення радіонуклідної діагностики КМКЛ №14
 м. Київ, пр-т Перемоги, 34. Тел. (044) 456-10-11, тел./факс (044) 456-82-97

Клінічне дослідження: Динамічна реносцинтиграфія

ПІБ: К-хо О.П.	Вік: 12	Зріст: 140	Вага: 25	Стать: ч
Дата дослідження: 3.03.2020	Номер дослідження: 369			
Положення пацієнта: лежачи		Програмне забезпечення: SW		
Тип коліматору: загального призначення		Попередній діагноз: аномалія розвитку СВС, підковоподібна нирка		
РФП: Тс ^{99m} ДТПО		Активність (МБк): 40		
Ефективна доза опромінення (мЗв): 0.34		Категорія пацієнта: БД		

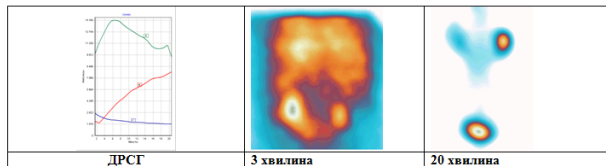


Рис.3. Протокол динамічної реносцинтиграфії

Параметри ДРСГ

Ключові	Лівий сегмент	Правий сегмент
ШКФ загальна (мл/хв.)	75	
ШКФ розд. (мл/хв.)	55	20
ШКФ стандартизована (мл/хв.)	72	
Tmax (хв.)	6,5	20
T 1/2 max (хв.)	немає	немає
Відсоток виведення до 20 хв.	30	0
Коефіцієнт асиметрії (л.н/п.н.)	3,02	
Тип ренограми	паренхіматозний	обтураційний
Миска:		
Tmax (хв.)	8	20
T 1/2 max (хв.)	немає	немає
Відсоток виведення до 20 хв.	30	0

Заключення: За даними ЕОМ аналізу фільтраційна здатність лівого сегмента підковоподібної нирки достатня, правого сегмента - значно знижена. Екскреторна здатність лівого сегмента нирки помірно уповільнена, правого сегмента - різко уповільнена. Лівобічний рефлюкс на 19 хвилині. Кількість функціонуючої паренхіми у правому сегменті зменшено на 60% порівняно з лівим сегментом.

Екскреторна здатність лівого сегмента нирки помірно уповільнена, правого сегмента - різко уповільнена. Над лівим сегментом тип кривої – паренхіматозний, правим – обтураційний (явища обструкції) (рис.2).

Кількість функціонуючої паренхіми у правому сегменті зменшено на 60% порівняно з лівим сегментом. Всі отримані показники вводяться до уніфікованого протоколу радіонуклідного дослідження (рис.3).

Збільшення часу внутрішньониркового транзиту РФП свідчить про порушення функції аномально побудованої нирки, зменшення кількості функціонуючих нефронів і спотворення гемодинаміки нирки.

Обговорення

В даному конкретному випадку діагноз «Вроджена вада розвитку, підковоподібна нирка» необхідно доповнити «з порушенням фільтраційно-екскреторної здатності, зниженням кількості функціонуючої паренхіми, більше справа. Лівобічний пасивний МСР I ступеня». Тобто, цей випадок набагато складніший, ніж здавалось спочатку і дитина повинна одразу попасти на диспансерний облік до дитячого уролога. Необхідно пам'ятати, що радіонуклідні дослідження більш безпечні для пацієнтів дитячого віку. Не викликають алергічних реакцій. Ефективна еквівалентна доза опромінення при ДРСГ не перевищує 0.4 мЗв, а при рентгенівській діагностиці складає до 4 мЗв.

Висновки

При динамічній сцинтиграфії синхронно оцінюється анатомічна будова сечовидільної системи, її топографічне положення, функ-

ціональна здатність і виявляються пасивні рефлюкси. При аномаліях розвитку нирок у дітей часто порушується функція і тому необхідний постійний нагляд для корекції лікування. Тому доцільно ввести в діагностичний алгоритм обстеження дітей при виявленні аномалій розвитку сечовивідної системи і застосовувати ДРСГ в якості моніторингу.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів у будь-якій сфері відсутній. Всі дослідження і аналіз результатів роботи проводились в рамках діагностичної і наукової роботи із залученням членів студентського наукового гуртка.

Згода на публікацію

У статті використаний архівний матеріал НДР кафедри. Власні данні пацієнта не висвітлені. В рамках проведеної НДР кафедри отримувалась згода у родичів чи опікунів пацієнтів дитячого віку. Біоетична комісія зауважень по темі не мала.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0003-4717-2435](https://orcid.org/0000-0003-4717-2435) (A,B,C,D) Tertychna Daryna

[0000-0001-9527-4925](https://orcid.org/0000-0001-9527-4925) (A, B, C, D, E) Romanenko Anna

[0000-0003-4210-1566](https://orcid.org/0000-0003-4210-1566) (A, B, C, D, E, F) Tkachenko Mikhail

A- Концепція роботи та дизайн, B- аналіз даних, C- Відповідальність за статистичний аналіз, D- Написання статті, E- Критичний огляд, F- Остаточне схвалення статті.

ЛІТЕРАТУРА

- Визир В. А. Ультразвуковая диагностика в практике врача-терапевта: руководство/ В.А. Визир, И.Б. Приходько. - Вінниця : Нова книга, 2007. - 400 с.
- Радіологія. Київ, Книга плюс, 2011. -721 с.
- Ковальський О. В. Радіологія. Променева терапія. Променева діагностика : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / О. В. Ковальський, Д. С. Мечев, В. П. Данилевич. - 2-ге вид. - Вінниця : Нова книга, 2017. - 512 с.
- Норми радіаційної безпеки України; доповнення: Радіаційний захист від джерел потенційного опромінення (НРБУ-97/Д-2000). Голов.державн.санітарний лікар, МОЗ України; Постанова, Норми, Структура. Від 12.07.2000 № 116.
- Ткаченко М.М., Романенко Г.О., Миронова О.В. Макаренко А.В., Гороть І.В. Лазар Є.Д. Значення радіонуклідних методів дослідження при встановленні діагнозу карциноми нирки // Радіологічний вісник. – 2021. – № 1-2 (78-79). – С. 57-58.
- Природжені вади розвитку сечовидільної системи в дітей раннього віку та синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини / Н.С. Лук'яненко, К.А. Кенс, Н.А. Петрица, О.Я. Короляк. Нирки. 2015. №1(11). С. 12-17.
- Урологія : підруч. для студ. мед. навч. закл. IV рівня акредит. вид. 3-те випр. і доповн. / С. П. Пасечніков, С.О. Возіанов [та ін.] ; під ред. С. П. Пасечнікова. - Вінниця : Нова книга, 2019. - 424 с.: іл.
- Ткаченко М.М., Романенко Г.О., Макаренко А.В., Миронова О.В. Оптимізація сцинтиграфічних досліджень із нефротропними препаратами // Радіологічний вісник. – 2019. - № 1-2 (70-71). – С. 127.
- Норми радіаційної безпеки України; доповнення: Радіаційний захист від джерел потенційного опромінення (НРБУ-97/Д-2000).
- Голов.державн.санітарний лікар, МОЗ України; Постанова, Норми, Структура. Від 12.07.2000 № 116.
- Оцінка діагностичної значущості питомої функції паренхіми нирок за результатами динамічної реносцинтиграфії з ^{99m}Tc-МАГЗ (попередні дослідження) М.О. Ніколов, В.Ю. Кундін, А.Л. Камінська, Г.О. Романенко, Д.О. Супрунюк. Український радіологічний журнал, 334-336
- Van der Ven AT, Vivante A, Hildebrandt F. Novel Insights into the Pathogenesis of Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. J Am Soc Nephrol 2018; 29-36.

Horseshoe kidney, complex radionuclide examination

Tertychna Daryna, Romanenko Anna, Tkachenko Mikhail

Department of Radiology and Radiation Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Tertychna Daryna,

E-mail: oksan212@gmail.com

Abstract: The article examines the issue of establishing the functional ability of the horseshoe kidney both in general and in its nominal parts, using dynamic renoscintigraphy. Such studies are necessary for children of any age with detected anomalies of the development of the urinary system for the simultaneous study of the anatomical and topographical state and functional capacity of the abnormally developed kidney.

Key words: horseshoe kidney, diagnosis, radionuclide imaging, scintigraphy.



Copyright: © 2022 by the authors.
Licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an **open access** article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.



Адреса для кореспонденції:

Редакція Українського науково-медичного молодіжного журналу,
науковий відділ НМУ,
бул. Т.Шевченка, 13, м.Київ, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця

www.nmuofficial.com

Видавничий дім «АДЕФ-Україна»
01030, Київ, вул Б. Хмельницького, 32, оф. 40а
тел.:+380442840860, факс:+380442840850

e-mail: adef@adef.com.ua

www.adef.com.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4605 від 28.08.2013 р.

Підписано до друку 27.09.2022 р.

Формат 60×84/8, друк офсетний, папір офсетний

Тираж 50, Зам. № Ж-2022/15.09.



Correspondence address:

Editorial board of the Ukrainian Scientific Medical Youth Journal
Research Department of NMU,
13, T. Shevchenka blvd. Kyiv, 01601

www.mmj.nmuofficial.com

E-mail: usmyj@ukr.net

Bogomolets National Medical
University

www.nmuofficial.com

«ADEF-Ukraine» Publishing House
01030, Kyiv, B. Khmel'nitskogo str., 32, of 40a
tel.:+380442840860, fax:+380442840850

e-mail: adef@adef.com.ua

www.adef.com.ua

Certificate of the subject of publishing
ДК № 4605 dated 28.08.2013

Signed in print on 27.09.2022 p.
Format 60×84/8, offset print, offset paper
Circulation: 50 Order № J-2022/15.09.